

## Ghid

de management al anginei pectorale stabile

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 608bis din 03/09/2009, Actul a intrat în vigoare la data de 03 septembrie 2009

**RESPONSABIL:** Prof. Dr. Dragoș Vinereanu Președinte Comisia de Cardiologie a Ministerului Sănătății

Grupul de Lucru asupra Managementului Anginei Pectorale Stabile din cadrul Societății Europene de Cardiologie

Autori/Membrii Grupului de Lucru (Task Force), Kim Fox, Chaiperson, Londra (UK)^ș, Maria Angeles, Alonso Garcia, Madrid (Spania), Diego Ardissino, Parma (Italia), Pawel Busyman, Katowice (Polonia), Paolo G. Camici, Londra (UK), Filippo Crea, Roma (Italia), Caroline Dalz, Londra (UK), Guz De Backer, Ghent (Belgia), Paul Hjendahl, Stockholm (Suedia), Jose Lopez-Sendon, Madrid (Spania), Jean Marco, Toulouse (Franța), Joao Morais, Leiria (Portugalia), John Pepper, Londra (UK), Udo Sechtem, Stuttgart (Germania), Maarten Simoons, Rotterdam (Olanda), Kristian Thygesen, Aarhus (Danemarca)

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG), Silvia G. Piori (Președinte) (Italia), Jean-Jaques Blanc (Franța), Andrej Budaj (Polonia), John Camm (UK), Veronica Dean (Franța), Jaap Deckers (Olanda), Kenneth Dickstein (Norvegia), John Lekakis (Grecia), Keith McGregor (Franța), Marco Metra (Italia), Joao Morais (Portugalia), Ady Osterspaz (Germania), Juan Tamargo (Spania), Jose L. Zamorano (Spania)

Au revizuit documentul: Jose L. Zamorano (Coordonator) (Spania), Felicita Andreotti (Italia), Harald Becher (UK), Rainer Dietz (Germania), Alan Fraser (UK), Huon Gray (UK), Rosa Ana Hernandez Antolin (Spania), Kurt Huber (Austria), Dimitris T. Kremastinos (grecia), Attilio Maseri (Italia), Hans-Joachim Nesser (Austria), Tomasz Pasiarski (Polonia), Ulrich Sigwart (Elveția), Marco Tubaro (Italia), Michael Weis (Germania)

Traducerea este realizată de Dr. Mihaela Bolog, Dr. Mihaela Sălăgean, Dr. Alice Năstase, Dr. Maria Stefaniuc sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiopatie Ischemică - Președinte: Prof. Dr. Maria Dorobanțu; secretar: Dr Mihaela Rugină

+ Aceasta este versiunea integrală a Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehl001

^ș Autor corespondent. Chaiperson: Kim Fox, Clinica de Cardiologie, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK. Tel:+44 207 351 8626; fax: +44 207 351 8629. Adresa email: k.fox@rbh.nthames.nhs.uk

Conținutul acestui ghid al Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat strict pentru uz personal și în scop didactic. Comercializarea este interzisă. Nici o secțiune nu poate fi tradusă sau reprodușă fără acordul ESC. Acordul poate fi obținut de la Oxford University Press, care publică European Heart Journal, cu acordul ESC.

Denunț. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și a fost conceput după o analiză atentă a dovezilor disponibile la momentul elaborării.

Medicii sunt încurajați să-l folosească în momentul deciziei clinice. Ghidul nu acoperă responsabilitatea individuală a medicului în luarea deciziilor adecvate, care are și responsabilitatea de a verifica regulile aplicabile substanțelor medicamentoase și dispozitivelor la momentul prescrierii lor.

### 1. PREAMBUL

Ghidurile și documentele elaborate prin consensul experților au scopul de a prezenta toate datele relevante asupra unui anumit subiect, pentru a ajuta medicii să cântărească beneficiile și riscurile unui anumit diagnostic sau ale unei anumite proceduri terapeutice. Numeroase studii au demonstrat îmbunătățirea stării de sănătate a pacienților atunci când recomandările ghidurilor sunt aplicate în practică.

Un număr mare de ghiduri și documente elaborate prin consensul experților au apărut în ultimii ani, sub egida Societății Europene de Cardiologie (ESC) sau a altor organizații și societăți. Această abundență ar putea ridica un semn de întrebare asupra autorității și veridicității ghidurilor, care pot fi garantate doar dacă au fost elaborate prin decizii dincolo de orice discuții. De aceea ESC și alte organizații au instituit recomandări în formularea ghidurilor și documentelor elaborate de consensul experților. Recomandările ESC pentru alcătuirea ghidurilor pot fi găsite pe pagina web a ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Pe scurt, ESC numește experți în domeniu cu scopul de a cerceta literatura de specialitate, de a face o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și tratament și de a aprecia raportul risc-beneficiu asupra terapiilor recomandate pentru managementul și/sau prevenția unei anumite condiții patologice. Sunt incluse aprecieri asupra stării de sănătate, acolo unde există date în acest sens. Puterea evidențelor în favoarea sau împotriva unei proceduri sau atitudini terapeutice specifice este judecată conform unor scale de gradare a recomandărilor și niveluri de evidență, așa cum este arătat mai jos.

Experților aleși în grupul de redactare li se cere să furnizeze declarații asupra oricăror relații ce pot fi privite ca un potențial sau real conflict de interese. Aceste declarații sunt înregistrate la Casa Inimii Europene, sediul ESC. Comitetul este responsabil și de susținerea acestor ghiduri sau declarații. Ghidurile și recomandările sunt prezentate într-o formă ușor de interpretat. Ele ar trebui să ajute medicii în deciziile clinice de zi cu zi, descriind modalitățile de abordare diagnostice și de tratament. Totuși, raționamentul ultim asupra pacienților individuali revine medicului curant.

Comitetul pentru Ghiduri Practice (CPG) al ESC supervizează și coordonează redactarea unor noi ghiduri și documente elaborate prin consensul experților, produse de grupurile de lucru sau la întruniri de consens. Comitetul este responsabil și de aprobarea acestor ghiduri și documente de consens sau declarații.

În momentul în care documentul a fost finalizat și aprobat de către toți experții implicați în Grupul de Lucru, acesta este prezentat specialiștilor din afară pentru recenzie. Uneori, documentul este prezentat unor grupuri de lideri de opinie europeni, specialiști în domeniu, pentru discuții și recenzie. Dacă este cazul, documentul este revizuit din nou și în final, aprobat de Comitetul pentru Ghiduri Practice și de membrii aleși ai boardului ESC și, apoi publicat.

După publicare, difuzarea mesajului este de o importanță covârșitoare. Publicarea rezumatelor, a formelor de buzunar și a formatelor electronice tip PDA sunt foarte utile. Totuși, inspectorii au raportat că potențiali beneficiari ai ghidurilor adesea nu sunt informați de existența acestora sau pur și simplu nu le aplică în practică. Din acest motiv, programele de implementare sunt necesare și reprezintă o componentă importantă în difuzarea cunoștințelor. În acest sens sunt organizate întruniri de către ESC. Întrunirile pentru implementarea ghidurilor se pot realiza și la nivel național, odată ce ghidurile au fost aprobate de către membrii ESC și chiar traduse, acolo unde este necesar.

În final, sarcina elaborării Ghidurilor sau documentelor de consens ale experților constă nu doar în integrarea celor mai noi date, dar constituie și o metodă didactică și de implementare a recomandărilor. Conexiunea între cercetare, elaborarea ghidurilor și implementarea lor în practică clinică poate fi integră doar dacă se raportează aplicarea ghidurilor în clinică. Se poate verifica, de asemenea, impactul implementării ghidurilor asupra stării de sănătate a pacienților.

#### Clase de recomandare

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător

#### Nivele de evidență

Dovezi de nivel A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize
Dovezi de nivel B	Date provenite dintr-un singur studiu randomizat sau mai multe studii mari, nerandomizate
Dovezi de nivel C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

## 2. INTRODUCERE

Angina pectorală stabilă este o afecțiune des întâlnită și generatoare de invalidități. Totuși, managementul anginei pectorale stabile nu a fost subiectul de discuție al unor studii largi randomizate, ca în cazul sindroamelor coronariene acute (SCA), incluzând angina instabilă și infarctul miocardic (IM). Strategia optimă de investigații și tratament este dificil de definit, și dezvoltarea noilor metode de diagnostic și evaluare a prognosticului, împreună cu evaluarea permanentă a strategiilor terapeutice, indică faptul că ghidurile existente trebuie reînnoite. În acest scop, Grupul de Lucru a obținut opinii de la o mare varietate de experți și a încercat să ajungă la un acord asupra abordării anginei pectorale stabile, ținând cont nu doar eficiența și siguranța mijloacelor terapeutice, dar și costul și disponibilitatea resurselor. Grupul de Lucru apreciază că aceste ghiduri ar trebui să reflecte fiziopatologia și managementul anginei pectorale, și anume a ischemiei miocardice datorate bolii arterelor coronare, de regulă macrovasculară (implicând arterele mari epicardice), dar și microvasculară în cazul unor pacienți. Grupul de Lucru nu a luat în discuție prevenția primară, care a constituit subiectul altor ghiduri publicate recent, limitându-se doar la prevenția secundară. Ghidurile și declarațiile de consens ale experților publicate recent care se suprapun într-o măsură considerabilă cu documentul de față sunt enumerate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Ghiduri și Declarații de Consens publicate recent care se suprapun cu ghidul de față

Ghid	Societatea	Anul publicării
Ghidul European de PCI în clinica practică	ESC	2005
Ghidul actualizat al ACC/AHA pentru CABG	ACC/AHA	2004
Documentul de Consens al Experților asupra inhibitorilor enzimelor de conversie	ESC	2004
Documentul de Consens al Experților asupra blocantelor	ESC	2004

receptorilor beta-adrenergici		
Tehnici imagistice de identificare a miocardului hibernant.	ESC	2004
Raport al Grupului de Lucru ESC		
Documentul de Consens al Experților pentru utilizarea agenților antiplachetari	ESC	2004
Ghid pentru prevenția bolilor cardiovasculare la femei	AHA, ACC, ACNP, ACOG, ACP, AMWA, ABC, CDCP, NHLBI, ORWH, STS, WHF	2004
Ghidul european de prevenire a bolilor cardiovasculare în clinica practică (Raportul 3 al Task Force)	ESC și altele	2003
Ghidul actualizat al ACC/AHA/ASE de Ecocardiografie	ACC, AHA, ASE	2003
Declarație de Consens a Societății Americane de Cardiologie Nucleară: Raport Task Force asupra femeilor cu BCI. Rolul imagisticii de apreciere a perfuziei miocardice la femeile cu BCI	Colegiul American de Cardiologie Nucleară	2003
Ghidul actualizat al ACC/AHA pentru testul de efort	ACC/AHA	2002
Ghidul actualizat al ACC/AHA pentru managementul pacienților cu angină cronică stabilă	ACC/AHA	2002
Documentul de Consens al Experților ACC pentru Studiile Intravasculare (IVUS)	ACC/ESC	2001
Documentul de Consens al Experților ACC/AHA pentru diagnosticul și prognosticul BCI prin examen CT	ACC/AHA	2000
Ghidul ACC/AHA pentru angiografie	ACC/AHA	1999
Managementul anginei pectorale stabile. Recomandările Grupului de Lucru al ESC	ESC	1997
Ghidul pentru test de efort al ESC	ESC	1993

### 3. DEFINIȚIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Angina stabilă este un sindrom clinic caracterizat prin disconfort toracic, mandibulă, umeri, spate, sau brațe, apărut tipic la efort sau stres emoțional și ameliorat în repaus sau la administrarea de nitroglicerină. Mai puțin obișnuit, disconfortul poate să apară în regiunea epigastrică. În 1772, William Heberden a introdus pentru prima dată termenul de "angină pectorală" pentru a defini sindromul în care există senzația de "presiune și anxietate" retrosternală, asociată în mod special cu efortul, deși etiologia sindromului nu a devenit cunoscută decât câțiva ani mai târziu. În prezent termenul este atribuit situațiilor în care sindromul este cauzat de ischemia miocardică, deși simptome similare pot apărea în boli ale esofagului, plămânilor sau boli ale peretelui toracic. Deși cea mai obișnuită cauză de ischemie miocardică este boala coronariană aterosclerotică, ischemia miocardică poate apărea și în lipsa acesteia (așa cum se întâmplă în cardiomiopatia hipertrofică sau dilatativă, stenoza aortică sau în alte boli cardiace rare, în care nu există obstrucție aterosclerotică la nivelul arterelor coronare, entități care nu sunt luate în discuție în documentul de față). Ischemia miocardică este produsă printr-un dezechilibru între oferta și consumul miocardic de oxigen. Oferta miocardică de oxigen este determinată de saturația de oxigen a sângelui arterial și de extracția miocardică de oxigen (care, în condiții normale sunt relativ fixe), și de fluxul sangvin coronarian care depinde de aria de secțiune a arterei coronare și de tonusul arteriolar. Atât aria de secțiune a vasului, cât și tonusul arteriolar, pot fi afectate sever în prezența plăcilor de aterom, conducând la un dezechilibru între ofertă și cerere, în condițiile în care necesarul miocardic de oxigen este crescut, așa cum se întâmplă în timpul efortului, legat de creșterea frecvenței cardiace, a contractilității miocardice și a stresului parietal. Activarea simpatică indusă prin ischemie poate accentua ischemia miocardică printr-o serie de mecanisme care includ creșterea consumului miocardic de oxigen și vasoconstricția coronariană. Cascada ischemică se caracterizează printr-o serie de evenimente care are ca rezultat anomalii metabolice, defecte de perfuzie, disfuncția regională, și ulterior, globală sistolică și diastolică, modificări electrocardiografice, și angina. Adenozina eliberată de miocardul ischemic pare a fi principalul mediator al anginei (durerea toracică), prin stimularea receptorilor A1 localizați în terminațiile nervoase cardiace. Ischemia este urmată de disfuncție contractilă reversibilă cunoscută sub numele de "stunning". Episoadele recurente de ischemie și "stunning" pot conduce la disfuncție cronică dar încă reversibilă, cunoscută sub denumirea de "miocard hibernant". Un episod scurt de ischemie determină "precondiționare", un mecanism important endogen de protecție, care determină rezistența miocardului la episoadele ischemice ulterioare.

Ischemia miocardică poate fi și silențioasă. Lipsa durerii se poate datora unei ischemii de scurtă durată și/sau puțin severă, sau poate fi de cauză neurologică (neuropatii, inhibiția durerii la nivel medular sau supramedular). La pacienții care dezvoltă ischemie silențioasă, dispneea și palpitațiile reprezintă echivalențe anginoase. Dispneea se poate datora disfuncției sistolice sau diastolice a ventriculului stâng, indusă de ischemie sau insuficienței mitrale tranzitorii.

La majoritatea pacienților, substratul patologic al anginei stabile este ateromatoza la nivelul arterelor coronare. Patul vascular normal are capacitatea de scădere a rezistenței, fluxul sangvin coronar putând să crească de până la 5-6 ori în timpul efortului maximal. Reducerea ariei de secțiune vasculară prin plăcile de aterom afectează capacitatea patului coronar de a-și scădea rezistența în timpul efortului maximal, ceea ce conduce la ischemie în funcție de gradul de obstrucție și de cererea miocardică de oxigen. Atunci când obstrucția luminală este < 40%, fluxul sangvin maximal la efort poate fi de regulă menținut. Dar reduceri ale diametrului luminal > 50% poate determina ischemie atunci când fluxul sangvin coronarian devine inadecvat pentru a satisface cerințele metabolice cardiace în timpul efortului sau stresului. Rezistența

vasculară este puțin modificată la grade ușoare de obstrucție, dar crește semnificativ în cazul obstrucției severe, rezistența triplându-se la grade de stenoză între 80%-90%. La grade similare de stenoză, pragul ischemie este influențat de alți factori care includ gradul de dezvoltare al circulației colaterale, gradul distribuției transmurale a vascularizației miocardice din zonele mai vulnerabile ale subendocardului către regiunea subepicardică, tonusul vascular și agregarea plachetară. Disfuncția endotelială ca și etiologie a anginei este discutată în cadrul Sindromului X coronarian. În cazuri rare, angina poate fi cauzată de existența unei punți musculare.

În cazul anginei stabile, pragul anginos poate varia considerabil de la o zi la alta și chiar în cadrul aceleiași zile. Variabilitatea simptomatologiei se datorează gradului variabil de vasoconstricție la nivelul stenozelor critice (stenoză dinamică) și/sau coronarelor distale, în funcție de factori precum temperatura mediului ambiant, stresul psihic și influențe neuromorale. Într-o anumită proporție, angina poate apărea ocazional în repaus.

Pacienții cu angină stabilă sunt la risc de a dezvolta un sindrom coronarian acut: angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST. Angina instabilă se caracterizează printr-o agravare bruscă a modelului anginos, care devine mai frecventă, mai severă și/sau apare la un prag mai mic sau la repaus. Infarctul miocardic se caracterizează prin angină prelungită (> 30 min) asociată cu necroză miocardică. Atât infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST, cât și infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST sunt adesea precedate de o perioadă de zile sau chiar săptămâni de angină instabilă. Fiziopatologia sindroamelor coronariene acute constă în eroziunea, fisura sau ruptura plăcii de aterom asociată cu agregarea plachetară, ceea ce conduce la ocluzie coronariană trombotică totală sau subtotală. Plachetele activate determină eliberarea de substanțe vasoconstrictoare, care în continuare pot afecta fluxul coronarian prin stimularea celulelor musculare netede vasculare atât local, cât și distal. Severitatea hemodinamică a plăcii de aterom înainte de a deveni instabilă este adesea ușoară. Studiile de ecografie intravasculară au evidențiat așa-numitele plăci instabile (care au risc de ruptură a capsulei) care realizează stenoză < 50% și care preced și au valoare predictivă pentru dezvoltarea sindroamelor coronariene acute care apar în vecinătatea acestor plăci. Activarea celulelor inflamatorii din componența plăcii de aterom se pare că joacă un rol important în destabilizarea plăcii, determinând eroziune, fisură sau ruptură. Recent, conceptul de placă instabilă unică a fost schimbat în favoarea unui răspuns inflamator mai extins.

#### 4. EPIDEMIOLOGIE

Deoarece diagnosticul anginei se bazează în principal pe istoric, și, din acest motiv, este unul subiectiv, este de înțeles faptul că prevalența și incidența anginei sunt dificil de estimat și pot varia de la un studiu la altul, în funcție de definiția utilizată.

În scopuri epidemiologice, o aplicabilitate largă o are chestionarul cardiovascular al școlii Londoneze de Igienă și Medicină Tropicală realizat de Rose și Blackburn și adoptat de WHO. Conform acestui chestionar, angina este definită ca durere toracică, cu caracter de presiune sau greutate, localizată retrosternal sau precordial și în brațul stâng, și care dispare în 10 minute de la încetarea efortului. De asemenea, chestionarul împarte simptomele în angină definită și angină probabilă, care pot fi împărțite mai departe în grad 1 și grad 2. Chestionarul reprezintă o metodă de screening, și nu un test diagnostic. Chestionarul anginei al lui Rose are valoare predictivă asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în rândul populațiilor europene și americane, independent de alți factori de risc, și, din acest motiv, a fost validat în mod indirect. A fost comparat cu alte standarde, incluzând diagnosticul clinic, aspectul electrocardiografic, teste cu radionuclizi și coronarografia. Pe baza acestor comparații, a rezultat o specificitate de -80 - 95%, dar o sensibilitate ce variază larg între 20 și 80%. Apariția simptomatologiei la efort este crucială pentru acuratețea chestionarului, iar precizia lui pare a fi mai mică la femei.

Prevalența anginei în studiile populaționale crește cu vârsta, pentru ambele sexe, de la 0,1-1% la femeile de 45-54 ani la 10-15% la femeile cu vârste cuprinse între 65-74 ani, și de la 2-5% la bărbații de 45-54 ani la 10-20% la bărbații cu vârste cuprinse între 65-74 ani. Ca atare, se poate estima că în majoritatea țărilor europene, între 20000 și 40000 la 100000 locuitori suferă de angină.

Informațiile populaționale asupra incidenței anginei au rezultat din studii epidemiologice prospective, prin examinări repetate ale cohortelor. Datele disponibile, oferite de Studiul Celor Șapte Țări, derulat în Marea Britanie, Studiul Bolii Cardiace Ischemice din Israel, Studiul Inimii din Honolulu, Studiul Framingham și altele, au arătat o incidență anuală a anginei necomplicate de -0,5% în populația vestică cu vârste de > 40 ani, dar cu evidente variații geografice.

Un studiu mai recent, ce utilizează o definiție diferită a anginei, bazată pe descrierea cazurilor de către clinicieni și care definește angina ca durere toracică de repaus sau efort și un test paraclinic pozitiv (coronarografie, scintigrafie, test de efort sau ECG de repaus) confirmă aceste diferențe geografice ale incidenței anginei care merg paralel cu diferențele internaționale în mortalitatea prin boala coronariană aterosclerotică. Incidența anginei pectorale ca prim eveniment coronarian a fost aproape dublă în Belfast comparativ cu Franța (5.4/1000 persoane vs 2.6/1000).

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.

#### 5. ISTORIE NATURALĂ ȘI PROGNOSTIC

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. Datele europene estimează rata mortalității prin boli cardiovasculare și ratele mortalității prin boală cardiacă ischemică la bărbați cu angină conform chestionarului Rose, a fi cuprinsă între 2.6 și 17.6/1000 pacienți/an, între 1970 și 1990. Datele din Studiul Framingham au arătat pentru femeile și bărbații cu prezentare clinică inițială de angină stabilă, o rată a incidentelor la 2 ani de infarct miocardic non-fatal și moarte prin BCI de 14.3, respectiv 5.5% la bărbați și 6.2, respectiv 3.8% la femei. Date mai recente asupra prognosticului sunt oferite de trialurile clinice de terapie antianginoasă și/sau revascularizare, deși aceste date sunt afectate de către natura selecționată a populațiilor (bias). 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 conținute în registrele observaționale.

Totuși, în cadrul populațiilor cu angină stabilă prognosticul individual poate varia considerabil, până la de 10 ori, în funcție de factori clinici, funcționali și anatomici. De aceea, evaluarea prognosticului reprezintă o importantă componentă a managementului pacienților cu angină stabilă. Pe de o parte, este importantă selectarea atentă a acelor pacienți cu forme mai severe de boală și candidați pentru revascularizare și care necesită investigații și tratament mai agresive și, pe de altă parte, selecția pacienților cu forme mai puțin severe de boală, evitând astfel testele și procedurile invazive și non-invazive necesare.

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 aboli aceste riscuri. Alți factori predictori 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, vârsta înaintată.

Funcția VS este cel mai puternic predictor al supraviețuirii la pacienții cu boală coronariană cronică stabilă; urmează apoi distribuția și severitatea stenozelor coronariene. Boala de tip "left main", boala tricoronariană și afectarea proximală a arterei interventriculare anterioare sunt caracteristici comune care semnifică poor outcome și risc crescut de evenimente ischemice.

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. Totuși, progresia bolii și apariția evenimentelor acute nu sunt neapărat legate de severitatea leziunilor descoperite la coronarografie. Pentru toți pacienții, plăcile cu conținut lipidic redus sunt prezente la cei cu stenoze severe. Așa cum s-a discutat anterior, "plăcile vulnerabile" au o mare probabilitate de ruptură. De aceea, riscul de evenimente acute este legat de povara întregii plăci și de vulnerabilitatea plăcii. Deși reprezintă un domeniu de mare interes pentru cercetare, suntem limitați la ora actuală în identificarea plăcilor instabile.

## **6. DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE**

Diagnosticul și evaluarea anginei implică evaluarea clinică, teste de laborator și investigații cardiace specifice. Evaluarea clinică și principalele investigații de laborator sunt discutate în această secțiune. Investigațiile cardiace specifice pot fi non-invazive sau invazive și sunt utilizate pentru confirmarea diagnosticului la pacienții cu angină suspectată, pentru a identifica sau exclude afecțiuni asociate sau factorii de risc, pentru stratificarea riscului, și pentru a evalua eficacitatea tratamentului. Unele dintre ele ar trebui utilizate de rutină la toți pacienții, altele oferă informații redundante, cu excepția unor situații particulare; unele ar trebui să fie la îndemâna tuturor cardiologilor și medicilor generaliști, altele ar trebui să fie considerate doar metode de cercetare. În practică, diagnosticul și prognosticul merg în tandem mai degrabă decât separat, și multe dintre investigațiile utilizate pentru diagnostic oferă și informații legate de prognostic. În scopul descrierii și prezentării evidențelor, tehnicile individuale sunt discutate mai jos, împreună cu recomandările pentru diagnostic. Investigațiile cardiace specifice utilizate de rutină pentru stratificarea riscului sunt discutate separat în următoarea secțiune.

### **6.1. Simptome și semne**

Un istoric atent rămâne piatra de temelie în diagnosticul anginei pectorale. În majoritatea cazurilor, este posibil a se pune diagnosticul de certitudine al anginei doar pe baza istoricului, deși examenul clinic și testele obiective sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului și aprecierea severității bolii.

Caracteristicile disconfortului legat de ischemia miocardică (angina pectorală) au fost descrise pe larg și pot fi împărțite în patru categorii: localizare, caracter, durată și legătura cu efortul sau alți factori exacerbanti sau care ameliorează durerea. Disconfortul generat de ischemia miocardică este localizat de regulă în regiunea toracică anterioară, retrosternal, dar poate fi resimțit în orice regiune de la epigastru până în mandibulă și dinți, interscapulo-vertebral sau în brațe și mai jos, până la degete. Disconfortul este adesea descris ca presiune, apăsare, greutate, câteodată strangulare, constricție sau arsură. Severitatea disconfortului variază mult și nu este legată de severitatea bolii coronariene subiacente. Dispneea poate însoți angina, și de asemenea se pot asocia și alte simptome specifice precum fatigabilitate, slăbiciune, greață, neliniște.

Durata disconfortului este scurtă, nu mai mult de 10 minute în majoritatea cazurilor, și mai obișnuit chiar mai puțin. O caracteristică importantă este relația cu efortul, activități specifice sau stresul emoțional. Simptomatologia se accentuează la creșterea gradului de efort, ca de exemplu mersul pe un plan înclinat, și dispare rapid în câteva minute, când factorul causal

este înlăturat. Exacerbarea simptomatologiei după o masă copioasă sau la primele ore ale dimineții este clasică. Nitrații administrați sublingual sau per oral determină remiterea rapidă a anginei, un răspuns rapid similar apărând și la mestecarea comprimatelor de nifedipină.

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.

Definițiile pentru angina tipică și atipică au fost publicate anterior și sunt redată în Tabelul 2.

Tabelul 2. Clasificarea clinică a durerii toracice

Angina tipică (definită)	Îndeplinește 3 din următoarele caracteristici: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disconfort retrosternal cu caracter și durată caracteristice</li> <li>• Provocată de efort sau stres emoțional</li> <li>• Ameliorată de repaus și-sau NTG</li> </ul>
Angina atipică (probabilă)	Îndeplinește două din cele 3 caracteristici
Durere de cauză non-cardiacă	Îndeplinește una din cele trei caracteristici

Este important ca în momentul în care se face anamneza să se identifice acei pacienți cu angină instabilă care poate fi asociată cu ruptura plăcii de aterom și care sunt la risc înalt de a dezvolta un sindrom coronarian acut în scurt timp. Angina instabilă se poate prezenta sub una din următoarele forme: (i) angină de repaus, de exemplu durere caracteristică, dar apărută în repaus și de durată prelungită, până la 20 minute; (ii) angina agravată sau angina crescendo, de exemplu angina stabilă anterior, dar care crește progresiv în severitate și intensitate și la un prag mai mic într-o perioadă scurtă de timp, de 4 săptămâni sau mai puțin; sau (iii) angina nou apărută, de exemplu angina severă debutată recent precum aceea la care pacientul prezintă limitări semnificative ale activităților zilnice în 2 luni de la prezentarea inițială. Investigarea și managementul anginei instabile suspectate face obiectul ghidului pentru managementul sindroamelor coronariene acute.

În cazul pacienților cu angină stabilă, este util să clasificăm severitatea simptomelor folosind un sistem gradat ca în cazul Clasificării Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare (Tabelul 3). Acest lucru este important pentru a determina afectarea funcțională a pacientului și a cuantifica răspunsul la terapie. Clasificarea Societății Canadiene de Boli cardiovasculare este folosită pe scară largă pentru a cuantifica pragul de efort la care apar simptomele. Sisteme de clasificare alternative precum Indexul Activității Specifice a lui Duke și Chestionarul de angină de la Seattle pot fi folosite pentru a determina afectarea funcțională a pacientului și pentru a cuantifica răspunsul la terapie și pot oferi date prognostice superioare.

Examenul fizic al pacientului cu angină (suspectată) este important pentru determinarea existenței hipertensiunii arteriale, valvulopatiilor sau cardiomiopatiei hipertrofice obstructive. 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 comorbidități. În timpul sau imediat după un episod de ischemie miocardică zgomotul trei sau patru pot fi auzite și suflul de insuficiență mitrală poate fi ascultat în timpul ischemiei. Asemenea semne sunt însă nespecifice.

Tabelul 3. Clasificarea severității anginei conform Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare

Clasa	Simptomatologia
Clasa I	Activitățile zilnice obișnuite nu produc angina Angină doar la efort mare sau rapid sau prelungit
Clasa II	Limitarea ușoară la activitățile zilnice obișnuite Angină la mers sau urcatul rapid al scărilor, urcare în pantă sau postprandial, la temperaturi scăzute, la stres emoțional sau în primele ore după trezire
Clasa III	Limitare marcată a activităților zilnice obișnuite Angină la urcatul a două etaje <sup>a</sup>
Clasa IV	Incapacitatea de a efectua orice activitate zilnică sau angină de repaus

<sup>a</sup> Echivalentul a 100-200 m.

## 6.2. Teste de laborator

Investigațiile de laborator pot fi împărțite în investigații care oferă date legate de posibile cauze ale ischemiei, investigații care furnizează date asupra factorilor de risc cardiovasculari și condițiile asociate și investigațiile care pot fi folosite în stabilirea prognosticului. Unele dintre ele sunt folosite pentru mai mult decât un singur scop și pot fi aplicate de rutină tuturor pacienților, în timp ce altele ar trebui rezervate acolo unde datele anamnestice și/sau clinice indică că aceste teste sunt necesare.

Hemoglobina și, în cazurile în care există suspiciunea clinică de afectare tiroidiană, hormonii tiroidieni, oferă informații asupra posibilelor cauze ale ischemiei. Hemoleucograma complete, incluzând numărul de leucocite pot aduce informații prognostice. Dacă există suspiciunea clinică de instabilitate, markerii biochimici de necroză miocardică ca troponina sau creatinkinaza izoenzima MB, ar trebui dozate pentru a exclude afectarea miocardică. Dacă acești markeri sunt crescuți, managementul ar trebui continuat ca în cazul unui sindrom coronarian acut, mai degrabă decât pentru angină stabilă. După evaluarea inițială, aceste teste nu sunt recomandate ca investigații de rutină în cadrul evaluării ulterioare.

Nivelul plasmatic al glucozei a jeun și profilul lipidic (incluzând colesterolul total, lipoproteinele cu densitate moleculară mare HDL, lipoproteinele cu densitate moleculară mică LDL, trigliceridele) ar trebui evaluate la toți pacienții cu boală ischemică suspectată, inclusiv angina stabilă pentru a stabili profilul de risc al pacientului și nevoia de tratament. Profilul lipidic și statusul glicemic ar trebui reevaluate periodic pentru a determina eficacitatea tratamentului iar la pacienții fără diabet pentru a determina apariția diabetului zaharat. Nu există evidențe în legătură cu intervalul la care aceste constante biologice trebuie reevaluate, dar consensul sugerează că ele ar trebui măsurate anual. La pacienții cu niveluri foarte crescute ale lipidelor plasmatic, la care progresul fiecărei intervenții trebuie monitorizat, ele ar trebui dozate mai des. La fel este și cazul pacienților cu diabet zaharat.

Creatinina serică este o metodă simplă de evaluare a funcției renale. Afectarea renală poate să apară datorită comorbidităților precum hipertensiunea, diabetul zaharat sau boala renovasculară și are impact negativ asupra prognosticului pacienților cu boli cardiovasculare, fiind măsurată în cadrul evaluării inițiale la pacienții cu angină suspectată. Formula Cockcroft-Gault poate fi utilizată pentru a estima clearance-ul creatininei în funcție de vârstă, sex, greutate și creatinina serică. Formula folosită de obicei este:  $[(140 - \text{vârsta(ani)}) \times (\text{greutatea (kg)}) / (72 \times \text{creatinina serică (mg/dl)})]$ , înmulțit cu 0.85 în cazul femeilor.

În plus față de binecunoscuta asociere între boala cardiovasculară și diabet, s-a demonstrat că creșteri ale glucozei a jeun și postprandiale au valoare predictivă în boala coronariană stabilă independent de factorii de risc. Deși HbA1c este predictor al stării de sănătate în populația generală, există puține date pentru acesta în boala aterosclerotică coronariană. Obezitatea, și în mod particular dovezi ale sindromului X metabolic sunt predictorii pentru evenimente adverse cardiovasculare la pacienții cu boală stabilă, la fel ca și în populația generală. Prezența sindromului metabolic poate fi determinată prin evaluarea circumferinței taliei (sau indexului de masă corporală), tensiunii arteriale, HDL, trigliceridelor, nivelurilor glicemiei a jeun și oferă informații prognostice suplimentare față de cele obținute din scorurile de risc convenționale Framingham, fără majorarea costurilor din punct de vedere al investigațiilor de laborator.

Teste de laborator suplimentare, incluzând fracțiunile colesterolului (ApoA și ApoB), homocisteina, lipoproteina a (Lp(a)), anomaliiile de coagulare și markerii inflamatori precum proteina C reactivă au fost discutate cu mult interes ca metode de îmbunătățire în calcularea riscului. Totuși, markerii inflamatori variază în timp și nu pot estima cu precizie riscul pe termen lung. Mai recent, NT-BNP s-a dovedit un important predictor pe termen lung al mortalității independent de vârstă, fracție de ejeecție și factorii de risc convențional. Până în momentul de față, nu există informații care să arate în ce mod modificarea acestor indicatori biochimici pot îmbunătăți strategiile terapeutice, pentru a fi recomandate tuturor pacienților, mai ales din punct de vedere al costurilor și disponibilității. Este neîndoiebnic faptul că aceste determinări au un rol în cazul anumitor pacienți selectați, de exemplu testele de detectare ale anomaliilor de coagulare la pacienții cu antecedente de infarct miocardic și care nu prezintă factori de risc convențional sau cu antecedente heredocolaterale pozitive, acolo unde resursele nu sunt limitate. Determinarea hemoglobinei glicozilate sau testul de încărcare cu glucoză, suplimentar față de determinarea glucozei a jeun, s-a demonstrat a îmbunătăți detectarea anomaliilor metabolismului glucidic, dar încă nu există dovezi suficiente pentru a recomanda această strategie tuturor pacienților cu durere anginoasă. Este însă o metodă folosită de detectare a anomaliilor metabolismului glucidic la pacienți selecționați care au risc mare de dezvoltare a acestor anomalii.

Recomandări pentru investigațiile de laborator în evaluarea inițială a anginei stabile

Clasa I (toți pacienții)

1. Profilul lipidic, incluzând CT, LDL, HDL și tri-gliceridele (nivel de evidență B)
2. Glicemia a jeun (nivel de evidență B)
3. Hemoleucograma complete, cu hemoglobină și număr de leucocite (nivel de evidență B)
4. Creatinină (nivel de evidență C)

Clasa I (dacă sunt indicații pe baza evaluării clinice)

1. Markerii 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 IIa

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

Clasa IIb

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)

Recomandări pentru teste sangvine în reevaluarea de rutină la pacienții cu angină cronică stabilă

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

### 6.3. Radiografia toracică

Radiografia toracică este adesea folosită în evaluarea pacienților cu boală cardiacă suspectată. Totuși, aceasta nu furnizează informații specifice pentru diagnostic și stratificarea riscului. Ea ar trebui efectuată la pacienții cu insuficiență cardiacă suspectată, valvulopatii, sau boli pulmonare. Prezența cardiomegaliei, congestiei pulmonare, dilatării atriale sau calcificărilor cardiace se corelează cu prognostic mai prost.

Recomandări pentru utilizarea radiografiei toracice în evaluarea inițială a anginei

Clasa I - Radiografie toracică la pacienții cu insuficiență cardiacă suspectată (nivel de evidență C) Radiografie toracică la pacienții cu semne clinice de boală pulmonară semnificativă (nivel de evidență B)

## 7. INVESTIGAȚII CARDIACE NON-INVAZIVE

În această secțiune vor fi descrise investigațiile utilizate pentru evaluarea anginei și recomandările pentru utilizarea acestora pentru diagnostic și evaluarea eficacității tratamentului, în timp ce recomandările pentru stratificarea riscului vor fi redată în secțiunea următoare. Deoarece există doar câteva trialuri randomizate care evaluează beneficiile pentru sănătate ale testelor diagnostice, dovezile disponibile au fost enumerate conform dovezilor rezultate din studii nerandomizate sau meta-analize ale acestor studii.

### 7.1. ECG-ul de repaus

Toți pacienții cu angină de repaus suspectată pe baza simptomatologiei trebuie să aibă o înregistrare electrocardiografică cu 12 derivații. Trebuie subliniat că o electrocardiogramă normală nu este neobișnuită chiar și la pacienții cu angină severă și nu exclude diagnosticul de ischemie. Totuși, electrocardiograma de repaus poate arăta semne de boală aterosclerotică coronariană, cum ar fi sechele de infarct miocardic sau tulburări de repolarizare. ECG-ul poate ajuta în clarificarea diagnosticului diferențial dacă este făcut în timpul durerii, ceea ce permite detectarea modificărilor dinamice ale segmentului ST în prezența ischemiei, sau identificând tulburări care sugerează afectarea pericardului. În mod particular electrocardiograma efectuată în timpul durerii poate fi folositoare atunci când se suspectează vasospasmul ca și mecanism al ischemiei. Electrocardiograma poate arăta de asemenea și alte modificări precum hipertrofia ventriculară stânga, blocul major de ram stâng, sindroame de preexcitație, aritmii sau tulburări de conducere. Astfel de informații pot ajuta în identificarea mecanismelor responsabile ale anginei, în alegerea adecvată a investigațiilor ulterioare, sau în decizia de tratament a pacienților individuali. Electrocardiograma de repaus are, de asemenea, un rol important în stratificarea riscului, așa cum este subliniat în secțiunea "Stratificarea riscului".

Sunt puține dovezi directe care susțin repetarea de rutină a ECG de repaus la intervale mici, și acest lucru este indicat doar pentru a efectua electrocardiograma în timpul durerii sau a intervenit o modificare a clasei funcționale.

Definiție și fiziopatologie

Recomandări pentru efectuarea ECG-ului de repaus pentru evaluarea diagnostică inițială a anginei

Clasa I (la toți pacienții)

1. ECG de repaus în timpul perioadei libere de durere (nivel de evidență C)

2. ECG de repaus în timpul episodului de durere (dacă este posibil) (nivel de evidență B)

Recomandările pentru efectuarea ECG-ului de repaus pentru evaluarea de rutină la pacienții cu angină stabilă cronică  
Clasa IIb

1. ECG de rutină periodic în absența modificărilor clinice (nivel de evidență C)

### 7.2. Testul de efort ECG

ECG-ul în timpul efortului este mult mai specific și mai sensibil decât ECG de repaus pentru detectarea ischemiei miocardice și, din motive ce țin de disponibilitate și cost, este cea mai bună alegere pentru identificarea ischemiei inductibile la majoritatea pacienților suspectați de angină stabilă. Există numeroase rapoarte și meta-analize despre performanța testului ECG de efort în diagnosticul bolii coronariene. Folosind drept criteriu de pozitivitate prezența subdenivelării de ST < 0,1 mV sau 1 mm, sensibilitatea și specificitatea pentru detecția bolii coronariene semnificative variază între 23 și 100% (medie 68%) și, respectiv, 17-100% (medie 77%). Excluzând pacienții cu infarct în antecedente, sensibilitatea medie a fost de 67% și specificitatea de 72%, iar analizând restrictiv doar acele studii special concepute pentru eliminarea erorilor, sensibilitatea a fost de 50% și specificitatea de 90%. Majoritatea rapoartelor sunt din studii în care populația testată nu avea modificări ECG semnificative la internare și nu era în tratament cu medicație antianginoasă, sau medicația le-a fost sistată în vederea efectuării testului. Testul ECG de efort nu este de valoare diagnostică în prezența blocului major de ram stâng, ritm de pace-maker și sindrom Wolf-Parkinson-White (WPW), cazuri în care modificările ECG nu pot fi evaluate. În plus, rezultatele fals-pozitive sunt mai frecvente la pacienții cu modificări pe ECG-ul de repaus, în prezența hipertrofiei ventriculare stângi, dezechilibrul ionic, modificări de conducere intraventriculare și folosirea digitalei. Testul ECG de efort este mai puțin sensibil și specific la femei.

Interpretarea modificărilor ECG la efort necesită o abordare de tip Bayesian a diagnosticului. Această abordare folosește estimările pre-test de boală ale clinicianului alături de rezultatul testelor diagnostice pentru a genera probabilitățile individualizate pre-test de boală pentru un anumit pacient. Probabilitatea pre-test de boală este influențată de prevalența bolii în populația studiată, ca și de caracteristicile clinice la un individ. Astfel, pentru detecția bolii coronariene, probabilitatea pre-test de boală este influențată de vârstă și de sex și modificată în plus de natura simptomelor la un anumit



individ înainte ca rezultatul testului de efort să fie folosit pentru a determina probabilitatea post-test de boală, cum este redat în Tabelul 4.

În populațiile cu o prevalență scăzută a bolii cardiace ischemice, proporția de teste fals-pozitive va fi mare comparativ cu o populație cu o probabilitate pre-test de boală mare. În schimb, la populația masculină cu angină de efort severă, cu modificări ECG clare în timpul durerii, probabilitatea pre-test de boală coronariană semnificativă este mare (> 90%), și, în asemenea cazuri, testul de efort ECG nu va oferi informații adiționale pentru diagnostic, deși poate aduce informații în plus legate de prognostic.

Un alt factor care poate influența performanța testului ECG de efort ca unealtă diagnostică este definirea unui test pozitiv. Modificările ECG asociate cu ischemie miocardică includ subdenivelări sau supradenivelări de segment ST, descendente sau orizontale (> 1 mm (0,1 mV) la > 60-80 msec de la sfârșitul complexului QRS), în special când aceste modificări sunt însoțite de dureri toracice sugestive de angină, apar la efort redus în timpul primelor stadii de efort și persistă mai mult de 3 minute după terminarea testului. Crescând pragul pentru un test pozitiv, de exemplu la > 2 mm (0,2 mV) pentru valoarea subdenivelării de ST, va crește specificitatea în dauna sensibilității. O scădere a tensiunii arteriale sistolice sau lipsa creșterii TA la efort, apariția unui suflu sistolic de insuficiență mitrală sau aritmii ventriculare în timpul efortului reflectă funcție sistolică alterată și crește probabilitatea de ischemie miocardică severă și de boală coronariană severă. În evaluarea semnificației testului, nu numai modificările ECG dar și încărcătura de efort, creșterea alurii ventriculare și răspunsul TA, recuperarea alurii ventriculare după exercițiu și contextul clinic ar trebui luate în considerare. S-a sugerat că, evaluând modificările de segment ST în relație cu rata cardiacă se îmbunătățește acuratețea diagnosticului, dar asta poate să nu se întâmple în populația simptomatică.

Un test de efort ar trebui efectuat doar după evaluarea clinică atentă a simptomelor și examinarea clinică, inclusiv ECG de repaus. Complicațiile din timpul testului de efort sunt puține, dar aritmiile severe și chiar moartea subită pot apare. Decesul și infarctul miocardic apar la rate de mai puțin sau egal de 1 la 2500 teste. Astfel, testul ECG de efort trebuie efectuat doar sub monitorizare permanentă și cu o dotare corespunzătoare. Un medic ar trebui să fie prezent sau disponibil imediat pentru a monitoriza testul. Electrocardiograma trebuie să fie înregistrată continuu cu imprimare la intervale de timp stabilite, cel mai frecvent la fiecare minut în timpul exercițiului, și timp de 2-10 minute în perioada de recuperare. Testul de efort ECG nu ar trebui efectuat de rutină la pacienți cunoscuți cu stenoză aortică severă sau cardiomiopatie hipertrofică, deși testul efectuat sub supraveghere poate fi folosit pentru evaluarea capacității funcționale la indivizii atent selectați.

Poate fi folosit protocolul Bruce sau unui dintre protocoalele modificate folosind banda rulantă sau bicicleta. Cele mai multe protocoale au câteva stadii de exercițiu, cu intensitate progresiv crescândă fie a vitezei, a pantei sau a rezistenței sau o combinație dintre acești factori, la intervale fixe de timp, pentru a testa capacitatea funcțională. Este la îndemână exprimarea consumului de oxigen în multipli de necesari în repaus. Un echivalent metabolic (MET) este cantitatea de oxigen folosită în repaus (3,5 mL de oxigen/kgc/minut). Încărcătura de efort pe bicicletă este descrisă în termeni de watts (W). Creșterile sunt de 20 W per 1 minut de stadiu, începând de la 20 la 50 W, dar creșterile pot fi reduse la 10 W per stadiu la pacienții cu insuficiență cardiacă sau angină severă. Corelațiile între METs și watts variază în funcție de factori care țin de pacienți și de mediu.

Motivul opririi testului și simptomatologia la acel moment, inclusiv severitatea ei, trebuie înregistrate.

Trebuie evaluate de asemenea și timpul de la apariția modificărilor ECG și/sau a simptomelor, timpul total de efort, tensiunea arterială și răspunsul alurii ventriculare, extensia și severitatea modificărilor ECG și rata de recuperare a modificărilor ECG și a alurii ventriculare post-efort. În caz de teste de efort repetate, folosirea scalei Borg sau metode similare de cuantificare a simptomelor pot permite efectuarea de comparații. Motivele pentru a termina un test ECG de efort sunt listate în Tabelul 5.

Tabel 4. Probabilitatea bolii coronariene la pacienții simptomatici bazată pe (a) vârstă, sex și clasificarea simptomelor și (b) modificată de rezultatele testelor de efort

(a) Probabilitatea pre-test de boală la pacienții simptomatici în funcție de vârstă și de sex						
Vârsta (ani)	Angină tipică		Angină atipică		Durere toracică non-anginoasă	
30-39	69.7 ± 3.2	25.8 ± 6.6	21.8 ± 2.4	4.2 ± 1.3	5.2 ± 0.8	0.8 ± 0.3
40-49	87.3 ± 1.0	55.2 ± 6.5	46.1 ± 1.8	13.3 ± 2.9	14.1 ± 1.3	2.8 ± 0.7
50-59	92.0 ± 0.6	79.4 ± 2.4	58.9 ± 1.5	32.4 ± 3.0	21.5 ± 1.7	8.4 ± 1.2
60-69	94.3 ± 0.4	90.1 ± 1.0	67.1 ± 1.3	54.4 ± 2.4	28.1 ± 1.9	18.6 ± 1.9

(b) Probabilitatea de boală coronariană (%) bazată pe vârstă, sex, clasificarea simptomelor și subdenivelarea de segment ST pe ECG indusă de efort				
	Angină tipică	Angină atipică	Durere toracică	Asimptomatici

Vârsta (ani)	Subdenivelarea de ST (mV)					non-anginoasă			
		Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
30-39	0.00-0.04	25	7	6	1	1	< 1	< 1	< 1
	0.05-0.09	68	24	21	4	5	1	2	4
	0.00-0.14	83	42	38	9	10	2	4	< 1
	0.00-0.19	91	59	55	15	19	3	7	1
	0.00-0.24	96	79	76	33	39	8	18	3
	< 0.25	99	93	92	63	68	24	43	11
40-49	0.00-0.04	61	22	16	3	4	1	1	< 1
	0.00-0.09	86	53	44	12	13	3	5	1
	0.00-0.14	94	72	64	25	26	6	11	2
	0.00-0.19	97	84	78	39	41	11	20	4
	0.00-0.24	99	93	91	63	65	24	39	10
	< 0.25	< 99	98	97	86	87	53	69	28
50-59	0.00-0.04	73	47	25	10	6	2	2	1
	0.00-0.09	91	78	57	31	20	8	9	3
	0.00-0.14	96	89	75	50	37	16	19	7
	0.00-0.19	98	94	86	67	53	28	31	12
	0.00-0.24	99	98	94	84	75	50	54	27
	< 0.25	< 99	99	98	95	91	78	81	56
60-69	0.00-0.04	79	69	32	21	8	5	3	2
	0.00-0.09	94	90	65	52	26	17	11	7
	0.00-0.14	97	95	81	72	45	33	23	15
	0.00-0.19	99	98	89	83	62	49	37	25
	0.00-0.24	99	99	96	93	81	72	61	47
	< 0.25	< 99	99	99	98	94	90	85	76

La unii pacienți, testul ECG de efort poate fi neconcludent, de exemplu dacă cel puțin 85% din AV maximă nu este atinsă în absența simptomelor sau a ischemiei, dacă capacitatea de efort este limitată de probleme ortopedice sau non-cardiace sau dacă modificările ECG sunt echivoce. Doar dacă pacientul are o probabilitate pre-test de boală foarte mică (< 10%), un test ECG de efort neconcludent ar trebui urmat de un alt test diagnostic alternativ neinvaziv. Mai mult, un test normal la pacienții aflați pe medicație antiischemică nu exclude boala coronariană semnificativă. În scopuri diagnostice, testul ar trebui efectuat la pacienți care nu iau medicație antiischemică, deși acest lucru nu este totdeauna posibil sau considerat sigur.

Testul ECG de efort poate fi folositor pentru stratificarea prognostică, pentru evaluarea eficacității tratamentului după controlul simptomelor anginoase cu tratament medicamentos sau revascularizare sau pentru a cuantifica capacitatea de efort după controlul simptomelor, dar impactul testării periodice prin test ECG de efort asupra evoluției pacienților nu fost evaluat încă.

Recomandările pentru testare ECG de efort în evaluarea diagnostică inițială a anginei

#### Clasa I

1. Pacienți cu simptome de angina și probabilitate pre-test de boală intermediară bazată pe vârstă, sex și simptome, doar dacă nu poate efectua efort sau prezintă modificări ECG care fac ECG-ul neinterpretabil (nivel de evidență B)

#### Clasa IIb

1. Pacienți cu subdenivelare de ST > 1 mm pe ECG de repaus sau care iau digoxina (nivel de evidență B)

2. La pacienții cu probabilitate pre-test de boală scăzută (< 10%) bazată pe vârstă, sex și simptomatologie (nivel de evidență C)

Tabel 5 Motive pentru terminarea testului de efort

Testul de efort ECG este terminat în cazul unuia dintre următoarele motive:

- Limitare dată de simptome, de exemplu durere, oboseală, dispnee și claudicație
- Combinație de simptome cum ar fi durerea cu modificări de segment ST semnificative
- Din motive de siguranță cum ar fi:

Subdenivelare de ST marcată (subdenivelarea > 2 mm poate fi considerată ca o indicație relativă de terminare a testului și > 4 mm este o indicație absolută pentru oprirea testului)

Supradenivelarea de segment ST > 1 mm

Aritmie semnificativă

Scădere susținută a tensiunii arteriale sistolice > 10 mmHg

Hipertensiunea marcată (> 250 mmHg pentru sistolică sau > 115 mmHg pentru diastolică)

• Atingerea frecvenței cardiace țintă poate constitui un motiv de terminare a testului la pacienții cu toleranță la efort excelentă care nu sunt obosiți și mai pot continua efortul

Recomandările pentru testul ECG de efort ca reevaluare de rutină la pacienții cu angină stabilă cronică:

## Clasa Ib

### 1. Testul ECG de efort periodic de rutină în absența modificărilor clinice (nivel de evidență C)

#### 7.3. Testul de efort în combinație cu imagistică

Tehnicile imagistice de stres stabilite sunt ecocardiografia și scintigrafia de perfuzie. Ambele pot fi folosite în combinație fie cu stresul de efort sau stresul farmacologic și au fost multe studii care au evaluat utilitatea lor atât în evaluarea prognosticului cât și a diagnosticului în ultimele decade. Noile tehnici imagistice de stres includ MRI de stres, care, din motive ce țin de logistică, este mai frecvent folosită utilizând stresul farmacologic decât cel prin efort fizic.

Tehnicile imagistice de stres au câteva avantaje asupra testelor de efort ECG convențional, inclusiv performanța de diagnostic superioară (Tabel 6) pentru detecția bolii coronariene obstructive, capacitatea de a cuantifica și localiza ariile de ischemie și de a furniza informații cu rol diagnostic în prezența ECG-ului cu modificări de repaus sau în cazul pacienților care nu pot efectua efort fizic. Tehnicile imagistice sunt frecvent preferate la pacienți cu PCI în antecedente sau CABG (bypass aorto-coronarian) din cauza capacității lor superioare de a localiza ischemia. La pacienții cu leziuni coronariene intermediare confirmate angiografic, evidențierea ischemiei în teritoriul afectat este predictivă de evenimente viitoare, în timp ce un test de stres imagistic negativ poate fi folosit pentru a defini pacienții cu un risc cardiac scăzut.

Testul de efort și ecografia. Ecografia de stres prin efort (exercițiu) a fost dezvoltată ca o alternativă la testul de efort «clasic» și ca investigație adițională pentru a stabili prezența sau localizarea și extensia ischemiei miocardice în timpul stresului.

Un ECG de repaus este achiziționat înainte ca un test de efort limitat de simptome să fie efectuat, cel mai frecvent utilizând o bicicletă ergometrică, cu imagini ulterioare achiziționate în timpul fiecărui stadiu de efort și la vârful de efort. Aceasta poate reprezenta o provocare din punct de vedere tehnic.

Tabel 6. Sumarul caracteristicilor testelor de investigații folosite în diagnosticul anginei stabile

	Diagnosticul BAC	
	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)
ECG de efort	68	77
Ecografia de efort	80-85	84-86
Perfuzia miocardică de efort	85-90	70-75
Ecografia de stres cu dobutamină	40-100	62-100
Ecografia de stres cu vasodilatatoare	56-92	87-100
Perfuzia miocardică de stres cu vasodilatatoare	83-94	64-90

Sensibilitatea și specificitatea pentru detecția bolii coronariene semnificative sunt în limite similare cu cele descrise pentru scintigrafia de perfuzie prin stres fizic, sensibilitate 53-93%, specificitate 70-100%, deși ecografia de stres tinde să fie mai puțin sensibilă și mai specifică decât scintigrafia de perfuzie de stres. În funcție de meta-analiză, sensibilitatea totală și specificitatea ecografiei de stres sunt raportate ca fiind între 80-85 și 84-86%. Progresele tehnologice recente includ îmbunătățirea în definirea marginii miocardice cu utilizarea agenților de contrast pentru a facilita identificarea anomaliilor regionale de mișcare ale pereților miocardici și folosirea agenților injectabili pentru imagistica perfuziei miocardice. Progresele făcute în Doppler-ul tisular și imagistica ratei de străin sunt și mai promițătoare.

Imagistica prin Doppler tisular permite cuantificarea regională a motilității miocardice (velocitatea) și strain-ul, iar imagistica prin rata de strain permite determinarea deformării regionale, strain-ul fiind diferența de viteză dintre regiunile adiacente și rata de strain fiind diferența per unitate de lungime. Imagistica prin Doppler tisular și prin rata de strain au îmbunătățit performanțele diagnostice ale ecografiei de stres prin îmbunătățirea capacității ecocardiografiei de a detecta ischemia în fazele incipiente ale cascadei ischemice. Din cauza naturii cantitative a tehnicilor, variabilitatea interoperatori și subiectivitatea în interpretarea rezultatelor sunt de asemenea reduse. Astfel, Doppler-ul tisular și imagistica prin rata de strain sunt de așteptat să completeze tehnicile ecocardiografice curente folosite pentru detecția ischemiei și să îmbunătățească acuratețea și reproductibilitatea ecografiei de stres. Există de asemenea dovezi că imagistica prin Doppler tisular poate îmbunătăți utilitatea prognostică a ecografiei de stres.

Testul de efort cu scintigrafia miocardică de perfuzie.  $^{201}\text{Th}$  și  $^{99\text{mTc}}$  radioactivi sunt traserii cei mai folosiți, împreună cu tomografia computerizată cu emisie de pozitroni (SPECT), în asociație cu un test de efort limitat de simptome efectuat fie pe covor rulant sau pe bicicletă ergometrică. Deși inițial pentru scintigrafia miocardică de perfuzie au fost folosite imagini planare cu achiziții multiple, ele au fost înlocuite pe scara largă cu SPECT, care este superioară din punctul de vedere al localizării, cuantificării și calității imaginii. Indiferent de traserul radioactiv folosit, scintigrafia de perfuzie SPECT este efectuată pentru a reda imagini ale captării regionale a traserului care reflectă fluxul sanguin miocardic regional. Prin această tehnică, hipoperfuzia miocardică este caracterizată de o captare redusă a traserului în timpul stresului în comparație cu captarea în repaus. Captarea crescută a traserului în câmpurile pulmonare identifică pacienții cu boală coronariană severă și extensivă și disfuncție ventriculară indusă de stres. Perfuzia SPECT oferă o predicție cu specificitate și sensibilitate mai mare pentru prezența bolii coronariene decât testul de efort ECG. Fără corecția erorilor, sensibilitatea raportată a scintigrafiei de stres a fost cuprinsă între 70-98% și specificitatea între 40-90%, cu valori medii în jur de 85-90% și 70-75%, în funcție de meta-analiză.

Testul farmacologic de stres asociat cu tehnicile imagistice. Deși folosirea imagisticii de efort este preferabilă acolo unde este posibil, deoarece oferă o reproducere mult mai fiziologică a ischemiei și evaluarea simptomelor, stresul farmacologic poate fi de asemenea folosit. Testul de stres farmacologic utilizat fie cu scintigrafia de perfuzie fie cu ecografia este indicat la pacienții care nu pot depune efort fizic sau poate fi folosit ca alternativă la testul de efort. Există două modalități de a obține acest lucru: fie (i) infuzia de medicamente simpatomimetice cum este dobutamina, în doze progresiv crescânde, care cresc consumul miocardic de oxigen și mimează efectul exercițiului fizic; sau (ii) infuzia de vasodilatatoare coronariene (exemplu adenzina sau dipiridamol) care determină apariția unui contrast între regiunile irigate de artere coronariene cu stenoze hemodinamice semnificative, unde perfuzia va crește mai puțin sau poate chiar să scadă (fenomen de furt coronarian).

În general, stresul farmacologic este sigur și bine tolerat de către pacienți, cu complicații majore cardiace (inclusiv tahicardia ventriculară susținută) apărând într-un caz la 1500 teste cu dipiridamol sau în unul la 300 de teste cu dobutamină. O atenție deosebită trebuie acordată faptului că pacienții care primesc vasodilatatoare (adenozină sau dipiridamol) să nu primească deja dipiridamol pentru efectul antiagregant sau în alte scopuri, iar cafeina trebuie evitată cu 12-24 de ore înaintea studiului deoarece interferează cu metabolismul acestor substanțe. Adenzina poate precipita bronhospasmul la indivizii astmatici, dar în astfel de cazuri dobutamina poate fi folosită ca alternativă. Dobutamina nu produce o creștere în fluxul coronarian atât de puternică ca stresul vasodilatator, care reprezintă o limitare pentru scintigrafia de perfuzie. Astfel, pentru această tehnică dobutamina este rezervată pacienților care nu pot depune efort fizic sau au o contraindicație pentru testul cu vasodilatatoare. Performanța diagnostică a perfuziei de stres farmacologic și a ecografiei de stres sunt astfel similare cu cele ale tehnicilor imagistice de efort. Sensibilitatea și specificitatea raportată pentru ecografia de stres cu dobutamină variază între 40-100% și 62-100% și, respectiv, între 56-92% și 87-100% pentru testul cu vasodilatatoare. Sensibilitatea și specificitatea pentru detecția bolii coronariene prin SPECT cu adenzină variază între 83-94% și 64-90%.

Ca o concluzie, ecografia de stres și scintigrafia de perfuzie, folosind stresul farmacologic sau prin efort au aplicații similare. Alegerea folosirii uneia sau alteia dintre tehnici depinde în mare măsură de condițiile locale. Avantajele ecografiei de stres asupra scintigrafiei de perfuzie de stres includ o mai mare specificitate, posibilitatea unei evaluări extensive a anatomiei și a funcției cardiace, o disponibilitate mai mare și un cost mai redus, plus faptul că nu presupune iradierea pacientului. Totuși, 5-10% dintre pacienți au o fereastră ecografică inadecvată, iar o pregătire specială pe lângă pregătirea ecografică este necesară pentru a realiza și a interpreta corect o ecografie de stres. Scintigrafia nucleară necesită de asemenea pregătire specială. Dezvoltarea tehnicilor ecografice cantitative cum sunt imagistica prin Doppler tisular este un pas înainte pentru a crește corectitudinea metodei.

Diagnosticul non-invaziv al bolii coronariene la pacienții cu bloc major de ramură stângă sau cu pacemaker permanent rămâne o provocare atât pentru ecografia cât și pentru scintigrama de perfuzie de stres, deși imagistica de stres prin perfuzie este mai puțin specifică în acest caz. O acuratețe foarte mică este raportată atât pentru perfuzia de stres cât și pentru ecografia de stres la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și bloc major de ramură stângă. Ecografia de stres s-a dovedit a avea valoare prognostică, chiar în prezența blocului major de ramură stângă.

Deși există dovezi care să susțină superioritatea tehnicilor imagistice de stres asupra testului de efort ECG în ceea ce privește performanțele diagnostice, costurile utilizării unui test de stres imagistic ca primă linie de investigație la toți pacienții sunt considerabile. Nu există limitare în ceea ce privește costul financiar imediat al fiecărui test individual, iar unele analize de cost-eficiență au fost favorabile în anumite situații. Dar alți factori, cum sunt disponibilitatea limitată, cu timpi de așteptare mari pentru pacienți, trebuie luată în considerare. Distribuția resurselor și pregătirea adecvată pentru a oferi acces tuturor pacienților sunt considerabile, iar beneficiile obținute prin înlocuirea unui test ECG de efort cu un test imagistic de stres la toți pacienții nu sunt suficient de mari pentru a garanta recomandarea unui test imagistic de stres ca prima linie de investigație universală. Totuși, imagistica prin stres joacă un rol important în evaluarea pacienților cu probabilitate pre-test de boală mică, în special femeile, atunci când testul de efort este neconcludent, în selectarea leziunilor pentru revascularizare și în evaluarea ischemiei după revascularizare. Imagistica prin stres farmacologic poate fi folosită în identificarea miocardului viabil la pacienți selectați cu boală coronariană și disfuncție ventriculară la care o decizie de revascularizare este bazată pe prezența miocardului viabil. O descriere completă a metodelor de detectare a viabilității este dincolo de scopul acestor ghiduri, dar o sinteză a acestor tehnici imagistice pentru detecția miocardului hibernant a fost publicată anterior de un grup de lucru al ESC. În concluzie, deși tehnicile imagistice de stres pot permite evaluarea cu acuratețe a modificărilor în ceea ce privește localizarea și extensia ischemiei în timp și ca răspuns la tratament, imagistica de stres efectuată periodic, în absența oricăror schimbări în statusul clinic al pacientului, nu este recomandată de rutină.

Recomandări pentru folosirea testului de efort cu tehnicile imagistice (fie ecografia sau perfuzia) în evaluarea diagnostică inițială a anginei

#### Clasa I

1. Pacienți cu modificări pe ECG-ul de repaus, BRS, subdenivelare de ST > 1 mm, ritm de pacemaker sau WPW care împiedică interpretarea corectă a modificărilor ECG în timpul stresului (nivel de evidență B)

2. Pacienți cu ECG de efort neconcludent dar cu toleranță la efort rezonabilă, care nu au probabilitate mare de boală coronariană semnificativă și la care există încă dubii diagnostice (nivel de evidență B)

#### Clasa IIa

1. Pacienți cu revascularizare anterioară (PCI sau CABG) la care localizarea ischemiei este importantă (nivel de evidență B)
2. Ca o alternativă la ECG-ul de efort la pacienți acolo unde resursele financiare o permit (nivel de evidență B)
3. Ca o alternativă la ECG-ul de efort la pacienți cu probabilitate mică pre-test de boală, cum sunt femeile cu dureri toracice atipice (nivel de evidență B)
4. Pentru a evalua severitatea funcțională a leziunilor intermediare la angiografia coronariană (nivel de evidență C)
5. Pentru localizarea ischemiei atunci când se plănuiesc opțiunile de revascularizare la pacienți care au efectuat deja coronarografia (nivel de evidență B)

Recomandări pentru folosirea stresului farmacologic cu tehnicile imagistice (fie ecografia sau perfuzia) în evaluarea diagnostică inițială a anginei

Indicații de clasa I, IIa și IIb ca mai sus dacă pacientul nu poate efectua efort fizic.

Rezonanța magnetică cardiacă de stres. Testarea de stres prin RMC asociată cu infuzia de dobutamină poate fi utilizată pentru a detecta anomalii de mișcare a pereților cardiaci induse de ischemie. Tehnica se compară în mod favorabil cu ecografia de stres cu dobutamină (ESD) din cauza calității mai bune a imaginii. Astfel, RMC de stres cu dobutamină a fost dovedită a fi foarte eficientă în diagnosticul bolii coronariene la pacienți care nu sunt eligibili pentru ecografia cu dobutamină. Studiile prospective după RMC cu dobutamină arată o rată a evenimentelor redusă când RMC cu dobutamină este normală.

Perfuzia miocardică prin RMC realizează actual o imagine ventriculară completă folosind imagistica multi-slice. Analiza este fie vizuală, pentru identificarea ariilor cu semnal redus, sau asistată pe calculator, cu cuantificarea pantei de creștere a semnalului miocardic în timpul primului pasaj. Deși perfuzia cu RMC este încă în curs de dezvoltare pentru aplicarea în practica clinică, rezultatele sunt deja foarte bune în comparație cu angiografia coronariană cu raze X, PET și SPECT.

Recent, o comisie de studiu care a revizuit indicațiile curente pentru RMC i-au acordat indicație de clasa II pentru motilitatea peretelui și imagistica de perfuzie (Clasa II - proceduri ce pot aduce informații clinice relevante și este frecvent utilă pacientului; alte tehnici pot furniza informații similare; susținut de date din literatură limitate).

#### 7.4. Ecocardiografia de repaus

Ecografia bidimensională și Doppler de repaus este utilă pentru detectarea sau excluderea altor afecțiuni cum ar fi cele valvulare sau cardiomiopatia hipertrofică drept o cauză a simptomelor și pentru a evalua funcția ventriculară. Din rațiuni pur diagnostice, ecografia este folosită la pacienți cu sufluri cardiace, istoric și modificări ECG compatibile cu cardiomiopatia hipertrofică sau infarct în antecedente, simptome sau semne de insuficiență cardiacă. Rezonanța magnetică cardiacă poate fi utilizată de asemenea pentru a defini anomalii structurale cardiace și evaluarea funcției ventriculare, dar utilizarea de rutină în acest scop este limitată de disponibilități.

Prevalența reală a insuficienței cardiace diastolice izolate este dificil de cuantificat din cauza heterogenității definițiilor acestora și variabilității în populațiile studiate. Studiile comunitare arată o asociere independentă între insuficiența cardiacă diastolică și istoricul de boală cardiacă ischemică, inclusiv angină, întărind rolul utilizării ecocardiografiei la toți pacienții cu angină și semne sau simptome de insuficiență cardiacă. Ecocardiografia de repaus la populația cu angină stabilă și fără insuficiență cardiacă poate identifica disfuncția diastolică nedagnosticată până atunci. Progresele recente în imagistica de Doppler tisular și măsurarea ratei de strain au îmbunătățit semnificativ posibilitatea de a studia funcția diastolică dar implicațiile clinice ale disfuncției diastolice izolate în termen de tratament sau prognostic sunt mai puțin clar definite. Funcția diastolică se poate îmbunătăți în urma tratamentului antiischemic. Totuși, tratarea disfuncției diastolice ca prima țintă de tratament în angina stabilă nu este încă verificată. Nu există nici o indicație pentru folosirea repetată, regulată a ecocardiografiei de repaus la pacienți cu angină stabilă necomplicată în absența modificării stării clinice.

Deși beneficiile diagnostice ale evaluării structurii și funcției cardiace la pacienții cu angină sunt concentrate în subgrupuri specifice, estimarea funcției ventriculare este extrem de importantă în stratificarea riscului, caz în care ecografia cardiacă (sau metode alternative pentru evaluarea funcției ventriculare) au indicații mult mai largite.

Recomandările pentru folosirea ecocardiografiei ca evaluare inițială de diagnostic pentru angină

##### Clasa I

1. Pacienți cu auscultație anormală sugestivă de boală cardiacă valvulară sau cardiomiopatie hipertrofică (nivel de evidență B)
2. Pacienți suspecți de insuficiență cardiacă (nivel de evidență B)
3. Pacienți cu infarct miocardic în antecedente (nivel de evidență B)
4. Pacienți cu bloc major de ram stâng, unde Q sau alte modificări ECG patologice, inclusiv hipertrofie ventriculară stângă (nivel de evidență C)

#### 7.5. Monitorizarea ECG ambulatorie

Monitorizarea ECG ambulatorie (Holter) poate evidenția ischemia miocardică în timpul activităților normale "zilnice", dar rar aduce informații diagnostice mai importante la pacienții cu angină cronică stabilă comparativ cu testul de efort. Ischemia silențioasă detectată ambulatoriu a fost dovedită a fi predictor de evenimente coronariene adverse și există dovezi contradictorii în ceea ce privește faptul că supresia ischemiei silențioase la pacienții cu angină stabilă îmbunătățește prognosticul. Semnificația ischemiei silențioase în acest context este diferită de cea din angina instabilă, unde s-a demonstrat că ischemia silențioasă recurentă este predictivă pentru un eveniment coronarian advers. Studiile prognostice în

angina stabilă identifică ischemia silențioasă în timpul monitorizării ambulatorii ca un marker de evenimente clinice severe (infarct miocardic fatal și non-fatal) doar la pacienții atent selectați cu ischemie detectabilă la testul de efort, și există puține dovezi pentru a susține folosirea ei de rutină ca unealtă de prognostic în evaluarea clinică.

Monitorizarea ambulatorie poate avea un rol la pacienții la care este suspectată angina vasospastică. În sfârșit, la pacienții cu angină stabilă suspectați de aritmii majore, monitorizarea Holter este o metodă importantă de diagnostic al acestor aritmii. Monitorizarea ECG ambulatorie repetată ca metodă de evaluare a pacienților cu angină cronică stabilă nu este recomandată.

Recomandări pentru monitorizarea ECG ambulatorie pentru evaluarea diagnostică inițială a anginei

Clasa I

1. Angina cu aritmie suspectată (nivel de evidență B)

Clasa IIa

1. Suspectarea anginei vasospastice (nivel de evidență C)

## 8. TEHNICILE NON-INVAZIVE PENTRU EVALUAREA CALCIFICĂRILOR CORONARIENE ȘI ANATOMIA CORONARIANĂ

Tomografia computerizată. Deși rezoluția spațială și artefactele date de mișcare au reprezentat de mult timp factori limitatori în tomografia computerizată (TC) pentru imagistica cardiacă, au fost făcute progrese considerabile tehnologice în ultimii ani pentru a depăși aceste limite. Au fost dezvoltate două modalități de imagistică TC pentru îmbunătățirea rezoluției spațiale și temporale: TC ultra-rapidă sau cu undă de electroni (electron beam CT - EBCT) și multi-detectorul sau multi-slice TC (MDTC). Ele au fost însoțite de progrese în procesarea software pentru a facilita interpretarea imaginilor achiziționate. Ambele tehnici au fost validate ca fiind eficiente în detectarea calcificărilor pe coronare și cuantificarea extensiei calcificărilor coronariene. Scorul Agatston, cel mai folosit, este bazat pe aria și densitatea plăcilor calcificate. Este calculat de un soft specific și este folosit pentru a cuantifica extensia calcificărilor coronariene.

Calciul este depozitat în plăcile aterosclerotice din arterele coronare. Calcificările coronariene cresc cu vârsta și au fost dezvoltate nomograme pentru a facilita interpretarea scorurilor de calciu raportat la valorile așteptate pentru o anumită vârstă și un anumit sex. Extensia calcificărilor coronariene se corelează mult mai intens cu încărcătura plăcii decât localizarea și severitatea stenozelor. Astfel, în studiile populaționale, detectarea calciului coronarian poate identifica pacienții aflați la risc înalt de boală coronariană semnificativă, dar evaluarea calcificării coronariene nu este recomandată de rutină pentru pacienții cu angină cronică stabilă.

Timpul de achiziție a imaginilor și rezoluția pentru EBCT și MDCT au fost scurtați într-atât încât arteriografia coronariană CT poate fi efectuată prin injectarea intravenoasă a agenților de contrast. MDTC sau TC multi-slice par să fie cele mai promițătoare tehnici în termeni de imagistică non-invazivă coronariană, cu studii preliminare arătând o definire excelentă și posibilitatea examinării peretelui arterial și a caracteristicilor plăcii. Sensibilitatea și specificitatea (segment-specifice) a angiografiei CT pentru detectarea bolii coronariene a fost raportată ca fiind 95 și, respectiv, 98%, folosind scannere CT de 16 slide-uri. Studii folosind un scanning detector cu 64 de slide-uri au determinat sensibilități și specificități de 90-94% și, respectiv, de 95-97%, și, important, o valoare predictivă negativă de 93-99%. Arteriografia CT non-invazivă este extrem de promițătoare pentru perspectiva evaluării diagnostice a bolii coronariene. Utilizarea optimală a acestei tehnologii rapid progresive va implica ambele discipline, cardiologică cât și radiologică, cea cardiologică fiind implicată în selecția pacienților care necesită investigarea prin această metodă și managementul adecvat în funcție de rezultate. În prezent, deși acuratețea diagnostică a acestei tehnici a fost confirmată, utilitatea prognosticului, locul exact în ierarhia investigațiilor în angina stabilă, nu a fost încă complet definit. O sugestie pentru folosirea ei ar fi la pacienții cu o probabilitate pre-test de boala scăzută (< 10%) cu un test funcțional echivoc (test ECG de efort sau imagistica de stres).

Recomandările pentru folosirea angiografiei CT în angina stabilă

Clasa IIb

1. Pacienți cu o probabilitate pre-test de boală mică (< 10%), cu un test ECG de efort sau test imagistic de stres neconcludent (nivel de evidență C)

Angiografia prin rezonanță magnetică. Similar tomografiei computerizate, progresele în tehnologia rezonanței magnetice permit efectuarea neinvazivă a arteriografiei coronariene de contrast prin rezonanță magnetică și mențin posibilitatea caracterizării plăcii. Avantajele tehnicii includ capacitatea considerabilă pentru evaluarea anatomiei cardiace în totalitate și a funcției. Totuși, în prezent ea nu poate fi privită decât ca o modalitate valoroasă pentru cercetare și nu este recomandată pentru practica clinică de rutină în evaluarea diagnostică a anginei stabile.

## 9. TEHNICI INVAZIVE PENTRU EVALUAREA ANATOMIEI CORONARIENE

### 9.1. Arteriografia coronariană

Arteriografia coronariană este de obicei subutilizată ca parte a testelor pentru stabilirea unui diagnostic și stabilește și opțiunile terapeutice. Testele non-invazive pot stabili probabilitatea bolii coronariene obstructive cu un grad acceptabil de acuratețe și, astfel, stratificarea riscului poate fi folosită pentru determinarea necesității coronarografiei în scopul stratificării viitoare a riscului. Totuși, poate fi contraindicată din motive de invaliditate sau comorbidități severe sau poate oferi rezultate neconcludente. După un stop cardiac resuscitat sau aritmii ventriculare maligne, un diagnostic definitiv cu privire la prezența sau absența bolii coronariene este util în ceea ce privește conduita ulterioară. În plus, testele non-invazive nu permit evaluarea oportunității pentru revascularizare care poate fi considerată pentru indivizii simptomatici drept factor de

prognostic. Arteriografia coronariană deține o poziție fundamentală în investigarea pacienților cu angina stabilă, ea furnizând informații corecte cu privire la anatomia coronariană, cu identificarea prezenței sau absenței stenozei intracoronariene, definește opțiunile terapeutice (eligibilitatea pentru tratament medicamentos sau revascularizare miocardică) și determină prognosticul. Metodele folosite pentru realizarea angiografiei coronariene sau îmbunătățit substanțial, ducând la reducerea ratei complicațiilor și externarea mai rapidă. Rata compozită a complicațiilor majore asociate cu cateterizarea diagnostică de rutină este între 1 și 2%. Rata compozită a decesului, infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral este în jur de 0,1-0,2%.

### 9.2. Ultrasonografia intracoronariană

Ultrasonografia intracoronariană este o tehnică care permite obținerea de imagini din interiorul vaselor coronariene prin trecerea unui cateter cu ultrasunete prin lumenul coronarian. Ultrasonografia intravasculară permite măsurarea cu acuratețe a diametrului lumenului coronarian, evaluarea leziunilor eccentriche și a remodelării Glagoviene și cuantificarea depozitelor de aterom și de calciu. Permite, de asemenea, evaluarea detaliată a leziunilor țintă susceptibile de a fi tratate intervențional, plasarea stenturilor, apozitia și expansiunea lor și vasculopatia de transplant. Tehnologia a adus avantaje în ceea ce privește informațiile despre placa aterosclerotică și progresia ei, oferind o evaluare cantitativă și calitativă a anatomiei coronariene substanțial îmbunătățită comparativ cu arteriografia de contrast și, fără îndoială, are un rol important în evaluarea clinică specializată, în special în ceea ce privește intervenția pe arterele coronare. Totuși, este o investigație utilizată adecvat în condiții clinice specifice și în scop de cercetare mai mult decât ca o primă linie de investigație pentru boala coronariană.

### 9.3. Evaluarea invazivă a severității funcționale a leziunilor coronariene

Severitatea funcțională a leziunilor coronariene vizualizate angiografic poate fi evaluată invaziv prin metode de măsurare fie a vitezei fluxului coronarian (rezerva vasodilatatoare coronariană) sau rezerva fracțională a presiunii de flux intracoronarian (RFF). Ambele tehnici implică inducerea hiperemiei prin injectarea intracoronariană de agenți vasodilatatori. Rezerva coronariană vasodilatatoare (RCV) este raportul dintre vitezele fluxului în condiții de hiperemie și cele din condiții bazale și reflectă rezistența la flux prin arterele epicardice și patul coronarian corespondent. Este dependent de microcirculație precum și de severitatea leziunii la nivelul vaselor epicardice. RFF este calculată ca raportul dintre presiunea distală coronariană și presiunea în aortă măsurată în timpul hiperemiei maxime. O valoare normală pentru RFF este de 1,0 indiferent de statusul microcirculației și o RFF < 0,75 este întotdeauna patologică.

Măsurătorile fiziologice pot facilita diagnosticul în cazul stenozelor intermediare angiografic (estimate vizual la 30-70%). Măsurarea RFF au fost dovedite a fi utile în diferențierea pacienților cu prognostic bun pe termen lung (de exemplu pacienți cu RFF > 0,75) care nu au nevoie de revascularizare și pacienții care necesită revascularizare (pacienți cu RFF < 0,75), dar această investigație este cel mai bine rezervată pentru circumstanțe clinice specifice sau în deciderea oportunității de revascularizare mai degrabă decât pentru uzul de rutină.

Recomandările pentru efectuarea arteriografiei coronariene în scopul stabilirii unui diagnostic în angina stabilă

#### Clasa I

1. Angină stabilă severă (Clasa 3 sau mai mult a Clasificării Societății Canadiene de Cardiologie), cu o probabilitate pretest de boală mare, mai ales dacă simptomele nu răspund la tratament medical (nivel de evidență B)

2. Supraviețuirii unei opriri cardiace (nivel de evidență B)

3. Pacienți cu aritmii ventriculare severe (nivel de evidență C)

4. Pacienți tratați anterior prin revascularizare miocardică (PCI, CABG) care dezvoltă recurența timpurie sau angină moderată sau severă (nivel de evidență C)

#### Clasa IIa

1. Pacienți cu un diagnostic neconcludent la testarea non-invazivă sau rezultate contradictorii provenite din diverse metode non-invazive, aflați la risc intermediar sau înalt de boală coronariană (nivel de evidență C)

2. Pacienți cu un risc crescut de restenoză după PCI dacă PCI a fost efectuată la nivelul unei leziuni cu localizare prognostică (nivel de evidență C)

### 10. STRATIFICAREA RISCULUI

Prognosticul pe termen lung al anginei stabile este variabil și opțiunile terapeutice s-au extins considerabil, de la simplul control al simptomelor la strategii potente și deseori costisitoare pentru a îmbunătăți prognosticul. Când se discută despre stratificarea riscului în angina stabilă, termenul de risc se referă în primul rând la riscul morții cardiovasculare și infarct miocardic, sau, în alte cazuri, există endpoint-uri mai largi. Procesul de stratificare a riscului servește unui scop dual, de a facilita un răspuns informat la întrebări legate de prognostic din partea pacienților, a angajatorilor, a asiguratorilor, specialist non-cardiologi luând în considerare opțiunile de tratament pentru situații de comorbiditate, și, în al doilea rând, în asistarea alegerii tratamentului adecvat.

Pentru anumite opțiuni de management, în mod particular revascularizarea și/sau terapia medicamentoasă intensă, beneficul pe prognostic este numai aparent în subgrupurile cu risc crescut, cu limitări în ceea ce privește beneficiile la cei la care prognosticul este deja bun. Acest fapt cere identificarea acelor pacienți aflați la riscul cel mai înalt, și, astfel, cei ce vor beneficia cel mai mult de pe urma unui tratament agresiv, timpuriu în evaluarea anginei stabile.

O mortalitate cardiovasculară la 10 ani de > 5% (> 0,5% pe an) este determinată a fi de risc înalt în scopul implementării ghidurilor de prevenție primară. Totuși, nivelele absolute a ceea ce constituie risc înalt și risc scăzut nu sunt definite clar la pacienții cu boală cardiovasculară stabilită. Această problemă este legată de dificultățile întâmpinate în compararea

sistemelor de predicție a riscului în diferite populații, determinând acuratețea stabilirii riscului individual, și sinteza multiplelor componente ale riscului, de multe ori studiate separat, într-un cadru estimativ al riscului pentru un individ. Adăugate la percepția publică și profesională, aflată în continuă evoluție, a ceea ce constituie risc înalt sau scăzut în ultimele patru-cinci decade (de când mulți dintre predictorii de risc au fost dovediți), motivele pentru această lipsă de definire nu sunt ușor de depășit.

Oricum, în așteptarea dezvoltării unui model de predicție a riscului stabil, care să includă toate aspectele potențiale ale stratificării riscului, există o abordare alternativă pragmatică, bazată pe datele din studii clinice. Problemele inerente legate de bias-uri atunci când se face interpretarea și generalizarea datelor din studii trebuie recunoscute, dar astfel de date oferă o estimare a nivelurilor de risc absolut obținute cu tratamentul convențional modern, chiar la pacienții cu boală vasculară dovedită. Aceasta în schimb facilitează o estimare a ceea ce poate fi acceptat ca constituind risc înalt, mic și intermediar în încercarea de a stabili pragul între investigațiile invazive și terapia farmacologică intensivă.

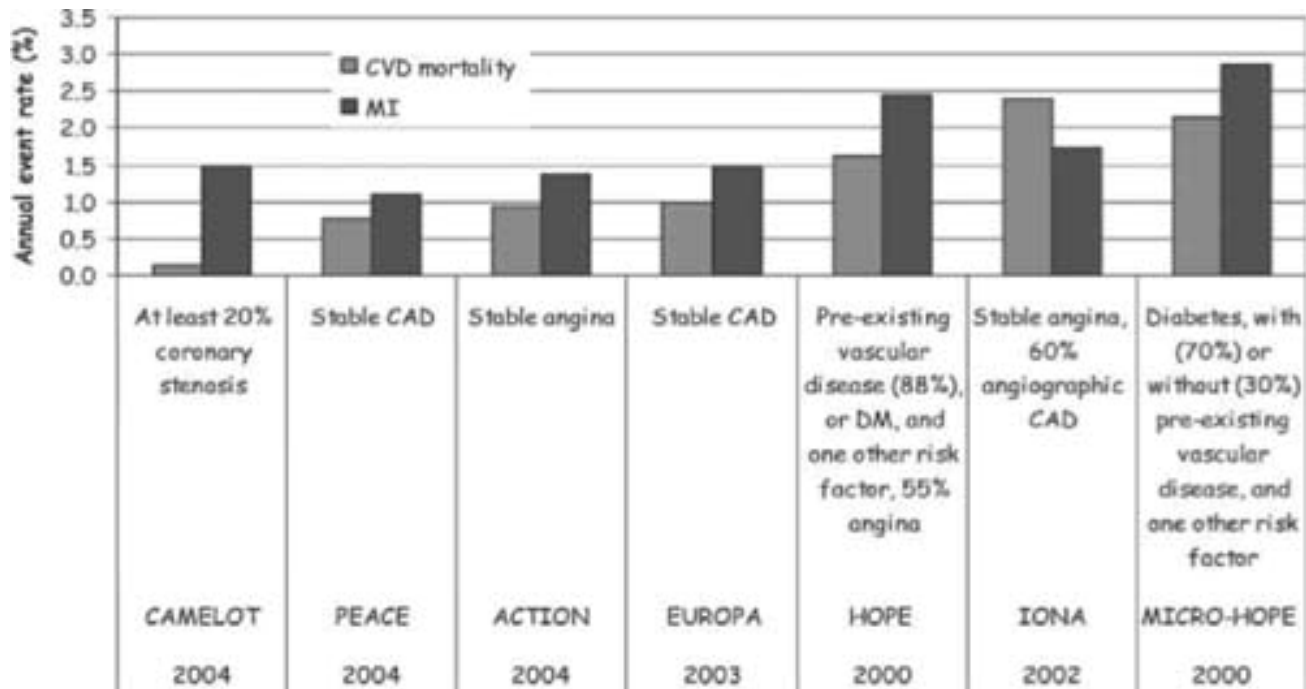


Figura 1. Mortalitatea cardiovasculară și infarctul miocardic în trialurile recente privind boala coronariană stabilă sau angina: CAMELOT, PEACE, ACTION, EUROPA, HOPE, IONA și MICRO-HOPE



Tabel 7. Sumarul recomandărilor pentru investigațiile de rutină non-invazive în evaluarea anginei stabile

Test	Pentru diagnostic		Pentru prognostic	
	Clasa de recomandări	Nivel de evidență	Clasa de recomandări	Nivel de evidență
Teste de laborator				
Hemoleucoerama conroeta. creatinina	I	C	I	B
Glicemie a jeune	I	B	I	B
Profil lipidic a jeune	I	B	I	B
Proteina C-Hs reactivă, homocisteina, lp(a), apoA și apoB	IIb	B	IIb	B
ECG				
Evaluare inițială	I	C	I	B
În timpul episodului de angină	I	B		
ECG de rutină periodic la vizite succesive	IIb	C	IIb	C
Monitorizare ambulatorie ECG				
Suspiciune de aritmie	I	B		
Suspiciune de angina vasospastică	va	C		
Suspiciune de angina cu test de efort normal	ma	C		
Radiografie				
Suspiciune de insuficiență cardiacă sau auscultație cardiacă anormală	I	B	I	B
Suspiciune de boală pulmonară semnificativă ecocardiografie	I	B		
Suspiciune de insuficiență cardiacă, auscultație anormală ECG anormal, unde Q, bloc de ramură și modificări ST semnificative	I	B	I	B
Infarct miocardic precedent				
Hipertensiune sau diabet zaharat	I	C	I	B/C
Pacienți cu risc scăzut sau intermediar la care nu se va evalua printr-o metodă alternativă funcția VS			IIaC	C
Test de efort ECG				
De prima linie pentru evaluare inițială, cu excepția situației în care nu poate efectua efort fizic/ECG neevaluabil	I	B	I	B
Pacienți cu BCI cunoscută și deteriorare semnificativă în simptome			I	B
Testare periodică de rutină după controlul anginei	IIb	C	IIb	C
Tehnici imagistice de efort (eco sau radionuclidice)				
Evaluare inițială la pacienții cu ECG neinterpretabil	I	B	I	B
Pacienți cu test de efort neconcludent (dar toleranță la efort adecvată)	I	B	I	B
Angina post-revascularizare	IIa	B	IIa	B
Identificarea localizării ischemiei pentru planificarea revascularizării	IIaB	B		
Evaluarea severității funcționale a leziunilor intermediare arteriografic	IIaC	C		
Tehnici imagistice de stres farmacologic				
Pacienți incapabili să presteze efort fizic	I	B	I	B
Pacienți cu test de efort neconcludent datorită proastei toleranțe la efort	I	B	I	B
Evaluarea viabilității miocardice	IIaB	B		
Alte indicații pentru efort imagistic unde facilitățile locale favorizează stresul farmacologic în defavoarea de stresului de efort	IIa	B	IIa	B
Arteriografie CT non-invazivă				
Pacienți cu probabilitate scăzută de boală și test de stres pozitiv sau neconcludent	IIbC	C		

### 10.1. 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 angina stabilă sau cu boală cardiacă ischemică (BCI) dovedită. Vârsta avansată este un factor important, ca și antecedente de infarct miocardic, simptome și semne de insuficiență cardiacă, paternul (debut recent sau progresiv) și severitatea anginei, în special în absența răspunsului la tratament.

Pryor și col au studiat un total de 1030 pacienți din ambulatoriu consecutivi, îndrumați pentru examinare non-invazivă, cu suspiciunea de boală coronariană ischemică; informațiile obținute din istoricul inițial, examen fizic, ECG, și radiografie toracică au fost folosite pentru a prezice anatomia coronariană, probabilitatea de boală coronariană semnificativă, boala severă, și afectare semnificativă de trunchi coronarian stâng și estimarea supraviețuirii la 3 ani. Datele estimative au fost comparate cu cele bazate pe testul de efort ECG comparativ cu testul de efort, evaluare inițială a fost ușor superioară în a distinge pacienții cu și fără BCI și a fost similară în a identifica pacienții cu risc crescut de deces sau cu boală anatomic severă. Deși, o mare parte din informații obținute de clinicieni în evaluarea inițială sunt subiective, studiul confirmă importanța acestora în identificarea pacienților care vor beneficia de evaluare ulterioară și susține dezvoltarea strategiilor care implică evaluare clinică inițială în procesul de estimare a riscului.

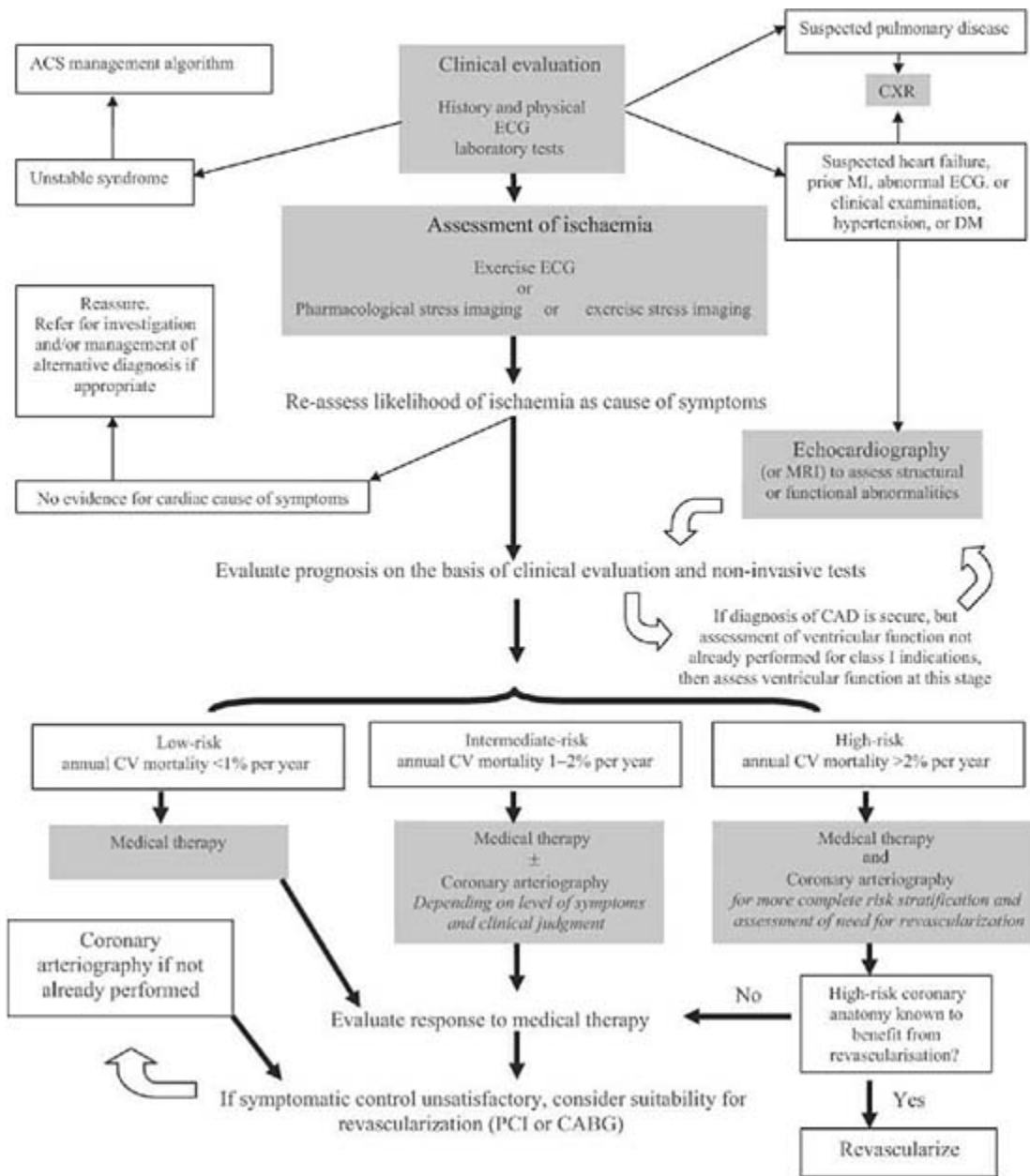


Figura 2. Algoritm pentru evaluarea inițială a pacienților cu simptome clinice de angină.

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. În schimb, modelul de apariție a anginei, frecvența acesteia, modificările ECG de repaus sunt predictori independenți ai supraviețuirii în general și ai supraviețuirii fără IM și pot fi combinați într-un scor simplu (Fig. 3) de precizie 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 spectral 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 precizarea riscului.

Examenul fizic poate ajuta, de asemenea, în determinarea riscului. Prezența bolii vasculare periferice<sup>262, 263</sup> (carotidiană sau a membrilor 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) induc un prognostic nefavorabil.

Pacienții cu angină stabilă, care au modificări ECG de repaus, elemente de IM precedent, BRS major, hemibloc anterior stang, HVS, bloc atrioventricular de gradul doi sau trei, fibrilație atrială, au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare decât cei cu ECG normal. Este posibil ca într-o populație neselectată cu angină stabilă riscul bazal să fie mai scăzut decât în multe studii citate, acceptând ca 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 3. Scorul prognostic al anginei patternul de apariție al anginei poate fi utilizat în prezicerea prognosticului

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)

**10.2.** 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. Adicional 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 test de stres pentru a stabili riscul evenimentelor cardiace ulterioare, doar dacă cateterismul cardiac este indicat cu caracter de urgență. Totuși, nici un 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. Prognosticul unui pacient cu ECG normal și un risc clinic scăzut pentru BCI este excelent. Într-un studiu în care 37% din pacienții în ambulatoriu trimiși pentru testare non-invazivă întruneau criteriile de risc scăzut,<sup>261</sup> mai puțini de 1% au avut boală de trunchi coronarian stâng sau au decedat în următorii 3 ani. 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.

Markerii 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, comorbidități și status psihologic. Capacitatea de efort poate fi măsurată prin durata maximă de efort, maximum de MET atins, maximum de sarcina atins exprimat în Watts, frecvența cardiacă maximă 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.

Alți markeri de prognostic ai testului de efort sunt legați de ischemia indusă de efort și include modificările de segment ST (subdenivelare sau supradenivelare), și angina indusă de efort. McNeer și col au demonstrat că un test de efort pozitiv precoce (subdenivelarea de ST > 1 mm în primele două trepte ale protocolului Bruce) identifică o populație cu risc înalt, în timp ce pacienții ce ating treapta a IV-a au un risc scăzut indiferent de răspunsul segmentului ST. Supradenivelarea de segment ST este observată mai frecvent la pacienții cu istoric de DVI; la pacienții fără infarct miocardic, supradenivelarea de segment ST în timpul efortului se asociază cu ischemie severă transmurală.

În registrul CASS, 12% din pacienții tratați medical au fost identificați cu risc înalt pe baza subdenivelării de segment ST indusă de efort > 0,1 mV și incapacitatea de a finaliza treapta I a protocolului Bruce. Acești pacienți au avut o mortalitate

medie de 5% pe an. Pacienții care pot efectua efort fizic până la cel puțin treapta a III-a protocolului Bruce fără modificări de segment ST (34%) au constituit grupul cu risc scăzut (mortalitate anuală estimată mai mică de 1%).<sup>123</sup>

Câteva studii au urmărit încorporarea variabilelor multiple ale testului de efort într-un scor prognostic. Valoarea clinică a testului de stres este îmbunătățită considerabil de analiza multivariabilă incluzând câteva variabile ale testului de efort la un anumit pacient cum ar fi combinația frecvenței cardiace la efort maxim, subdenivelarea de segment ST, prezența sau absența anginei în timpul testului, efortul maxim și panta segmentului ST.

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 (Figura 4). În descrierea originală a acestui scor la o populație cu BCI suspționată, 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%).

Scorul Duke al testului de efort pe covor rulant	
Timp de exercițiu în minute	n
Subdenivelarea ST, mm * 5	-n
Angina, care nu determină oprire test * 4	-n
Angina care oprește testul * 8	-n
Risc	Mortalitatea la 1
Risc scăzut > 5	0,25%
Risc mediu 4 to-10	1,25%
Risc înalt < -11	5,25%

Figura 4. Scorul Duke la banda rulantă

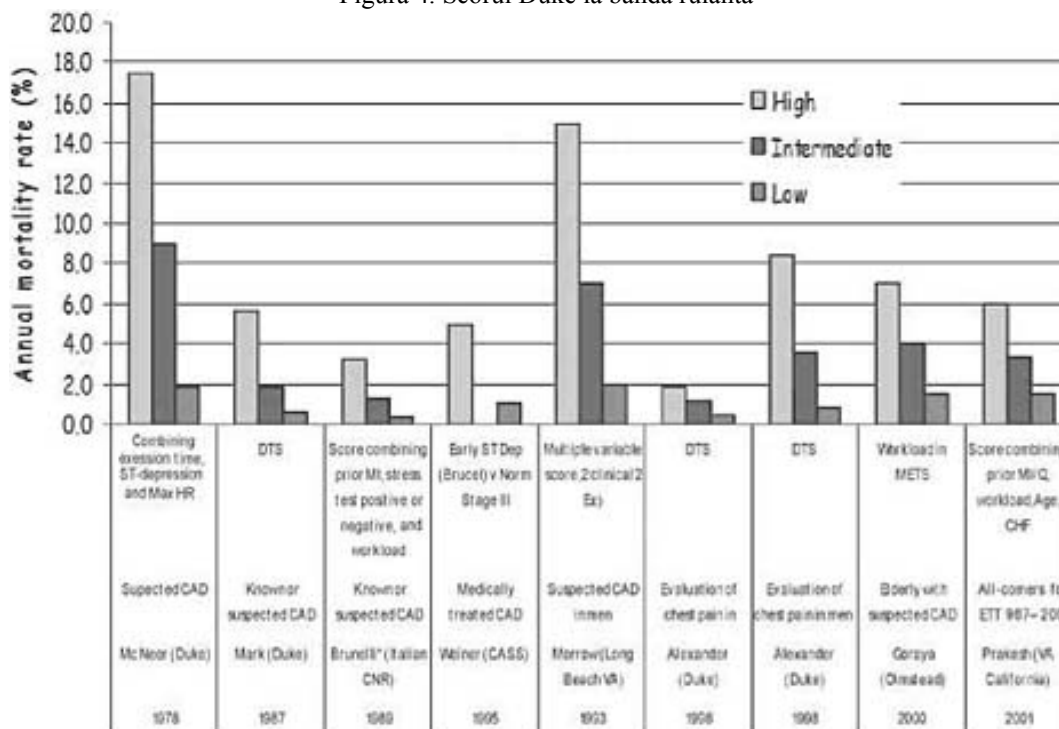


Figura 5. Stratificarea prognosticului corespunzător variabilelor combinate clinice și ale testului de efort.

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 anomaliile 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. Câteva studii implicând mii de pacienți au arătat că scintigrafia de perfuzie la stres normală este asociată cu o rată de deces cardiac și de IM mai mică de 1%/an, rata de deces apropiată de cea a populației

generate. Singurele excepții apar la pacienții cu imagistică de perfuzie normală și care fie au un scor ECG de efort crescut fie disfuncție severă de repaus a VS.

În contrast, anomaliile prezente la scintigrafia de perfuzie de stres se asociază cu BCI severă și evenimente cardiace ulterioare. Defectele de perfuzie mari induse de stres, defectele prezente în mai multe teritorii coronariene, dilatație 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 este îmbunătățit de revascularizație. 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.

- 10.3. Stratificarea riscului prin utilizarea funcției ventriculare

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

Datele de supraveghere pe termen lung din registrul CASS au arătat că 72% din decese s-au produs la 38% din populația care avea fie disfuncție de VS fie 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 BCI 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. Alterarea 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 radionuclidice 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.

S-a dovedit că dimensiunile ventriculare contribuie la informația prognostică adăugându-se rezultatelor obținute la testul de efort în populația cu angină pectorală stabilă, urmărită timp de 2 ani. Într-un studiu al pacienților hipertensivi fără angină, utilizarea ecocardiografiei în stabilirea structurii și funcției ventriculare a fost asociată cu reclasificarea de la risc mediu/scăzut la risc înalt la 37% din pacienți, iar ghidul European pentru hipertensiune recomandă examinarea ecocardiografică la pacienții hipertensivi. Pacienții diabetici cu angină necesită o atenție deosebită. Ecocardiografia la diabeticii cu angină are avantajul de a identifica HVS, disfuncția diastolică și sistolică factori prezenți mai frecvent în populația diabetică. Deci, estimarea funcției ventriculare este de dorit în stratificarea riscului la pacienții cu angină stabilă, și evaluarea hipertrofiei ventriculare (ecocardiografic sau RMN) ca și evaluarea funcției ventriculare sunt în mod particular pertinente la pacienții cu hipertensiune sau diabet. Pentru majoritatea celorlalți pacienți alegerea unei investigații pentru

determinarea funcției ventriculare depinde de celelalte teste ce au fost efectuate sau sunt în planul de investigații, sau de nivelul riscului estimat prin alte metode. De exemplu, la un pacient cu imagistica de stres efectuată este posibil să determine funcția ventriculară prin această investigație, sau la un pacient programat pentru coronarografie pe baza unui test de efort intens pozitiv la efort mic, în absența IM precedent, sau a altei indicații pentru efectuarea ecocardiografiei, se poate evalua funcția ventriculară în timpul coronarografiei.

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)

#### 10.4. Stratificarea riscului prin arteriografie coronariană

În ciuda limitelor recunoscute ale coronarografiei în identificarea plăcilor vulnerabile ce pot duce cel mai probabil la evenimente coronariene acute, extinderea, severitatea obstrucției lumenale, și localizarea leziunii coronariene sunt dovedite 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-, trivasculară sau leziune de trunchi coronarian stâng. În registrul CASS al pacienților tratați medical rata supraviețuirii la 12 ani a pacienților cu coronare normale a fost de 91% comparativ cu 74% pentru pacienții cu leziune univasculară, 59% pentru cei cu leziuni bivasculară și 50% pentru cei cu leziuni trivasculară ( $p < 0,001$ ).<sup>280</sup> Pacienții cu stenoze severe a trunchiului coronarian stâng au un prognostic nefavorabil dacă sunt tratați medicamentos. De asemenea prezența leziunilor severe situate proximal la nivelul coronarei descendente anterioare reduce semnificativ rata supraviețuirii. Pacienții cu leziuni triconariene 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 triconariene dar, fără stenoza proximală a arterei descendente anterioare. Totuși, trebuie apreciat că în aceste studii "vechi" terapia de prevenție nu era la nivelul recomandărilor actuale privind atât stilul de viață cât și terapia medicamentoasă. În consecință riscul absolut estimat, rezultat din aceste studii, supraestimează riscul de evenimente viitoare.

Studii angiografice recente indică prezența unei corelații directe între severitatea angiografică a bolii coronariene și numărul de plăci angiografic ne semnificative 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 triconariene, leziuni de trunchi principal al coronarei stângi și leziuni proximale ale arterei descendente anterioare.

Când sunt utilizate adecvat, testele non-invazive au o valoare predictivă pentru evenimente adverse acceptabilă; afirmația este cu atât mai adevărată cu cât probabilitatea pre-test de BCI severă este mai scăzută. Când mortalitatea cardiovasculară anuală estimată este mai mică sau egală cu 1%, examinarea coronarografică în vederea identificării pacienților al căror prognostic poate fi îmbunătățit este neadecvată; în contrast arteriografia coronariană devine adecvată atunci când riscul de mortalitate cardiovasculară este mai mare de 2%/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, comorbidități și răspunsul la terapia inițială.

Odată cu creșterea interesului public și al mediei 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 medical celui intervențional, sau pot considera inacceptabil un element de dubiu privind diagnosticul indiferent de dovezile care le sunt prezentate. Arteriografia coronariană nu trebuie efectuată la pacienții cu angină, care refuză procedurile invazive, care prefera să evite revascularizația, care nu sunt candidați pentru intervenție 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 la care s-a determinat 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)

#### 11. CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE SPECIALE: ANGINĂ CU ARTERE CORONARE "NORMALE"

Corelația clinico-patologică a simptomelor cu anatomia coronariană în angină variază larg de la simptome tipice de angina datorată leziunilor coronariene semnificative ce determină ischemie tranzitorie, atunci când cererea miocardică este crescută, la durere toracică evident non-cardiacă cu artere coronare normale la celălalt capăt al spectrului. Trecând peste extremele spectrului deosebim o serie de corelații clinico-patologice care se suprapun într-o măsură mai mică sau mai mare (Figura 6). Acestea cuprind de la angina cu simptome atipice, și cu stenoze coronariene semnificative, care iese de sub umbrela diagnosticului convențional al anginei pectorale, la angina cu simptome tipice cu artere coronare angiografic normale, care ar putea fi descrisă ca sindromul X cardiac. Angina vasospastică, determinată de obstrucția dinamică a arterelor coronare, care pot fi angiografic normale sau stenozate sever, constituie un alt factor de luat în considerare în diagnostic.

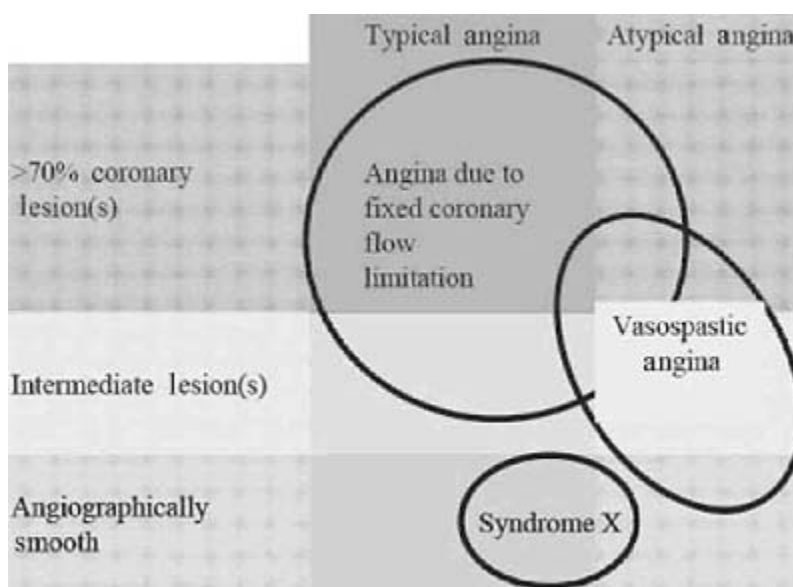


Figura 6. Reprezentarea schematică a variantelor clinico-patologice în angină.

O considerabilă proporție de pacienți, în mod special femei, care efectuează coronarografia datorită simptomelor de durere toracică, nu au BCI semnificativă. La acești pacienți, durerea toracică poate sugera una din următoarele trei posibilități:

Durerea implică o mică porțiune din hemitoracele stâng, durează câteva ore sau chiar zile, nu este calmată de nitroglicerină, și poate fi provocată de palpare (durere non-anginoasă, frecvent de origine musculo-scheletică)

Durerea are caracteristici tipice de angină ca localizare și durată dar se produce predominant în repaus (angina atipică, ce poate fi datorată spasmului coronarian, angina vasospastică)

Angina cu caracteristicile cele mai tipice (deși durata este prelungită și relația cu efortul este inconsistentă) asociată cu rezultate anormale la teste de stres (sindromul "X" cardiac).

Discuția detaliată privind tratamentul primului grup este în afara scopului acestui ghid. În ceea ce privește grupul cu angina "atipică" în general acest termen se referă la simptome cu două sau trei caracteristici de angină tipică, prezentate în Tabelul 2, și poate fi înlocuit cu termenul de "angină probabilă". Angina vasospastică cuprinde un subgrup specific de angină atipică, care este atipică doar pentru că îi lipsește o relație clară cu efortul fizic. Alte forme de angină atipică nu vor fi discutate separat, dar o descriere scurtă a evaluării diagnostice a sindromului X cardiac și a anginei vasospastice este prezentată mai jos.

##### 11.1. Sindromul X

Tablou clinic. Deși nu există o definiție universal acceptată a "Sindromului X", pentru a întruni descrierea clasică a acestuia este necesară prezența triadei:

1. Angina tipică indusă de efort (cu sau fără angină adițională de repaus și dispnee).
2. Test de efort ECG, sau alt test de stres imagistic pozitiv.

### 3. Artere coronare normale.

Durerea toracică se produce frecvent și atacurile de angină apar de obicei de câteva ori pe săptămână, dar au un model stabil. De aceea Sindromul X seamănă cu angina stabilă cronică. Totuși, prezentarea clinică a pacienților incluși în studiile "Sindromului X" este înalt variabilă și angina de repaus este frecvent asociată durerii toracice provocate de efort. Atacuri frecvente de angină de repaus pot determina prezentări de urgență repetate și internări în spital cu diagnosticul incorect de angină instabilă, ce conduce la proceduri diagnostice și terapeutice neadecvate.

La un subset de pacienți cu Sindrom X, poate fi demonstrată disfuncția microvasculară și această entitate este comun menționată ca "angină microvasculară".

Hipertensiunea arterială, asociată sau nu cu hipertrofie ventriculară, este frecvent întâlnită la populația cu durere toracică și "artere coronare normale". Boala cardiacă hipertensivă este caracterizată de disfuncție endotelială, HVS, fibroză interstițială și perivasculară cu disfuncție diastolică modificări în ultrastructura miocardică și coronariană și reducerea rezervei coronariene de flux. Împreună sau separate aceste modificări pot compromite fluxul coronarian relativ la cererea miocardică de oxigen, determinând angina. În majoritatea cazurilor, tratamentul trebuie să se focalizeze pe controlul hipertensiunii pentru a reface integritatea structurală și funcțională a sistemului cardiovascular.

Patogeneza. Mecanismul durerii toracice la pacienții cu angină și examen coronarografic normal continuă să rămână controversat. Anomaliile funcționale ale circulației microvasculare în timpul stresului, inclusiv răspunsul vasodilatator anormal și un răspuns amplificat la vasoconstrictori, a fost considerat mecanismul potențial al durerii toracice și al aspectului aparent ischemic al subdenivelării de segment ST în timpul efortului fizic. Totuși, nu toți cercetătorii au reușit să găsească dovezi hemodinamice și metabolice de ischemie la mulți pacienți cu Sindrom X și au propus ca mecanism al durerii toracice non-ischemice sensibilitatea anormală cardiacă (cuplată cu anumite anomalii în rezerva de flux coronarian)<sup>302</sup>

Prognostic. Deși prognosticul în termeni de mortalitate al pacienților cu Sindrom X pare a fi favorabil,<sup>303</sup> morbiditatea acestora este crescută și condiția este frecvent asociată cu episoade de durere toracică continuă și reinternări în spital. Au apărut dovezi că identificarea disfuncției endoteliale în această populație de pacienți poate identifica un subgrup la risc pentru a dezvolta în viitor bolii coronariene aterosclerotice cu un prognostic mai puțin benign decât se credea anterior.

Diagnosticul Sindromului X. Diagnosticul și tratamentul pacienților cu durere toracică și artere coronare normale reprezintă o provocare complexă. Diagnosticul Sindromului X poate fi stabilit la un pacient cu angină indusă de efort și care are artere coronare normale sau fără obstrucție și semne obiective de ischemie indusă de efort (subdenivelare de segment ST la testul de efort ECG, modificări ischemice scintigrafice). Este necesar a deosebi această durere de durerea toracică non-cardiacă determinat de dismotilitatea esofagiană, fibromialgie sau costocondrita. Spasmul arterelor coronare trebuie exclus prin teste de provocare adecvate. Disfuncția endotelială poate fi identificată prin măsurarea diametrului arterelor coronare epicardice ca răspuns la acetilcolină. Testarea invazivă prin provocare la acetilcolină servește unui dublu scop exclude vasospasmul și demască disfuncția endotelială, care se asociază cu un prognostic mai nefavorabil. În anumite situații, de exemplu în prezența unui defect de perfuzie extins al radionuclidului sau anomalie de cinetică parietală în timpul testării de stres și artera angiografic neregulată, ecografia intravasculară poate fi considerată pentru a exclude leziuni obstructive nedecelate. Prognosticul excelent, atunci când disfuncția endotelială este absentă, trebuie accentuat iar pacientul informat și asigurat privind evoluția benignă a condiției sale.

Recomandări pentru investigații la pacienții cu triada clasică a Sindromului X

#### Clasa I

1. Ecocardiografia de repaus la pacienții cu angină și artere coronare normale sau fără obstrucție pentru a stabili prezența hipertrofiei ventriculare stânga și/sau disfuncția diastolică (nivel de evidență C)

#### Clasa IIb

1. Acetilcolina intracoronarian în timpul arteriografiei coronariene, dacă arteriografia este normală aparent, pentru a stabili rezerva de flux coronarian dependentă de endotelium și a exclude vasospasmul (nivel de evidență C)

2. Ecografie intracoronariană, rezerva de flux coronarian, sau măsurare FFR pentru a exclude leziunile obstructive nedecelate, dacă aspectul angiografic este mai degrabă sugestiv pentru leziune non-obstructivă, decât complet normal, iar tehnicile imagistice de stres au identificat o arie extinsă de ischemie (nivel de evidență C)

#### 11.2. Angina vasospastică/variantă

Tablou clinic. Pacienții cu angină vasospastică sau variantă se prezintă cu durere localizată tipică, ce survine în repaus și nu, sau doar ocazional, la efort. Aceste caracteristici ale durerii sunt frecvent determinate de spasmul coronarian, în special când durerea se produce noaptea și în primele ore ale dimineții. Dacă durerea toracică este severă, ea poate duce la spitalizare. Durerea cedează uzual, în câteva minute la nitrați. Termenul de angină vasospastică sau variantă poate fi utilizat pentru a descrie aceste simptome, dar se întrebunțează și termenul de "angină Prinzmetal"<sup>312</sup> Acesta din urmă a fost utilizat inițial pentru a descrie pacienții cu supradenivelare de segment ST, clar documentată în timpul durerii toracice determinate de spasmul coronarian.

Angina în repaus cu toleranță la efort păstrată poate fi asociată cu boala coronariană obstructivă semnificativă fără spasm demonstrabil și managementul ei este același ca pentru simptome tipice. În cazul durerii toracice fără boală coronariană semnificativă, fără spasm coronarian și fără ischemie demonstrabilă cauze non-cardiace ale durerii trebuie considerate și prevenția primară convențională avută în vedere.



O proporție substanțială a pacienților cu istoric sugestiv de angină vasospastică au boală coronariană obstructivă și la acești pacienți angina vasospastică poate coexista cu angina tipică de efort datorată leziunilor coronariene fixe. Simptomele care nu sunt legate de efort, datorate vasospasmului pot să se producă la pacienți fără, sau cu boală coronariană angiografic minimă, iar angina tipică și dispneea se poate produce la pacienți cu vasospasm și artere coronare perfect normale. Acesta indică o oarecare suprapunere cu pacienții care suferă de Sindromul X (figura 6)<sup>314</sup> Prevalența anginei vasospastice este greu de stabilit, nu numai pentru că se suprapune cu angina tipică și Sindromul X. Vasospasmul se poate produce ca răspuns la fumat, tulburări electrolitice (potasiu, magneziu), cocaină, expunere la frig, boală autoimună, hiperventilație sau rezistența la insulină. Există și o predispoziție genetică cu o prevalență mai mare la populația japoneză.

Patogeneza. Mecanismul ce determină angină vasospastică nu este foarte clar, dar hiperreactivitatea celulelor musculare netede ale segmentului coronarian implicat poate juca un rol, dar și disfuncția endotelială poate fi, de asemenea implicată. Cauzele hiperreactivității celulei musculare netede sunt necunoscute, dar câțiva factori posibil contributori au fost sugerați și include activitatea crescută a rhokinazei celulare,<sup>318</sup> anomalii la nivelul canalelor de potasiu ATP-sensibile, și contrtransportul membranelor Na<sup>+</sup>- H<sup>+</sup>.<sup>320</sup> Alți factori contributori pot fi dezechilibrul sistemului nervos autonom, concentrații intracoronariene crescute de substanțe vasoconstrictoare, ca endotelina și modificări hormonale, cum ar fi post ovarectomie.

Istoric natural și prognostic. Prognosticul anginei vasospastice depinde de extinderea BCI. Decesul și IM nu sunt frecvente la pacienții fără boală coronariană obstructivă semnificativă angiografic, dar pot surveni.<sup>326</sup> Decesul coronarian la populația cu leziuni non-obstructive a fost raportat de -0,5% pe an,<sup>327, 328</sup> dar cei cu vasospasm suprapus leziunilor stenotice au un prognostic semnificativ mai nefavorabil.<sup>327, 329, 332</sup>

Diagnosticul anginei vasospastice

Electrocardiograma. Electrocardiograma în timpul vasospasmului prezintă clasic supradenivelare de segment ST.<sup>312</sup> Conform altor autori subdenivelarea de segment ST poate fi documentată,<sup>333</sup> în timp ce alții arată absența modificărilor de segment ST.<sup>334, 335</sup> Totuși, crizele care tind să dispară rapid sunt dificil de documentat ECG. Monitorizarea ECG/24 de ore repetată poate înregistra modificările de segment ST asociată simptomelor de angină la acești pacienți.<sup>336</sup>

Arteriografia coronariană. Deși demonstrarea supradenivelării de segment ST în timpul anginei și un examen coronarografic normal fac diagnosticul de angină foarte probabil, există frecvent nesiguranța în cazurile mai puțin bine documentate sau cu tablou clinic mai puțin tipic. Mai mult, nu există o definiție unanim acceptată a ceea ce constituie spasmul coronarian.

Spasmul spontan în timpul coronarografiei este doar ocazional observat la pacienții cu simptome sugestive de angină vasospastică. În consecință testele de provocare sunt frecvent utilizate pentru a demonstra prezența vasospasmului coronarian.<sup>337</sup> Hiperventilația și testul presor la rece au o sensibilitate limitată în detecția spasmului coronarian.<sup>338</sup> De aceea, în prezent, injectarea acetilcolinei în artera coronariană<sup>339</sup> este utilizată în multe centre deși, provocarea cu ergonovină intracoronariană dă rezultate similare.<sup>340, 341</sup> Acetilcolina este injectată în doze incrementale de 10, 25, 50, și 100 ug la interval de 5 minute. Ergonovina intravenos poate fi utilizată dar se asociază cu spasm difuz, situație care nu este de dorit.

Spasmul coronarian poate fi focal sau difuz. Reducerea lumenului între 75 și 99% comparativ cu diametral măsurat după injectarea nitroglicerinei este definit în literatură ca spasm,<sup>342, 343</sup> în timp ce reducerea lumenului < 30% este frecvent întâlnită la segmentele coronariene non-spastice<sup>344</sup> și poate reprezenta răspunsul constrictor fiziologic la provocarea cu acetilcolină.<sup>342</sup>

Provocarea spasmului coronarian cu acetilcolină sau ergonovină este un test sigur dacă agentul este injectat selectiv în fiecare dintre cele trei ramuri coronariene majore. Testul neinvaziv de provocare cu ergonovină intravenos a fost descris asociat examenului ecocardiografic sau scintigrafiei de perfuzie cu monitorizare electrocardiografică, ce crește sensibilitatea și specificitatea acestor teste.<sup>346, 347</sup> Totuși, documentarea invazivă a vasospasmului rămâne standardul de aur față de care se evaluează celelalte teste diagnostice, și cum complicații fatale pot surveni datorită spasmului prelungit și care implică numeroase vase, atunci când se administrează ergonovina intravenos,<sup>348</sup> calea intracoronariană rămâne de preferat. Testele de provocare fără arteriografie coronariană sau teste de provocare la pacienții cu leziuni obstructive severe coronarografic nu sunt recomandate.

Recomandări privind testele diagnostice în suspiciunea de angină vasospastică

Clasa I

1. ECG în timpul anginei dacă este posibil (nivel de evidență B)
2. Arteriografie coronariană la pacienții cu durere toracică caracteristică, episodică și modificări de segment ST care se remit la administrarea de nitrați și/sau antagoniști de canale de calciu pentru a determina extinderea bolii coronariene ischemice (nivel de evidență B)

Clasa IIa

1. Teste de provocare intracoronariană pentru a identifica spasmul coronarian la pacienții cu aspect normal sau leziuni non-obstructive la examenul coronarografic și tablou clinic de spasm coronarian (nivel de evidență B)
2. Monitorizare ambulatorie a segmentului ST pentru a evidenția deviațiile de segment ST (nivel de evidență C)

## 12. TRATAMENT

### 12.1. Obiective terapeutice

Îmbunătățirea prognosticului prin reducerea IM și decesului. Eforturile de a preveni DVI și decesul în boala coronariană se concentrează în primul rând pe reducerea incidenței evenimentelor acute trombotice și a dezvoltării disfuncției ventriculare. Aceste obiective sunt atinse prin intervenții asupra stilului de viață și farmacologice care (i) reduc progresia plăcii, (ii) stabilizează placa, prin reducerea inflamației și prezervarea funcției endoteliale, și în final (iii) prin prevenirea trombozei dacă disfuncția endotelială se instalează sau se produce ruptura plăcii. În anumite circumstanțe, ca aceea a pacienților cu leziuni severe la nivelul arterelor coronare, care suplează un teritoriu miocardic întins, revascularizarea oferă oportunități adiționale la ameliorarea prognosticului îmbunătățind perfuzia existentă sau realizând căi alternative de perfuzie.

Minimizarea sau abolirea simptomelor. Modificarea stilului de viață, medicamentele și revascularizarea, toate joacă un rol în minimizarea sau eradicarea simptomelor de angină, deși nu neapărat necesare toate la același pacient.

### 12.2. Tratamentul general

Pacienții și persoanele apropiate trebuie informate despre natura anginei pectorale, și implicațiile diagnosticului și ale tratamentului ce pot fi recomandate. Pacientul trebuie asigurat că, în majoritatea situațiilor, atât simptomele anginei cât și prognosticul pot fi îmbunătățite printr-un tratament adecvat. Stratificarea cuprinzătoare a riscului trebuie condusă după cum s-a precizat anterior, și o atenție particulară trebuie acordată elementelor de stil de viață care au contribuit la condiția prezentă și care pot influența prognosticul, incluzând activitatea fizică, fumat, obiceiuri alimentare. Recomandările celui de al treilea "Joint European Societies Task Force<sup>250</sup> on Cardiovascular Disease Prevention în Clinical Practice" trebuie urmărite.

### 12.3. Tratamentul atacului acut

Pacienții trebuie sfătuiți să oprească rapid activitatea care a declanșat angina și să rămână în repaus, și să fie informați privind administrarea nitroglicerinei sublingual pentru remiterea acută a simptomelor. Este util de a preveni pacientul despre nevoia de a se proteja de hipotensiunea potențială așezându-se, în special la primele administrări ale nitroglicerinei, și de celelalte efecte adverse cum ar fi cefaleea. Trebuie încurajată utilizarea nitroglicerinei în prevenirea episoadelor previzibile de angină ca urmare a efortului fizic. Pacienții trebuie informați despre necesitatea de a apela la ajutorul medical calificat dacă angina persistă > 10-20 min după repaus și/sau nu răspunde la nitrați sublingual.

Toate măsurile de prevenție farmacologică și non-farmacologică descrise în acest document se aplică în mod similar femeilor și bărbaților,<sup>349</sup> chiar dacă există o documentație mai redusă privind beneficiul la sănătate al femeilor comparativ cu cel al bărbaților cu angină pectorală stabilă iar prezentarea clinică a bolii poate diferi în funcție de sex. Factorii de risc, prezentarea clinică și nivelul riscului pentru complicații cardiovasculare serioase trebuie să determine nevoia de intervenție preventivă sau terapeutică și nu diferențele de sex. Recomandările privind terapia de substitute hormonală s-au schimbat și sunt comentate mai jos.

#### a. Acizii Grași 3-Omega

Uleiul de pește bogat în acizi grași 3-omega (acizii grași n-3 polinesaturați) este util în reducerea hipertrigliceridemieii, și în trialul GISSI-Prevenzione administrarea unei capsule de ulei de pește (Omacor) zilnic a redus riscul de moarte subită la pacienții (85% bărbați) cu IM recent.<sup>361</sup> O analiză ulterioară detaliată a trialului GISSI-Prevenzione<sup>362</sup> a arătat o reducere precoce a decesului cardiovascular dependent de reducerea numărului de morți subite. Efectul a fost atribuit acțiunii antiaritmice a suplimentării cu acizi grași 3-omega,<sup>362</sup> în acord cu datele experimentale anterioare.<sup>362</sup> O meta-analiză a suplimentării cu acizi grași 3-omega<sup>363</sup> a confirmat efectul asupra morții subite și a arătat o reducere a mortalității, dar a concluzionat că o reducere importantă a riscului cu această terapie poate fi așteptată doar la pacienții cu risc înalt, cum ar fi cei cu IM recent. O meta-analiză mai recentă a efectului terapiei hipolipemiante asupra mortalității a confirmat, de asemenea, efectul benefic al acizilor grași n-3 în prevenția secundară.<sup>364</sup> Rareori pacienții cu angină stabilă fără factori de risc înalți trebuie considerați pentru suplimentarea cu acizi grași 3-omega. Intervențiile de suplimentare a dietei cu pește, măcar o dată pe săptămână, pot fi mai larg recomandate.<sup>365, 366</sup>

#### b. Vitamine și antioxidante

Suplimentarea dietei cu vitamine nu s-a dovedit a reduce riscul la pacienții cu BCI. În contradicție cu datele mai sus menționate privind modificările dietei, câteva studii mari au eșuat în a găsi beneficii ale suplimentării farmacologice cu vitamine antioxidante.

#### c. Fumatul

Fumatul de țigarete trebuie descurajat puternic, având în vedere că există dovezi că este cel mai important factor de risc reversibil în geneza bolii coronariene la mulți pacienți.<sup>350, 351</sup> Oprirea fumatului îmbunătățește substanțial atât simptomele cât și prognosticul. Pacienții necesită frecvent ajutor special pentru a renunța la această dependență, și terapia de substitute cu nicotină s-a dovedit eficientă și sigură în susținerea pacienților cu BCI care vor să abandoneze fumatul.<sup>352, 355</sup>

#### d. Dieta și alcoolul

Intervențiile legate de dietă sunt eficiente în prevenția evenimentelor la pacienții cu BCI dovedită, atunci când sunt corect implementate.<sup>1</sup> Anumite tipuri de alimente sunt încurajate cum ar fi fructele, legumele, cerealele produsele din cereale, produsele lactate, pește, carne slabă, multe din ele componente majore ale dietei Mediteraneene. Pacienții trebuie încurajați să adopte dieta "Mediterraneană" cuprinzând în principal legume, fructe, pește și carne de pasăre. Intensitatea schimbărilor necesare din dietă pot fi ghidate de nivelul LDL-colesterolului și a altor modificări ale profilului lipidic.<sup>356</sup> Cei care sunt supraponderali trebuie să urmeze o dietă de reducere a greutateii.

Alcoolul consumat cu moderație poate fi benefic,<sup>357</sup> dar consumul excesiv este dăunător, în special la pacienții cu hipertensiune sau insuficiență cardiacă. Este dificil de formulat recomandări de sănătate publică privind limita de siguranță, dar consumul moderat de alcool nu trebuie descurajat.<sup>1, 358, 360</sup>

**e. Hipertensiune, diabet, și alte afecțiuni**

Afecțiunile concomitente trebuie tratate corespunzător. O atenție particulară trebuie acordată controlului tensiunii arteriale, diabetului zaharat și a altor elemente componente ale sindromului metabolic, care cresc riscul progresiei bolii coronariene. În mod particular, raportul Task Force privind prevenția BCI<sup>250</sup> sugerează considerarea unui prag mai scăzut pentru instituirea tratamentului farmacologic pentru hipertensiune (130/85) la pacienții cu BCI instalată (ceea ce ar include pacienții cu angină și confirmare non-invazivă sau invazivă a bolii coronariene). Pacienții cu diabet zaharat concomitent sau/și boală renală trebuie să fie tratați având ca țintă o tensiune arterială < 130/80 mmHg.<sup>286</sup> Diabetul este un factor de risc puternic pentru complicații cardiovasculare și trebuie tratat cu o deosebită atenție menținând un bun control glicemic și cu supravegherea celorlalți factori de risc.<sup>286, 370, 371</sup>

Intervențiile multifactoriale la pacienții diabetici pot să reducă într-adevăr substanțial atât complicațiile cardiovasculare cât și alte complicații ale diabetului.<sup>372</sup> Recent, adăugarea pioglitazonei la alte medicații hipoglicemiante s-a dovedit a reduce cu 16% incidența decesului, IM non-fatal, sau a accidentului vascular cerebral (endpoint secundar) la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală vasculară; endpointul primar comun care a inclus un număr de endpointuri vasculare nu a fost semnificativ redus.<sup>373</sup> Anemia sau hipertiroidismul, dacă sunt prezente, trebuie corectate.

**f. Activitatea fizică**

Activitatea fizică în limitele toleranței pacientului trebuie încurajată deoarece crește capacitatea de efort, reduce simptomele și are un efect favorabil asupra greutateii, profilului lipidic, tensiunii arteriale, toleranța la glucoză și sensibilitatea la insulină. Sfaturile privind efortul fizic trebuie să ia în considerare condiția fizică generală a pacientului și severitatea simptomelor. Testul de efort poate ghida limita de la care programul de exerciții poate începe. Recomandări detaliate privind exercițiul fizic activității recreaționale și vocațional sunt furnizate de Grupul de lucru al ESC privind Reabilitarea Cardiacă.<sup>150</sup>

**g. Factori psihologici**

Deși rolul stresului în geneza BCI este controversat, nu există nici o îndoială că factorii psihologici joacă un rol important în declanșarea atacului de angină. Mai mult, diagnosticul de angină duce la o anxietate excesivă. Asigurarea rațională este esențială și pacienții pot beneficia de tehnici de relaxare și alte metode de control al stresului. Programe adecvate pot reduce nevoia de medicamente și chirurgie.<sup>374</sup>

Un trial<sup>375</sup> randomizat, controlat privind managementul printr-un plan propriu a arătat o îmbunătățire aparentă în statusul psihologic simptomatic și funcțional, la pacienții cu angină nou diagnosticată.

**h. Conducerea automobilului**

În majoritatea țărilor pacienții cu angină stabilă pot conduce, cu excepția transportului comercial public sau a vehiculelor grele. Condițiile de trafic stresante trebuie evitate.

**i. Activitatea sexuală**

Activitatea sexuală poate declanșa angina. În mod evident, aceasta nu trebuie să fie prea solicitantă fizic sau emoțional. Nitroglicerina administrată anterior actului sexual poate fi de folos. Inhibitorii de fosfodiesterază (PGE5) ca sildenafilul, tadalafil și vardenafil, folosite în tratamentul disfuncției erectile pot conferi beneficii în termeni de durată a efortului și pot fi prescriși în siguranță la bărbații cu BCI, dar nu trebuie utilizați de către cei care primesc nitrați cu durată lungă de acțiune.<sup>376</sup> Pacientul trebuie informat despre interacțiunile potențial dăunătoare între inhibitorii PGE5 și nitrați sau donorii de NO (oxid de azot).

**j. Activitatea profesională**

O evaluare a factorilor fizici și psihologici implicați în munca subiectului afectat trebuie realizată întotdeauna (inclusiv pentru muncă de gospodină). Ori de câte ori este posibil pacientul trebuie încurajat în continuarea ocupației, cu modificările adecvate, dacă sunt necesare.

**12.4. Tratamentul farmacologic al anginei pectorale stabile**

Scopurile tratamentului farmacologic al anginei stabile sunt de a îmbunătăți calitatea vieții prin reducerea severității și/sau a frecvenței simptomelor și să îmbunătățească prognosticul pacientului. Măsurarea calității vieții reflectă severitatea bolii și aduce informații prognostice dacă este corect stabilită.<sup>379</sup> Atunci când se selecționează strategii de prevenție a complicațiilor cardiace și a decesului, bazate pe dovezi trebuie avut în vedere prognosticul frecvent benign al pacientului cu angină pectorală stabilă. Farmacoterapia este o alternativă viabilă la strategiile invazive de tratament la majoritatea pacienților cu angină pectorală stabilă.<sup>59, 290, 380, 381</sup> și a fost asociată cu mai puține complicații decât chirurgia sau ICP la un an de supraveghere în studiul MASS-II.<sup>382</sup> O strategie invazivă de tratament trebuie rezervată pacienților cu risc înalt sau celor cu răspuns simptomatic insuficient controlat de tratamentul medical.<sup>290</sup> Intensitatea farmacoterapiei preventive trebuie ajustată după riscul individual al pacientului, având în vedere riscul relativ mic al multor pacienți cu angină pectorală stabilă.

**12.5. Terapia farmacologică de îmbunătățire a prognosticului**

Afecțiunile coexistente ca diabetul zaharat și/sau hipertensiunea arterială la pacienții cu angină stabilă trebuie bine controlate, dislipidemia corectată și abandonarea fumatului realizată (cu sau fără sprijin farmacologic). Tratamentul cu

statine și inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) poate conferi protecție mai presus de efectul de reducere a lipidelor și, corespunzător de scădere a tensiunii arteriale și sunt discutate separate. În plus, tratamentul antiagregant trebuie întotdeauna considerat la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Nivelul de dovezi bazate pe prognostic și remiterea simptomelor corespunzător tratamentului recomandat și algoritmul terapeutic este prezentat în Figura 7.

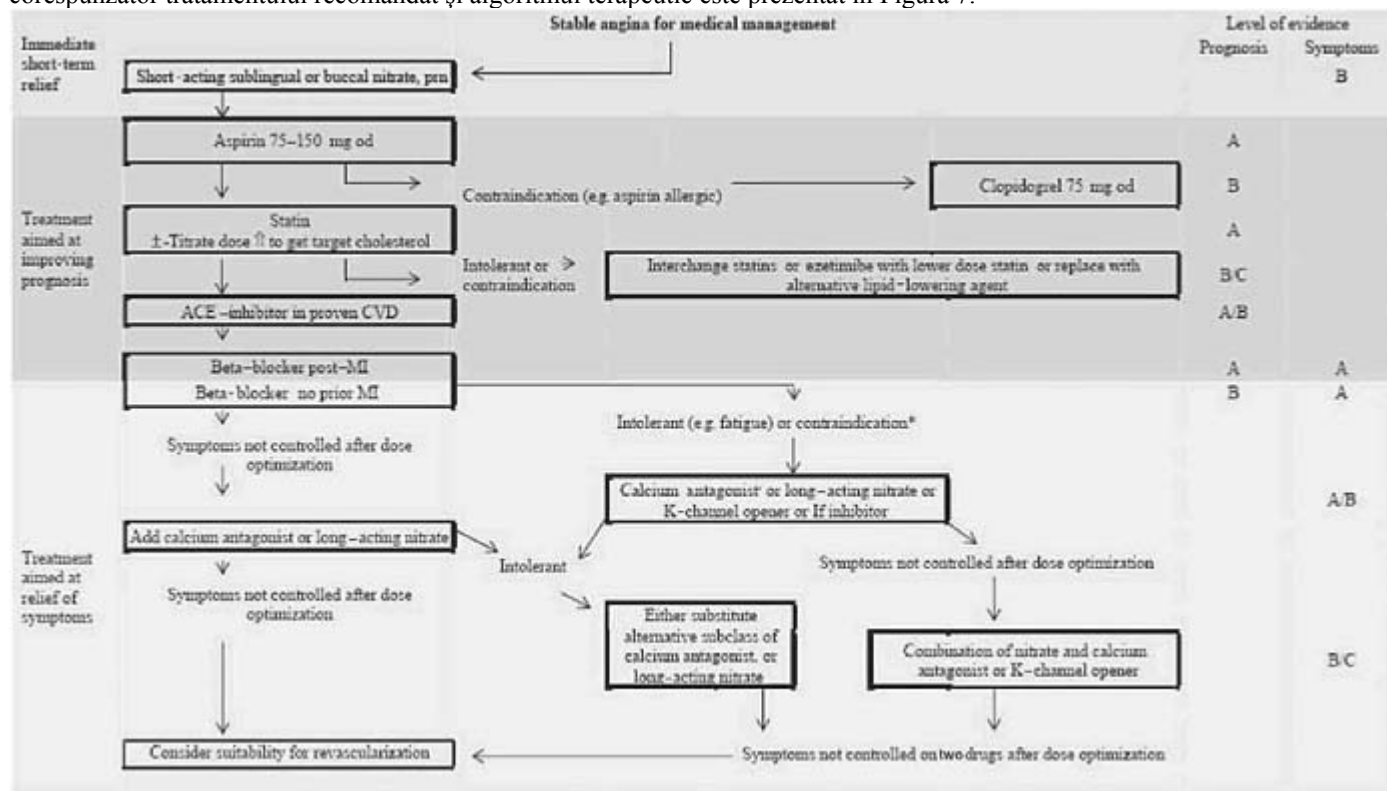


Figura 7. Algoritmul pentru managementul medical al anginei stabile.

Pacienții cu risc înalt pentru revascularizare stabiliți doar în baza prognosticului trebuie identificați și îndrumați corespunzător (Asterisk) C contraindicațiile relative la terapia cu beta-blocante includ: astm, boala vasculară periferică simptomatică și bloc atrioventricular gradul 1 (Double dagger). De evitat dihidropiridine cu durată scurtă de acțiune, atunci când nu sunt combinate cu beta-blocante. Dovezi pentru prognostic se referă la dovedirea reducerii mortalității cardiovasculare sau a mortalității cardiovasculare/IM. Dovezi pentru simptome includ reducerea nevoii de revascularizare și spitalizare pentru durere toracică

Medicația antiplachetară. Terapia antiplachetară de prevenție a trombozei coronariene este indicată, datorită raportului favorabil între beneficiu și risc la pacienții cu BCI. Aspirina în doze reduse este medicamentul de elecție în majoritatea cazurilor, în timp ce clopidogrelul poate fi considerat pentru anumiți pacienți. Din cauza derulării în continuare a prezentării datelor privind riscul cardiovascular crescut la administrare inhibitorilor (cox)-2 de ciclooxigenază sau a AINS, ca și a interacțiunilor între AINS și aspirină, aceste medicamente vor fi comentate din perspectiva cardiovasculară, ulterior.

Aspirina în doze reduse. Aspirina rămâne în continuare "cheia de boltă" în prevenția farmacologică a trombozei arteriale și este foarte bine studiată.<sup>383-387</sup> Aspirina acționează prin inhibarea ireversibilă a cox-1 plachetare și implică în producția de tromboxan, care este în mod normal completă la doza cronică > 75 mg/zi.<sup>385</sup> Doza optimă antiplachetară de aspirină pare a fi de 75-150 mg/zi, iar reducerea relativă a riscului determinat de aspirină scade prin micșorarea sau creșterea acestei doze.<sup>387</sup> În acord cu această interpretare, o analiză observațională post-hoc a studiului CURE a găsit un risc de evenimente cardiovasculare crescut la o doză a aspirinei > 200 mg vs < 100 mg pe zi (HR 1,23; 95% CI 1,08-1,09) la pacienții cu sindroame coronariene acute.<sup>388</sup> Totuși, sunt puține studii randomizate care să compare diferite doze de aspirină.

Contrar efectului antiplachetar, efectele adverse gastro-intestinale cresc la doze mai mari de aspirină.<sup>385</sup> Într-un studiu observațional bine condus, s-a observat dublarea ulcerului peptic hemoragic cu creșterea dozelor de aspirină de la 75 la 160 mg și o nouă dublare când doza crește la 325 mg/zi.<sup>389</sup> Totuși, într-o meta-analiză a studiilor pe termen lung,<sup>390</sup> nu s-a constatat o relație clară doză-răspuns privind riscul hemoragiei gastrointestinale. Incidența hemoragiei gastrointestinale a fost de 2,30% cu aspirina în doze mai mici de 162,5 mg/zi vs 1,45% cu placebo, risc relativ 1,59 (95% CI 1,40-1,81). Risc relativ în trialuri care utilizau doze mai mari (> 162,5 mg/zi) a fost 1,96 (95% CI 1,58 -2,43). În această meta-analiză,

studiul larg US Physicians Health Study (USPHS) cu 325 mg administrate la două zile domină grupul cu doză mică de aspirină, în timp ce Trialul Swedish Angina Aspirin Trial (SPAT) (75 mg/zi) nu a fost inclus. Definiții și raportări variabile privind hemoragiile gastrointestinale se pot confunda în compararea datelor studiilor ce utilizau doze diferite de aspirină. Terapia antiplachetară la pacienții cu hemoragii gastrointestinale superioare este comentată după terapia cu clopidogrel.

Hemoragiile intracraniene pot crește la administrarea oricărui medicament antiplachetar. Riscul relativ de a suferi de o hemoragie intracraniană crește cu 30%,<sup>391</sup> dar riscul absolut a acestei complicate atribuibile terapii antiplachetare este mai mic de 1 la 1000 pacient-ani de tratament cu doze de aspirină > 75 mg/zi.<sup>383, 385</sup> Nu există nici o dovadă privind dependența de doză și riscul de hemoragie intracraniană atunci când aspirina se administrează între limitele terapeutic eficiente. La pacienții cu boală vasculară aterosclerotică, la care principala etiologie a accidentului vascular cerebral este ischemică, efectul net al tratamentului cu aspirină privind accidentul vascular cerebral este evident benefic.<sup>383, 385</sup> Deci, doza de aspirină trebuie să fie cea mai scăzut-eficientă pentru a optimiza balanța între câștigul terapeutic și efectele gastrointestinale adverse ce se pot produce în timpul terapiei cronice.

SPAT a arătat o reducere de 34% a IM sau decesului cardiac, corespunzător unei reduceri absolute a riscului (RAR) de 1%/an, cu aspirina în doză de 75 mg/zi comparativ cu placebo la pacienții tratați cu sotalol în angina pectorală stabilă.<sup>47</sup> Tratamentul cu doze mici de aspirină a crescut ușor riscul de hemoragie gastrointestinală majoră (11 vs. 6 cazuri în timpul a mai mult de 4000 pacienți-ani de tratament în fiecare grup). Tratamentul a fost întrerupt datorită efectelor adverse la 109 pacienți tratați cu aspirină vs 100 pacienți din grupul tratați cu placebo.<sup>47</sup> Deci, aspirina 75 mg/zi este eficientă și bine tolerată în angina pectorală stabilă. Tratamentul unui subgrup mic de medici cu angină pectorală cu 325 mg aspirină la fiecare două zile (comparativ cu placebo) a determinat o reducere semnificativă a IM non-fatal în USPHS.<sup>392</sup> Doze mici de aspirină zilnic (75 mg) sunt, deci, preferate în idea de a crește complianța (prin administrarea de rutină, zilnică) și pentru a reduce riscul efectelor adverse și a interacțiunilor.

Inhibitorii cox-2 și AINS. Inhibiția cox-2 reduce producția de prostaciclina, care are efect vasodilatator și inhibitor plachetar. Atenuarea formării prostaciclinei poate predispuce la creșterea tensiunii arteriale, accelerarea aterogenezei, și tromboza suprapusă rupturii în placă.<sup>393</sup> Retragerea recentă a rofecoxib (Vioxx), un inhibitor cox-2 înalt selectiv, a fost determinată de identificarea unui risc crescut de evenimente coronariene serioase într-un trial placebo-controlat de prevenție a cancerului.<sup>394</sup> Un risc crescut de apariție a IM fatal și non-fatal a fost de asemenea descoperit într-o meta-analiză a altor trialuri randomizate cu rofecoxib.<sup>395</sup> Există, de asemenea dovezi susținute privind efectele dăunătoare a inhibiției cox-2 rezultate din studii observaționale.<sup>396</sup> Un trial de prevenție a cancerului cu celecoxib a arătat o relație privind creșterea riscului de suferință cardiovasculară legată de doză, cu HRs de 2,3 (95% CI 0,9-5,5) și 3,4 (1,4-7,8) pentru 200 și, respectiv 400 mg celecoxib bid.<sup>397</sup> Un studiu placebo controlat cu parecoxib/valdecoxib (iv + terapie po) pentru tratamentul durerii post-operatorii după By-pass aorto-coronarian a arătat o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare în numai 10 zile de la tratamentul cu inhibitori cox-2.<sup>398</sup> Deci, există indicații din studii ce au evaluat diferiți inhibitori cox-2 că aceștia pot crește riscul de evenimente trombotice coronariene în populații de pacienți cu nivel diferit de risc cardiovascular. În plus, inhibiția COX-2 crește riscul de stroke, insuficiență cardiacă, și hipertensiune arterială.<sup>3</sup> Utilizarea inhibiției COX-2 neantagonizată (i.e. fără inhibiție simultană efectivă a COX-1 plachetară) trebuie evitată la pacienții cu angină pectorală stabilă.

Inhibitorii reversibili, non-selectivi ai COX (AINS) pot inhiba producția de tromboxan și agregarea plachetară,<sup>400, 401</sup> cum s-a demonstrat pentru naproxen.<sup>402</sup> Totuși, AINS reversibili inhibă rar producția de tromboxan la fel de eficient ca aspirina,<sup>385</sup> și s-a arătat că activitatea reziduală COX-1 plachetară mai mică de 5% este suficientă pentru a susține agregarea plachetară totală.<sup>403</sup> Efectele cardio-protectoare ale tratamentului cu naproxen au fost discutate,<sup>404-407</sup> dar balanța dovezilor evidențiază că AINS neselective cresc de asemenea riscul complicațiilor cardiovasculare.<sup>396</sup> Este recomandată utilizarea inițială a paracetamolului. Dacă AINS sunt necesare, trebuie utilizate în cea mai mică doză eficientă, și pentru cea mai scurtă durată de timp posibilă. O avertizare a fost recent emisă de FDA pentru naproxen.<sup>408</sup> Tratamentul cu AINS, atunci când e indicat pentru alte motive, trebuie combinat cu doze scăzute de aspirină pentru a asigura inhibiția plachetară eficientă la pacienții cu angină pectorală stabilă. În aceste situații, ibuprofenul trebuie evitat pentru că acest AINS împiedică aspirina să acetileze ireversibil enzima COX-1 plachetară, ca și naproxenul.<sup>409, 410</sup> Diclofenacul este un AINS relativ selectiv COX-2, și de aceea un slab inhibitor plachetar și nu interferă cu efectele antiplachetare ale aspirinei și poate fi utilizat în combinație cu aspirina.

Clopidogrel. Clopidogrelul și ticlopidina sunt tienopiridine care acționează ca antagoniști non-competitivi ai receptorului ADP și au efecte antitrombotice similare aspirinei.<sup>385</sup> Eficacitatea ticlopidinei a fost în principal documentată în Stroke și ICP<sup>385, 387</sup> și a fost înlocuită de clopidogrel datorită riscului de neutropenie și trombocitopenie și a efectelor adverse mai simptomatice decât ale ticlopidinei. Studiul principal care a documentat utilizarea clopidogrelului în BCI stabilă este CAPRIE,<sup>412</sup> care a inclus trei grupuri la fel de mari de pacienți cu IM precedent, stroke precedent, sau boală vasculară periferică (BVP).<sup>412</sup> Comparativ cu aspirina 325 mg/zi, care poate fi mai puțin eficientă decât 75 mg/zi (vezi fig 7 în meta-analiza colaborativă a trialurilor randomizate<sup>387</sup>), clopidogrelul 75 mg/zi a fost ușor mai eficient (ARR 0.51%/an; P = 0,043) în prevenirea complicațiilor cardiovasculare la pacienții cu risc înalt.<sup>412</sup> Comparând evoluția pacienților din cele trei subgrupuri înrolate în CAPRIE, beneficiu clopidogrelului apare doar în subgrupul BVP.<sup>412</sup> Hemoragia gastrointestinală a fost doar ușor mai puțin frecventă, cu clopidogrel comparativ cu aspirina (1,99 vs. 2,66% timp de 1,9 ani de tratament), în ciuda dozelor mari de aspirină<sup>412</sup> este posibil ca beneficiul clopidogrelului să fi fost supraestimat pentru că doza de aspirină

cu care a fost comparat (325 mg) ar putea să nu fie cea mai eficientă doză. Studiul CAPRIE nu a inclus pacienți cu intoleranță la aspirină, și nu este cunoscut riscul hemoragiei gastrointestinale în timpul tratamentului cu clopidogrel comparativ cu placebo. Clopidogrelul este mai scump decât aspirina dar poate fi considerat la pacienții cu intoleranță la aspirină și risc semnificativ de tromboză arterială. Intoleranța gastrointestinală poate fi controlată diferit (așa cum vom vedea prezentat mai jos). După stentare coronariană, sindrom coronarian acut sau IM cu supradenivelare de ST clopidogrel poate fi combinat cu aspirina pentru o perioadă definită de timp, dar terapia combinată nu este curent recomandată în angina pectorală stabilă. Tratamentul cu clopidogrel crește riscul de sângerare severă asociat chirurgiei de bypass aorto-coronarian.<sup>413</sup>

O cauză foarte discutată a variabilității răspunsului la clopidogrel este interacțiunea intermedicamentoasă, deoarece clopidogrelul își formează metabolitul (metaboliții) activ via metabolismul mediat de CYP3A4. Studiul lui Lau și col.<sup>414</sup> a arătat că atorvastatinul, nu și pravastatinul inhibă dependent de doza clopidogrelul pe calea activării plachetare mediate de ADP. Studiul a arătat de asemenea interacțiuni previzibile între clopidogrel și antibiotice care inhibă (eritromicina și troleandomicina) sau induce (rifanticina) CYP3A4.<sup>414</sup> Alt studiu cu clopidogrel în tratament de menținere, nu a găsit nicio interacțiune cu atorvastatinul în doze mici (10 mg/zi).<sup>415</sup> Efectele pe termen scurt ale dozei de încărcare de 300 mg de clopidogrel asociat ICP, pot<sup>416</sup> sau nu pot<sup>417</sup> fi atenuate de cotratamentul cu statine lipofilice (atorvastatin, simvastatin și lovastatin). Efectele unei doze de încărcare de 600 mg par să nu fie afectate de tratamentul cu atorvastatin sau simvastatin.<sup>418, 419</sup> Analize observaționale post-hoc privind prognosticul pacienților care urmează cotratament de menținere cu clopidogrel și statină nu au arătat diferențe în prognostic, dar nu există studii prospective cu un design corespunzător care să se adreseze acestui aspect. Datele registrului GRACE indică faptul că tratamentul cu statină are un beneficiu suplimentar celui cu clopidogrel, așa cum era de așteptat.<sup>420</sup> Deci, literatura privind interacțiunea statină-clopidogrel este inconsistența și importanța interacțiunii între terapia de menținere cu statine lipofilice și clopidogrel nu este în prezent cunoscută.

Terapia antiplachetară la pacienții cu intoleranță gastrointestinală la aspirină. Hemoragia gastrointestinală poate avea o frecvență crescută cu orice tratament antiplachetar, dar mărirea acestui efect, cu clopidogrel nu este cunoscută în absența datelor de trialuri placebo-controlate. S-a speculat că tratamentul antiplachetar interfera cu procesul normal de vindecare a plăgilor, interferența ce limitează progresia eroziunilor gastrice subclinice relativ comune (2%/lună fără nici un tratament), datorită eliberării scăzute a factorilor de creștere plachetari depozitați cum ar fi VEGF.<sup>421</sup> În plus, aspirina determină leziuni ale mucoasei gastrice dependent de doză, care pot crește incidența și severitatea eroziunilor. Hemoragiile gastrointestinale superioare datorate aspirinei și terapiei cu AINS pot fi atenuate prin inhibiția secreției acide gastrice. Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*, dacă este prezentă, reduce de asemenea riscul hemoragiilor gastrointestinale asociate aspirinei.

Printre diferitele terapii de reducere a acidității disponibile, tratamentul cu inhibitorii pompei de protoni (IPP) a fost cel mai bine documentat. Deci, 30 mg/zi de lansoprazol a redus recurența complicațiilor ulcerului de la 14,8% în grupul placebo, la 1,6% (P = 0,008) în timpul celor 12 luni de supraveghere a pacienților cu ulcer gastro-duodenal, tratați cu 1000 mg de aspirină, după eradicarea *H.pylori*.<sup>423</sup> Un studiu recent a arătat că adăugarea unui IPP (esomeprazol 40 mg/zi) la aspirină (80 mg/zi) a fost superioară înlocuirii cu clopidogrel pentru prevenția hemoragiilor recurente ulceroase la pacienții cu ulcer și boală vasculară.

Dipiridamol și anticoagulante. Dipiridamolul nu este recomandat pentru tratamentul antitrombotic în angina stabilă din cauza eficacității scăzute antitrombotice<sup>387</sup> și a riscului de înrăutățire a simptomelor anginoase datorită fenomenului de furt coronarian.<sup>425</sup> Medicamentele anticoagulante (warfarina sau inhibitorii trombinei), care sunt o alternativă sau combinați cu aspirină la anumiți pacienți cu risc înalt, cum ar fi post-IM, nu sunt indicați în populația generală cu angină stabilă dacă nu au o indicație aparte cum ar fi fibrilația atrială.

Rezistența la aspirină. Problemele posibile legate de "rezistența la aspirină" sunt de un interes considerabil<sup>386, 426</sup> și au fost mult discutate. Totuși, fenomenul este insuficient definit și poate fi caracterizat prin apariția evenimentelor cardiovasculare în ciuda terapiei (i.e. insucces terapeutic) sau prin rezistența la efectele farmacologice ale aspirinei determinată prin diferite metode de laborator. Nu există în prezent un "standard de aur" cu care să se evalueze rezistența la aspirină și cercetări viitoare sunt necesare înainte de a trage concluzii și de a implementa scheme terapeutice.<sup>385</sup> Deci, rezistența la aspirină este încă o problemă de cercetat, privind monitorizarea și managementul pacienților cu răspuns insuficient la aspirină.<sup>427</sup> O problemă similară se prefigurează privind "rezistența la clopidogrel" și este la fel de neclar cum trebuie abordată.<sup>428-430</sup>

Medicația hipolipemiantă. Tratamentul cu statine reduce riscul complicațiilor cardiovasculare aterosclerotice atât în prevenția primară cât și în cea secundară.<sup>431</sup> La pacienții cu boală vasculară aterosclerotică, simvastatinul<sup>432</sup> și pravastatinul<sup>433, 434</sup> reduc incidența complicațiilor cardiovasculare serioase cu aproximativ 30%. Studiul HEART Protection (HPS)<sup>435</sup> și Prospective Pravastatin Pulling Project (PPPP) care includ prevenția primară,<sup>433</sup> au fost suficient de largi pentru a demonstra reducerea mortalității. Analizele subgrupurilor indică de asemenea efecte benefice la pacienții diabetici cu boală vasculară<sup>436, 437</sup> și beneficii ale terapiei cu statine au fost dovedite și la vârstnici (> 70 ani).<sup>435, 438</sup> La pacienții diabetici fără boală vasculară manifestă, simvastatinul 40 mg/zi<sup>437</sup> și atorvastatin 10 mg/zi<sup>439</sup> au oferit protecție primară similară împotriva evenimentelor cardiovasculare majore. Reducerea evenimentelor cardiovasculare majore, a fost observată de asemenea în trialul placebo-controlat Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trail - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)<sup>440</sup> care a evaluat tratamentul cu atorvastatin în prevenția primară a BCI la pacienții hipertensivi cu colesterolemie totală < 6,5 mmol/l. Adăugat nivelului relativ scăzut de colesterol, controlul tensiunii arteriale în acest studiu, a fost excelent, rezultând într-un risc absolut scăzut de deces și IM la această populație de pacienți. Prin urmare, deși reducerea

riscului relativ a evenimentelor coronariene totale a fost 36%, ARR-ul la tratamentul cu statină a fost doar de 0,34% pe an, privind decesul sau IM.<sup>440</sup> Niciun trial nu a fost efectuat specific la pacienții cu angină pectorală stabilă, dar aceștia au constituit o proporție semnificativă în trialurile menționate. În studiul HPS, de exemplu, 41% din pacienți au fost post-IM, și 24% aveau alte forme de BCI.

Statinele scad colesterolul eficient,<sup>431</sup> dar și alte mecanisme decât inhibiția sintezei de colesterol, cum ar fi efecte antiinflamatorii și antitrombotice,<sup>441, 444</sup> pot contribui la reducerea riscului cardiovascular. La pacienții cu angină stabilă s-a arătat că pretratamentul cu atorvastatin timp de 7 zile, comparat cu placebo, înaintea ICP, a redus injuria miocardică procedural, evaluată prin markeri biochimici.<sup>445</sup> Această protecție miocardică asigurată de tratamentul cu atorvastatin în doze mari pe termen scurt, poate fi legată de efectele non-lipidice ale tratamentului cu statine. Beneficii relative similare ale tratamentului cu statine pe termen lung au fost observate la pacienții cu diferite nivele pretratament ale colesterolului seric, chiar și în domeniul "normalului".<sup>433, 435, 439</sup> Deci, recomandarea de a trata cu statine poate fi ghidată atât de nivelul riscului cardiovascular al pacientului cât și de nivelul colesterolului (de la valori normale până la un nivel moderat crescut). În ceea ce privește tensiunea arterială (discutată mai jos), riscul asociat cu colesterolemia crește liniar-logaritm de la un nivel normal-scăzut,<sup>431</sup> și este dificil de evaluat importanța relativă a scăderii colesterolului și alte efecte ale tratamentului cu statină privind beneficiile terapeutice obținute. O meta-analiză recentă privind efectele diferitelor terapii hipolipemiante asupra mortalității au concluzionat că statinele și acizii grași n-3 reduc mortalitatea, în timp ce fibrații, rășinile, niacina și intervențiile în dietă au eșuat să realizeze aceasta; o tendință de a reduce mortalitatea a fost contracarată de creșterea mortalității non-cardiace în trialurile cu fibrați.

Ghidurile de Prevenție Europene actuale sugerează o țintă terapeutică < 4,5 mmol/L (175 mg/dL) pentru colesterolul total și 2,5 mmol/L (96 mg/dL) pentru LDL-colesterol la pacienții cu BCI documentată și chiar la cei cu risc multifactorial persistent crescut (risc > 5% de evenimente fatale cardiovasculare în următorii 10 ani). Totuși, câteva studii au arătat că nivelul proteinei-C reactive prezice un prognostic bun în timpul terapiei cu statine ca și nivelul colesterolului și acești doi markeri ai răspunsului la statine sunt aditivi.<sup>444</sup> Aceste analize ale datelor din trialurile clinice sugerează că efectele independente de colesterol ale terapiei cu statine pot fi de importanță clinică. Deci, selecția pacienților bazată pe nivelul colesterolului și terapia având ca țintă exclusiv colesterolemia, nu exploatează pe de-a întregul beneficiile tratamentului cu statine. Terapia cu statine trebuie considerată întotdeauna la pacienții cu BCI stabilă și angină stabilă, având în vedere riscul lor crescut și dovada beneficiului scăderii colesterolului chiar și în interiorul intervalului de valori normale.<sup>446</sup> Terapia trebuie să atingă acea doză de statină documentată a reduce morbiditatea/mortalitatea în trialurile clinice. Dacă această doză nu este suficientă, pentru a atinge nivelul de colesterol total și LDL-colesterol ținta menționată mai sus, doza de terapie cu statine poate fi crescută în limitele toleranței pacientului pentru a atinge nivelul țintă. Dozele zilnice de statină cu documentație solidă în studiile mai sus menționate sunt: simvastatin 40 mg, pravastatin 40 mg, și atorvastatin 10 mg. Recent, s-a arătat că tratamentul doze crescute de atorvastatin (80 mg/zi) a redus riscul evenimentelor cardiovasculare comparativ cu doza de 10 mg de atorvastatin sau simvastatin -24 mg la pacienții cu BCI stabilă.<sup>447, 448</sup> Creșterea eficacității tratamentului cu doze mari de atorvastatin a fost însoțită de creșterea de 6 ori a enzimelor de citoliză hepatică (de la 0,2 la 1,2%; P O.001), dar nu și de creșterea simptomelor de mialgie.<sup>447</sup> Tratamentul cu doze mari de atorvastatin trebuie rezervat pacienților cu risc înalt.

Tratamentul cu statine este asociat cu puține efecte adverse dar leziunile musculaturii scheletice (simptome, creșterea CK și rareori, rabdomioliza) pot surveni și enzimele hepatice trebuie de asemenea monitorizate după inițierea terapiei. Tulburările gastrointestinale pot limita doza. Dacă statinele sunt prost tolerate la doze înalte, sau controlul lipidic nu se realizează cu cea mai înaltă doză de statină, reducerea dozei de statină și adăugarea inhibitorului absorbției de colesterol, ezetimibe, poate permite reducerea adecvată a colesterolului.<sup>449</sup> Efectele asupra morbidității și mortalității acestei combinații terapeutice nu au fost încă documentate.

Alte medicamente decât statinele care modifică profilul lipidic, e.g. fibrați, rășini, sau acid nicotinic cu eliberare prelungită, și combinatelor cu statine și alte hipolipemiante pot fi necesare pentru controlul nivelului lipidelor la pacienții cu dislipidemie severă. Aceasta este în mod special adevărat, pentru cei cu nivel scăzut al HDL colesterolului și nivel crescut al trigliceridelor.<sup>431, 450, 451</sup> Totuși, beneficiile tratamentului gemfibrozil în studiul VA-HIT au fost preponderent găsite la bărbați cu rezistență la insulină.<sup>452</sup> Combinația fibraților cu statine crește riscul miopatiei asociate, dar s-a dovedit recent că fenofibratul nu interferă cu catabolismul statinelor și este de aceea mai puțin probabil să crească riscul miopatiei când e combinat cu doze moderate de statină.<sup>453, 454</sup> În meta-analiza lui Studer și col.<sup>364</sup> terapia cu fibrați nu a fost asociată cu reducerea ratei de deces total. Similar, trialul FIELD publicat recent, care a comparat fenofibratul și placebo în 9795 pacienți cu diabet cu tip 2, nu a găsit un beneficiu privind mortalitatea și nici o reducere semnificativă a endpointului primar combinat din deces coronarian și IM non-fatal.<sup>455</sup> Deci tratamentul cu gemfibrozil poate fi considerat la pacienții cu risc înalt cu HDL colesterol scăzut, dar lipsește o susținere suficientă pentru o mai largă utilizare a fibraților. Torcetrapib este un nou medicament care s-a arătat că ridică HDL colesterol eficient,<sup>456</sup> dar deocamdată nu sunt dovezi suficiente pentru a face recomandări universale privind ținta HDL sau a nivelului de trigliceride de atins de farmacoterapie în populația generală cu angină.

Totuși, terapia asociată terapiei cu statine poate fi considerată pe baze individualizate la pacienții care au dislipidemie severă și rămân la risc înalt după măsuri convenționale (mortalitate cardiovasculară exprimată > 2%/an).

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC). IEC reprezintă un tratament bine stabilit pentru hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă, dar nu s-a dovedit să confere o protecție generală mai bună împotriva complicațiilor cardiovasculare în hipertensiune, comparativ cu cea determinată de alte medicamente hipertensive.<sup>457-459</sup> IEC sau blocanții receptorului de angiotensină (BRA) sunt recomandați pentru tratamentul pacientului diabetic cu microalbuminurie pentru a preveni progresia disfuncției renale ca medicare de primă linie în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții diabetici.

Datorită reducerii mortalității cardiace și a IM în trialurile ce au studiat IEC pentru insuficiența cardiacă și post-IM, IEC au fost studiate și în terapia preventivă secundară la pacienții cu boală coronariană fără insuficiență cardiacă.<sup>252, 460, 461</sup> Studiul HOPE a inclus pacienți cu risc înalt și boală cardiovasculară documentată (coronariană sau non-coronariană) sau diabet zaharat și cel puțin un alt factor de risc asociat, care au fost randomizați pentru tratamentul cu ramipril sau placebo timp de 5 ani.<sup>460</sup> Studiul EUROPA a inclus pacienți cu BCI stabilă cu un spectru larg de factori de risc dar fără insuficiență cardiacă clinic, care au fost randomizați tratamentul cu perindopril sau placebo timp de 4,2 ani.<sup>461</sup> Studiul PEACE a inclus pacienți cu BCI stabilă, fără insuficiență cardiacă clinic, care au fost tratați cu trandolapril sau placebo timp de 4,8 ani.<sup>252</sup> Așa cum este arătat în Figura 1, rata anuală a mortalității cardiovasculare în grupurile placebo a variat de la 0,8% (PEACE) la 1,6% (HOPE). Inițial, diferențele în riscul cardiovascular au fost asociate diferențelor în terapie. Reducerea relativă a riscului pentru endpointul primar compus a fost de 20% în studiul HOPE și EUROPA, în timp ce în studiul PEACE nu s-a decelat reducerea semnificativă a riscului datorată inhibiției cu IEC. Din nefericire, rezultatele celor trei studii nu sunt direct comparabile datorită selecției diferite a endpointurilor. Privind reducerea riscului de deces cardiovascular, studiul HOPE a raportat o reducere relativă a riscului cu 26% (95 CI 13-36), EUROPA 14% (95% CI -3 la 28) și PEACE 5% (95% CI -19 la 24). Cea mai ridicată reducere relativă a riscului a fost observată pentru stroke în studiul HOPE (RR 0,68; 95% CI 0,56-0,84), care nu a fost raportată în EUROPA, dar tindea spre reducere în PEACE (RR 0,93; 95% CI 0,81-1,12).<sup>252</sup> Toate cele trei studii au raportat o reducere semnificativă a insuficienței cardiace în urma tratamentului cu IEC.

Beneficiile tratamentului cu IEC au fost deci mai mici în studiul PEACE decât în studiile HOPE sau EUROPA. O explicație posibilă pentru aceste rezultate diferite poate fi diferența între cele trei tipuri de IEC studiat și doza folosită. Totuși, doza de trandolapril utilizată în PEACE a fost asociată cu o reducere semnificativă de 25% a decesului cardiovascular și 29% a insuficienței cardiace severe, dar o reducere mai puțin importantă în IM non-fatal (-14%, NS) la pacienții post IM fără disfuncție de VS, înrolați consecutiv în studiul TRACE.<sup>462</sup> Tensiunea arterială la înrolarea populației din studiul PEACE a fost mai mică (133/78 mmHg), decât în celelalte două studii. Rata revascularizării anterioare înrolării a fost de la 44% (HOPE) la 72% (PEACE) și terapia medicamentoasă la înrolare era diferită în cele două studii. Terapia hipolipemiantă a fost administrată doar la 29% din pacienții înrolați în studiul HOPE comparativ cu 70% în PEACE; datele corespunzătoare pentru terapia antitrombotică au fost de 76 vs 96% și respectiv pentru terapia beta-blocantă de 40% vs 60%. În schimb, utilizarea blocanților canalelor de calciu (BCC) la înrolarea în studiul HOPE era mult mai frecventă. În mare, pacienții din PEACE prezentau un risc cardiovascular absolut de deces mai mic decât pacienții din HOPE sau EUROPA. Diferențele privind riscul la înrolare și terapiile nelegate de studiu pot să fi contribuit semnificativ la diferențele în evoluția cardiovasculară la pacienții care au primit tratament cu IEC.

Efectele relative ale ramiprilului și perindoprilului asupra evoluției cardiovasculare au fost similare în populația cu risc înalt și intermediar, respectiv, deși din motive diferite, ARR a fost mai mare în populația cu riscul absolut cel mai înalt. (MICRO-HOPE).<sup>463</sup> Analiza pe subgrupuri predefinite în EUROPA și HOPE în relație cu factori individuali ce afectează riscul ca vârsta, diabetul zaharat, IM precedent, boala vasculară non-coronariană și micro-albuminuria, au arătat un beneficiu relativ similar, determinat de terapia cu IEC, în aproape toate subgrupele.

Efectul de reducere a tensiunii arteriale datorat IEC poate să fi contribuit la efectele benefice observate în HOPE și EUROPA. În HOPE, tensiunea necontrolată a fost un criteriu de excludere și TA medie la înrolare a fost de 139/79 mmHg.<sup>460</sup> Diferența tensiunii arteriale de 3/2 mmHg între ramipril și placebo<sup>460</sup> ar fi putut fi subestimată datorită dozei de seară de ramipril și măsurarea tensiunii arteriale în cabinet în ziua următoare. Un substudiu HOPE cu monitorizare ambulatorie 24 de ore a TA, a raportat o diferență a tensiunii arteriale de 10/4 mmHg în 24 de ore și de 17/8 mmHg în timpul nopții, comparativ cu 8/2 mmHg la măsurarea în cabinet a tensiunii arteriale, în același studiu.<sup>464</sup>

În EUROPA, pacienții cu hipertensiune necontrolată (> 180/100 mmHg) au fost deasemenea excluși, tensiunea arterială medie la debut a fost 137/82 mmHg. Diferența de tensiune arterială între tratamentul cu perindopril și placebo a fost de 5/2 mmHg<sup>461</sup>, dar diferențe mai mari se pot întâlni la subgrupuri de pacienți. În orice caz, analiza efectului tratamentului în concordanță cu percentilul 3 sau 4 peste tensiunea arterială sau scăderea tensiunii arteriale sub tratament are beneficii semnificative la toate grupurile, chiar și în cele cu cea mai mică tensiune de bază sau cu scădere mică sub tratament<sup>465</sup>. Beneficiile reducerii tensiunii arteriale pot apărea la subgrupuri de pacienți cu hipertensiune arterială, dar scăderea tensiunii arteriale este asociată cu un risc cardiovascular mai scăzut<sup>466</sup> Astfel, e dificil de separat efectele determinate de tensiunea arterială de protecția independentă de tensiunea arterială datorată blocării IEC în angina pectorală stabilă.

Mai multe date cu privire la reducerea tensiunii arteriale cu IEC în boala coronariană stabilă pot fi obținute din trialul CAMELOT.<sup>467</sup> În acest studiu, pacienții cu boală coronariană demonstrată angiografic, deși nu neapărat obstructivă, și cu tensiune arterială normală (media TA 129/78 mmHg) au fost randomizați cu amlodipină, enalapril sau placebo și au fost urmăriți timp de 2 ani. 60% din pacienți au avut hipertensiune și aceștia au fost bine tratați (83% cu statine, 75% cu beta-blocanți, și 95% cu aspirină). Reducerea tensiunii arteriale (5 mm/2 mm) a fost aproape identică în cele două grupe de pacienți cu medicație activă. Studiul nu a reușit să demonstreze efecte pe obiectivele majore (= 670 pacienți pe grup), dar o



analiză 'post hoc' a endpoint-ului combinat pe moarte cardiovasculară, stroke și infarct miocardic a arătat o reducere a riscului relativ nesemnificativ cu enalapril (29%) și amlodipină (30%). Mai mult, un substudiu IVUS pe 274 pacienți a arătat corelația semnificativă între progresia aterosclerozei și reducerea tensiunii arteriale chiar și în cazul valorilor normale ale tensiunii arteriale. Studiul VALUE, recent prezentat, în care s-a comparat tratamentul antihipertensiv cu amlodipină și valsartan la 15.245 de pacienți (46% dintre aceștia aveau boală coronariană) pe o perioadă de 4.2 ani, a arătat că scăderea tensiunii arteriale este mult mai importantă decât tipul de medicament folosit.<sup>468</sup>

Aceste studii susțin beneficiile scăderii tensiunii arteriale sugerate de date epidemiologice<sup>466</sup> și efectele similare în scăderea tensiunii arteriale cu IEC sau sartani când sunt comparați cu blocante de canale de calciu.<sup>457, 458</sup>

Un raport al studiului ASCOT indică faptul că tensiunea arterială singură nu ține cont de rezultatele diferitelor regimuri de tratament, combinația dintre blocante de canale de calciu și IEC aducând reduceri mai mari decât combinația dintre beta-blocante și diuretic.<sup>469</sup>

Oricum, editorialul asociat scoate în evidență că diferențele în cadrul tensiunii arteriale pot explica complet diferențele între cele două grupuri.<sup>470</sup>

Beneficiile scăderii tensiunii arteriale până la valori normale sunt maxime la pacienții cu cel mai mare risc,<sup>471</sup> în special la cei cu boală vasculară stabilă, dar nivelul tensiunii arteriale sub care un beneficiu apreciabil clinic poate fi observat.

Ramiprilul și perindoprilul comparate cu placebo au realizat scăderea tensiunii arteriale, contribuind astfel probabil la reducerea riscului în studiile HOPE și EUROPA, dar și cardio-protecție.<sup>441</sup> Mai mult, rolul IEC în tratamentul insuficienței cardiace sau disfuncției sistolice de VS,<sup>472</sup> și în tratamentul pacienților diabetici cu afectare renală e bine stabilit.<sup>370</sup> Astfel, este potrivit să considerăm IEC în tratamentul pacienților cu angină pectorală stabilă și care asociază hipertensiune arterială, diabet, insuficiență cardiacă, disfuncție asimptomatică de VS sau post-infarct miocardic. La pacienții fără angină și fără existența indicațiilor pentru tratamentul cu IEC, beneficiul anticipat al tratamentului cu IEC (sau sartani) ar trebui cântărit având în vedere costurile și efectele adverse.

Efectul tratamentului cu ARB asupra prognosticului bolii cardiace ischemice este mai puțin studiat, dar studiul VALIANT a arătat efecte similare ale tratamentului cu valsartan și captopril la pacienții cu insuficiență cardiacă post-infarct.<sup>473</sup> Totuși, studiul CHARM474 nu a arătat beneficii semnificative ale candesartanului comparat cu placebo la pacienții cu funcție ventriculară preservată. Astfel, tratamentul cu sartani ar putea fi util în insuficiența cardiacă, hipertensiune sau nefropatia diabetică la pacienții cu angină când IEC sunt indicați dar nu sunt tolerați, dar nu este nici o indicație pentru ARB la pacienții cu funcție sistolică preservată și fără diabet ca prevenție secundară.

#### Terapia de substituție hormonală

Date epidemiologice au sugerat beneficii semnificative cardiovasculare postmenopauză datorată terapiei de substituție hormonală (TSH). Însă recent, trialuri prospective, dublu-orb, placebo-controlate au arătat că TSH cu o combinație de preparate orale de estrogen/progestin ca prevenție primară nu oferă beneficii cardiovasculare printre femeile cu boală dovedită<sup>475, 476</sup> și că există un risc crescut de a dezvolta boală cardiovasculară și crește riscul de apariție al cancerului de sân.<sup>477</sup> Prevenția primară cu estrogeni la pacientele cu histerectomie nu oferă protecție cardiovasculară.<sup>M9</sup> Noile ghiduri nu recomandă folosirea de rutină TSH pentru afecțiunile cronice.

#### Beta-blocante.

Riscul de a prezenta moarte subită cardiacă sau infarct miocardic a fost redus de beta-blocante cu 30% în trialurile post-infarct miocardic.<sup>480</sup> O meta-analiză recentă a efectelor beta-blocantelor asupra mortalității nu a adus beneficii în tratamentul acut, ci o reducere semnificativă a riscului relativ cu 24% ca prevenție secundară pe termen lung.<sup>481</sup> Beta-blocantele cu activitate intrinsecă simpaticomimetică par să aducă mai puțină protecție, și se pare că cel mai frecvent agent prescris, atenololul, a avut dovezi slabe privind mortalitatea post-infarct.<sup>481</sup> Deasemenea, o meta-analiză recentă a efectelor atenololului asupra hipertensiunii pune la îndoială beneficiul oferit de acest medicament<sup>482</sup> deși beta-blocantele ca efect de grup oferă protecție similară ca și alte antihipertensive în meta-analizele precedente.<sup>457, 458</sup> Extrapolându-se din trialurile post-IM efectele beta-blocantelor pot fi protective deasemenea la pacienții cu boală coronară stabilă. Oricum, acestea nu au fost demonstrate într-un trial placebo-controlat. Trialurile post-IM cu beta-blocante s-au realizat înainte de efectuarea altor terapii de prevenție secundară, cum ar fi tratamentul cu statine și IEC, care lasă îndoiele privind eficacitatea ca primă terapie a strategiei "moderne" de tratament.

Marile studii cu beta-blocante în angina stabilă, APSIS și TIBET, nu au inclus grupuri placebo pentru a nu priva de tratament pacienții simptomatici pe perioade lungi de timp. În trialul APSIS, care a inclus 809 pacienți diagnosticați clinic cu angină pectorală, cu o urmărire medie de 3.4 ani (> 1.400 pacienți-ani de tratament pentru fiecare grup)<sup>49</sup> tratați cu verapamil SR (240-480 mg/zi) a asociat o rată a evenimentelor cardiovasculare similară cu tratamentul cu metoprolol CR (100-200 mg/zi). O urmărire ulterioară a studiului APSIS (până la 9.1 ani) nu a modificat aceste constatări și a arătat un prognostic bun al pacienților cu angină stabilă, în special în cazul femeilor fără diabet în comparație cu restul populației.<sup>483</sup> În trialul TIBET care a inclus 682 de pacienți cu angină pectorală indusă de efort, pe o perioadă de urmărire medie de 2 ani (= 450 pacienți în fiecare grup)<sup>48</sup>, efectele nifedipinei SR (20-40 mg) nu au diferit semnificativ de cele ale atenololului (50 mg), dar asocierea dintre cele două medicamente s-a dovedit a fi avantajoasă.

Un studiu mai mic (= 300 pacienți-ani) care a inclus pacienți cu boală coronariană și minime sau fără simptome de angină a comparat tratamentul cu atenolol vs placebo (trialul ASIST) și a arătat o incidență mai crescută a endpointului combinat

care a inclus tratament în funcție de simptome în grupul placebo.<sup>484</sup> Aceasta confirmă beneficiul antianginos al beta-blocanților, dar nu arată că acest tratament schimbă prognosticul pacienților cu angină stabilă.

Beta-1-blocanții metoprolol sau bisoprolol s-au arătat a reduce efectiv evenimentele cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.<sup>485, 486</sup> Carvedilolul, un beta-blocant neselectiv care are și efecte alfa-blocante reduce de asemenea riscul de moarte și respitalizarea de cauză cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă.<sup>487</sup>

**Blocanți de canale de calciu**

Scăderea frecvenței cardiace de către blocanții de canale de calciu (BCC) pot îmbunătăți prognosticul pacienților post-IM, așa cum arată studiul DAVIT II cu verapamil și un subgrup la pacienții fără semne de insuficiență cardiacă în studiul MDPIT cu diltiazem.<sup>489</sup> De asemenea, în trialul INTERCEPT a existat o tendință către reducerea morții cardiace subite, reinfarctizarea non-fatală și a ischemiei refractare și o reducere semnificativă nevoii de revascularizare printre pacienții care au suferit un infarct miocardic și au fost tratați cu diltiazem, comparativ cu cei care au primit placebo.<sup>490</sup> Blocanții canalelor de calciu sunt și agenți antihipertensivi, fără avantaje însă față de alte medicamente antihipertensive privind rezultatele clinice, dar tratamentul cu blocanții canalelor de calciu este asociat cu un risc crescut de insuficiență cardiacă.<sup>457-459</sup>

Prognosticul în boala coronariană stabilă nu a fost valabil pentru blocanții de calciu dihidropiridinici până de curând. Trialurile mai vechi referitoare la nifedipina cu durată scurtă de acțiune nu au arătat nici un beneficiu privind endpointurile printre pacienții cu boală coronariană și chiar au crescut riscul de moarte la doze crescute de medicament.<sup>491</sup> Această problemă a adus în discuție eventualitatea unui antagonist de calciu și a arătat că tratamentul cu medicamente vasodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, precum blocanții de calciu dihidropiridinici este inadecvat. O meta-analiză asupra siguranței administrării nifedipinei în angina pectorală stabilă a sugerat că acest medicament nu este sigur.<sup>492</sup>

Trialul<sup>493</sup> ACTION (Tabelul 5), recent publicat și care compară tratamentul cu nifedipină cu durată lungă de acțiune și placebo timp de 4,9 ani de tratament continuu la 7665 pacienți cu angină pectorală stabilă este suficient de puternic semnificativ pentru morbiditate și mortalitate. Trialul ACTION nu a arătat nici un beneficiu al tratamentului cu nifedipină cu durată lungă de acțiune comparativ cu placebo privind incidența morții, infarctului miocardic, anginei refractare, stroke-ului și a insuficienței cardiace. Tratamentul cu nifedipină tinde să crească nevoia de revascularizare (HR 1.25; P = 0.073), dar a redus nevoia de by-pass-ului chirurgical (HR 0.79; P = 0.0021). Autorii au concluzionat că tratamentul cu nifedipină este sigur și reduce nevoia de intervenție coronariană<sup>493</sup>, dar nu are efecte semnificative asupra complicațiilor grave ca moartea subită și infarctul miocardic.

Un dezavantaj major al trialului ACTION este includerea liberă a pacienților cu hipertensiune, deși efectele de scădere a tensiunii arteriale ale nifedipinei comparativ cu placebo era de așteptat să aducă beneficii neașteptate stării de sănătate (sau adăugate) la efectele generate de efectele antiischemice sau alte efecte ale antagoniștilor de calciu.

Astfel, ACTION a inclus pacienți cu tensiunea arterială 200/105 mmHg și 52% dintre pacienți au avut tensiuni de bază > 140/90 mmHg, deși tensiunea arterială medie a fost de 137/80 mmHg. Proporția pacienților cu tensiune arterială > 140/90 mmHg a fost redusă la 35% în cadrul grupului de pacienți care au primit nifedipină și la 47% în cadrul grupului ce a primit placebo,<sup>493</sup> indicând că încercările de a obține tensiuni arteriale similare la participanții la studiu nu au fost suficiente. În medie, tratamentul cu nifedipină a determinat o ușoară, dar importantă creștere a frecvenței cardiace cu aproximativ 1 bătăie pe minut și a redus tensiunea cu -6/3 mmHg. Subgrupul de analiză al studiului ACTION a arătat beneficii semnificative ale tratamentului cu nifedipină la pacienții cu tensiune arterială de bază crescută, dar cu tendința de rezultate nefavorabile la cei ce aveau tensiunea mai mică de 140/90 mmHg. O reducere cu 6 mmHg a tensiunii arteriale sistolice ar fi de așteptat să reducă evenimentele cardiovasculare majore cu aproximativ 25%, conform analizei meta-regresionale a lui Staessen et al.,<sup>458</sup> și acest efect ar trebui să nu fie restricționat la pacienții cu hipertensiune arterială certă.

Studiul<sup>467</sup> CAMELOT a comparat efectul tratamentului cu amlodipină, enalapril sau placebo la 1991 pacienți cu boală coronariană stabilă și tensiune arterială normală timp de 2 ani de tratament continuu.

După cum am mai discutat, tratamentul cu amlodipină și enalapril a scăzut valorile tensiunii arteriale în aceeași măsură și se pare că reduce incidența complicațiilor majore similare, deși aceste rezultate nu au fost semnificative.

Studiile APSIS<sup>49</sup> și TIBET<sup>48</sup> nu au fost placebo-controlate 'menite' să determine efecte asupra mortalității, dar nu au arătat diferențe majore între beta-blocanți și blocanții canalelor de calciu privind mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară în timpul tratamentului de lungă durată al anginei pectorale stabile. O meta-analiză ce a cuprins 72 de trialuri ce comparau efectele antagoniștilor de calciu și ale beta-blocanților în angina pectorală stabilă a relevat rezultate similare ale celor două clase de medicamente.<sup>494</sup>

Oricum, durata medie a studiilor în această meta-analiză a fost doar de 8 săptămâni. O meta-analiză rezumată la doar 6 trialuri mari a ajuns la rezultate similare.<sup>157</sup>

În concluzie, nu este nici o dovadă care să ateste folosirea blocanților canalelor de calciu în angina stabilă necomplicată, deși efectul de scădere a frecvenței cardiace, pe care îl au blocanții canalelor de calciu ar putea fi folosit ca o alternativă la beta-blocanți, post infarct miocardic, și la pacienții fără insuficiență cardiacă care nu tolerează beta-blocanții.

Recomandări în terapia farmacologică a pacienților cu angină pectorală stabilă pentru a le îmbunătăți prognosticul  
Clasa I

**1.** Aspirină 75 mg în fiecare zi la pacienții fără contraindicații specifice (sângerare gastrointestinală activă, alergie la aspirină, sau toleranța anterioară la aspirină (nivelul de evidență A)

2. Terapie cu statine la toți pacienții cu boală coronariană (nivelul de evidență A)
  3. Terapie cu IECA la pacienții cu indicații clare pentru inhibarea enzimei de conversie, cum ar fi hipertensiunea, insuficiența cardiacă, disfuncția VS, infarct miocardic mai important cu disfuncție VS sau diabet (nivelul de evidență A)
  4. Terapie orală cu beta-blocante la pacienți post infarct miocardic sau cu insuficiență cardiacă (nivelul de evidență A)
- Clasa IIa
1. Terapie cu IECA la toți pacienții cu angină sau boală coronariană dovedită (nivelul de evidență B)
  2. Clopidogrel ca alternativă a agenților antiplachetari la pacienții cu angină stabilă care nu pot lua aspirină (de ex. alergici la aspirină) (nivelul de evidență B)
  3. Statine în doze mari la pacienții cu risc crescut (2% risc de moarte cardiovasculară anual), pacienți cu boală coronariană dovedită (nivelul de evidență B).

Clasa IIb

1. Terapie cu fibrati la pacienții cu HDL scăzut și cu trigliceride crescute care au diabet sau sindrom metabolic (nivel de evidență B).
2. Fibrati sau acid nicotinic ca terapie adjuvantă la statine la pacienții cu HDL scăzut și trigliceride crescute, ce au risc crescut (2% risc de moarte cardiovasculară anual) (nivelul de evidență C).

#### 12.6. Tratamentul farmacologic al simptomelor și al ischemiei

Simptomele anginei pectorale și semnele de ischemie (inclusiv de ischemie silențioasă) pot fi reduse de medicamente care reduc consumul de oxigen miocardic și/sau cresc fluxul sanguin spre zona ischemică. Cele mai folosite medicamente antianginoase sunt beta-blocantele, blocantele de canale de calciu și nitrații.

Nitrații cu acțiune scurtă. Acțiunea rapidă a nitroglicerinei cu ameliorarea efectivă a simptomatologiei conduce la utilizarea acesteia în profilaxia crizelor anginoase.<sup>157, 377, 495, 496</sup> Încetarea accesului anginos și a ischemiei miocardice este realizată prin efectele venodilatatoare și reducerea presiunii de umplere diastolică, care duc la îmbunătățirea perfuziei subendocardice. Vasodilatația coronariană și împiedicarea vasospasmului ar putea de asemenea contribui. Toleranța la nitrați (vezi mai jos) se dezvoltă la administrarea de nitroglicerină cu acțiune scurtă, ce ar trebui evitată. Prima cale de metabolizare a nitroglicerinei este calea orală. Absorbția pe cale orală este rapidă și evită ficatul, conducând la o creștere a biodisponibilității. Astfel, încetarea eficientă a durerii anginoase poate fi obținută cu nitroglicerină sublingual, tablete sau spray. Tabletele au o durată mai lungă a acțiunii și pot fi recomandate pentru profilaxia acceselor anginoase. Tabletele de nitroglicerină se deteriorează la expunerea la aer și după deschiderea flacoanelor nu ar mai trebui utilizate mai mult de 3 luni; sprayul este mai stabil. Nitroglicerina poate cauza efecte secundare vasodilatatoare dependente de doză, cum ar fi cefaleea și roșeața. Supradoza poate determina hipotensiune și activare simpatică reflexă cu tahicardie, ducând la angină 'paradoxală'. Un acces anginos care nu cedează la nitroglicerină ar putea sugera un posibil infarct miocardic. Așadar, pacienții ar trebui instruiți cum să folosească nitroglicerina. Folosirea nitraților cu acțiune scurtă e o bună și simplă metodă de tratament alături de celelalte medicamente.

Nitrații cu acțiune lungă. Tratamentul cu nitrați cu acțiune lungă reduce frecvența și severitatea episoadelor anginoase, și pot crește toleranța la efort.<sup>157, 377, 495, 496</sup> Tratamentul este doar simptomatic, și studii post-infarct miocardic nu au reușit să demonstreze beneficiul unui astfel de tratament asupra prognosticului.<sup>497, 498</sup> Efectele adverse sunt cele descrise mai devreme (cefalee și roșeață).

Câteva preparate de nitrați cu acțiune lungă sunt disponibile. Diniratul de isosorbid (ISDN) are o durată medie de acțiune, și presupune administrarea în mai mult de o doză pe zi. Isosorbid-5-mononitrat (ISMN) este disponibil în mai multe formule care asigură acțiune prelungită pe o anumită perioadă. (vezi mai jos). Nitroglicerina transdermică permite un control mai bun asupra duratei de acțiune, dar sunt mai scumpe decât ISDN sau ISMN. Toleranța se poate dezvolta când administrarea continuă a nitraților atinge niveluri limită cu pierderea acțiunii antianginoase. Astfel, pacienții tratați cu nitrați cu acțiune lungă ar trebui să aibă un interval liber în fiecare zi pentru a menține efectele terapeutice ale nitraților. Nitroglicerina transdermică nu este eficientă și pacienții ar trebui să lase un interval liber în timpul zilei sau nopții; cu toate acestea, se poate produce o scădere a pragului anginos sau un fenomen de rebound al anginei la îndepărtarea patch-urilor.<sup>499, 501</sup> Nitroglicerina transdermică e mai frecvent asociată cu fenomene de rebound decât în cazul tratamentului cu nitrați cu acțiune lungă.<sup>495</sup>

Beta-blocantele. Beta-blocantele au dovezi în prevenția episoadelor de angină și ischemie.<sup>15, 77, 502, 03</sup> Ele reduc consumul de oxigen prin reducerea frecvenței cardiace și a contractilității, și prin reducerea tensiunii arteriale. Frecvența cardiacă de repaus și la efort este redusă de majoritatea beta-blocantelor, cu excepția celor cu activitate parțial agonistă care reduc doar frecvența cardiacă la efort. Creșterea duratei diastolei ameliorează perfuzia în ariile ischemice și prin "furt coronarian invers", datorită rezistențelor vasculare crescute în zonele non-ischemice<sup>425</sup>. Beta-blocantele au rol bine definit de asemenea în tratamentul hipertensiunii arteriale.<sup>28</sup>

Blocantele beta-1 selective sunt la fel de eficiente ca și beta-blocantele neselective indicând faptul că neurotransmițătorul simpatic al beta-1 blocării selective, noradrenalina este o țintă primară pentru inhibiție. Agenții beta-1 blocanți sunt preferați datorită avantajelor în ceea ce privește reacțiile adverse în comparație cu beta-blocantele neselective.<sup>157, 377</sup> Cei mai folosiți agenți beta-1 blocanți cu o bună documentare ca antianginoase sunt metoprolol, atenolol și bisoprolol. Efectele antianginoase și antiischemice sunt asociate cu gradul blocadei cardiace beta-1 adrenoceptoare, cu concentrația plasmatică a medicamentului, pe când efectul de scădere a tensiunii arteriale nu este. Pentru a obține o eficacitate pe 24 de ore ale beta-1

blocantului cu timp lung de înjumătățire, de ex. bisoprolol sau o formulă ce demonstrează un profil extins al concentrației plasmatică, de ex. metoprolol CR, poate fi folosită. Pentru atenolol (cu timp de înjumătățire de 6-9 ore), dozajul zilnic de două ori poate fi mai bun, dar creșterea dozelor extind durata acțiunii. Dozele țintă pentru efectele antianginoase complete sunt bisoprolol 10 mg/zi, metoprolol CR 200 mg/zi, atenolol 100 mg/zi (sau 50 mg de două ori pe zi). Gradul beta-blocadei poate fi obținut prin test de efort. Beta-blocantele sunt medicamente antianginoase care cresc toleranța la efort, diminuează simptomele și scad consumul de nitrați cu acțiune scurtă.<sup>157, 377, 502, 503</sup> Oricum, simptomele se pot agrava în cazul administrării de beta-blocante la pacienții cu angină vasospastică.

Efectele adverse ale beta-blocantelor includ extremități reci și bradicardie simptomatică, ambele fiind asociate cu inhibiție cardiacă, și cresc simptomele respiratorii în astm, BPOC (mai puțin frecvent în cazul agenților beta-1 selectivi). Beta-blocantele pot provoca oboseală, dar 0,4% din pacienți din trialuri întrerup tratamentul din acest motiv.<sup>504</sup> În mod similar, depresia nu a fost crescută printre pacienții tratați cu beta-blocante și disfuncția sexuală a fost descoperită doar la 5/1000 pacienți-ani de tratament (ducând la întreruperea în 2/1000 cazuri).<sup>505</sup> Calitatea vieții, care a fost în mod extensiv studiată în tratamentul hipertensiunii arteriale este bine păstrată în cazul tratamentului cu beta-blocante,<sup>505, 506</sup> dar acestea nu au fost studiate sistematic la pacienții cu angină stabilă.<sup>379</sup> Variabilele psihosociale reflectând calitatea vieții a fost similar influențată de tratamentul cu metoprolol și verapamil în studiul APSIS. Așadar, profilul efectelor secundare s-ar putea să nu fie atât de greu tolerabile pacienților cum au fost percepute anterior.

#### Blocante de canale de calciu (BCC)

BCC au deasemenea un rol bine definit ca medicație antianginoasă.<sup>157, 377, 467, 502, 503</sup> Există o heterogenitate a claselor de BCC care produc coronarodilatație prin blocarea influxului ionilor de calciu prin canalele de tip L. BCC neselective (verapamil și diltiazem) reduc contractilitatea miocardică, frecvența cardiacă și conducerea atrioventriculară.<sup>157, 377</sup> Chiar și BCC (nifedipina, amlodipina, și felodipina) pot produce depresie cardiacă dar aceasta poate fi obținută prin activare cardiacă simpatică reflexă cu mici creșteri ale frecvenței cardiace care vor scădea în timp. Oricum semnele activării simpatică pot fi văzute și după luni de tratament cu BCC dihidropiridinice.<sup>507</sup>

BCC cu durată lungă de acțiune (amlodipina) sau cu durată scurtă de acțiune (nifedipina, felodipina, verapamil, și diltiazem) sunt preferate pentru a minimiza fluctuațiile concentrațiilor plasmatică și efectele cardiovasculare.<sup>508</sup> Efectele secundare sunt de asemenea dependente de concentrate și strâns legate de răspunsul arterial vasodilatator (cefalee, roșeață și edeme periferice). Aceste efecte sunt mai pronunțate în cazul dihidropiridinelor. Verapamilul poate cauza constipație. Efectele antianginoase ale BCC sunt în relație cu scăderea travaliului cardiac datorită vasodilatației sistemice precum și coronariene la care se adaugă vasospasmul.<sup>157, 377</sup> BCC sunt eficiente în special la pacienții cu angină vasospastică (Prinzmetal), dar la unii pacienți BCC pot accentua ischemia.<sup>509</sup>

Studiul CAMELOT<sup>467</sup> a arătat că efectele antianginoase ale amlodipinei comparate cu placebo au redus semnificativ spitalizarea pentru angină, precum și nevoia de revascularizare pe o perioadă de doi ani de tratament. Tratamentul cu enalapril nu a fost asociat cu efecte similare pe ischemie. În studiul CAPE<sup>510</sup> tratamentul cu amlodipina comparativ cu placebo a rezultat o modestă dar semnificativă reducere a ischemiei la monitorizarea Holter (efectele placebo fiind mai degrabă pronunțate) după 7 săptămâni de tratament. Pacienții au relatat reduceri mari ale atacurilor anginoase (70 vs 44%) și o pronunțată reducere a consumului de nitroglicerină (67 vs. 22%) în timpul celor 10 săptămâni cu amlodipina comparativ cu placebo. Profilul efectelor secundare ale amlodipinei a fost favorabil în ambele studii CAMELOT și CAPE. În studiul ACTION deși nu a fost asociat cu o reducere a obiectivului primar (moarte subită, infarct miocardic acut, angina refractară, insuficiență cardiacă nou descoperită, stroke și revascularizare periferică), terapia cu nifedipina a fost asociată cu reducerea nevoii de revascularizare prin by-pass. (HR 0.79, P = 0.002).<sup>493</sup>

Efectele antianginoase și antiischemice ale BCC sunt aditive la cele ale beta-blocantelor la mulți, dar nu la toți pacienții. BCC dihidropiridinice sunt pretabile la combinația cu beta-blocantele care contracarează activarea simpatică cardiacă reflexă. Scăderea frecvenței cardiace determinate de BCC poate determina tulburări de conducere la pacienții tratați cu beta-blocante. Toate BCC pot precipita insuficiența cardiacă la pacienții predispuși. Încercările de a folosi BCC dihidropiridinice în tratamentul vasodilatator al insuficienței cardiace nu au avut succes. Oricum, amlodipina poate fi folosită în tratamentul anginei la pacienții cu insuficiență cardiacă compensată dacă nu poate fi controlată prin altă terapie (nitrați, beta-blocante).<sup>511</sup>

Comparație între beta-blocante și blocante de canale de calciu în tratamentul anginei stabile.

Studiul IMAGE<sup>512</sup> a comparat pacienți cu angină stabilă tratați cu metoprolol retard 200 mg pe zi sau nifedipina SR 20 mg de două ori pe zi timp de 6 săptămâni (140 de pacienți în fiecare grup). Ambele au crescut toleranța la efort deasupra nivelului de bază cu mari îmbunătățiri la pacienții ce au primit metoprolol (PO.05). Răspunsurile la cele două medicamente au fost variabile și dificil de prezis. În studiul APSIS tratamentul cu verapamil SR pentru o lună a fost ușor mai eficient decât metoprolol CR în creșterea toleranței la efort<sup>513</sup>. Oricum, deși ischemia indusă de efort a fost predictivă pentru evenimentele cardiovasculare în acest studiu efectele tratamentului pe termen scurt în ischemia indusă de efort nu au prezis îmbunătățirile pe termen lung. Aceasta scoate în evidență diferențele între tratamentul simptomatic și ischemie și rezultatele țintite de tratament. Severitatea ischemiei reprezintă un marker al severității bolii coronariene. Dar severitatea bolii este influențată de vulnerabilitatea plăcii și tendința de complicate trombotice când placa devine instabilă factori care nu sunt modificați de agenții antiischemici tradiționali.

Studiul TIBBS<sup>514</sup> a arătat efectele antiischemice și antianginoase ale bisoprololului și nifedipinei, dar bisoprololul a fost mai eficient. Studiul TIBET a comparat efectele atenololului, nifedipinei sau combinația lor pe ischemia indusă de efort într-un model dublu-orb. Ambele medicații singure, sau în combinație au adus îmbunătățiri semnificative în parametrii de efort și reduceri semnificative ale ischemiei în activități zilnice când au fost comparați cu placebo dar nu au fost diferențe semnificative între grupuri pentru nici un parametru ischemic măsurat.

A fost retras din studiu un număr semnificativ de subiecți datorită efectelor adverse în grupul cu nifedipina comparativ cu atenololul și în grupul combinat.<sup>48, 515</sup> Meta-analize care au comparat efectele beta-blocantelor și BCC în angina pectorală stabilă, au arătat că beta-blocantele sunt mai eficiente decât BCC în reducerea episoadelor de angină<sup>494</sup>, dar că efectele pe toleranța la efort și ischemie ale celor două clase de medicamente sunt similare.<sup>157, 494</sup>

Așadar, în absența infarctului miocardic, datele actuale sugerează că alegerea între un beta-blocant și un BCC ca tratament antianginos poate fi ghidată de toleranța individuală și de prezența altor boli și cotratament. Dacă acești factori sunt cântăriți egal, beta-blocantul este recomandat ca primă alegere.

Comparația între nitrați și beta-blocante sau BCC. Sunt relativ puține studii care să compare efectele antianginoase și antiischemice ale nitraților cu durată de acțiune cu beta-blocante sau BCC, și nu există nici o documentație în ceea ce privește posibilele efecte ale nitraților asupra morbidității în angina pectorală stabilă.<sup>494</sup> A fost ne semnificativă scăderea consumului de nitroglicerina sub tratament cu beta-blocante, iar episoadele anginoase pe săptămână au fost mai puține în timpul tratamentului cu BCC comparativ cu nitrații cu durată de acțiune lungă în meta-analiza lui Heidenreich et al.<sup>494</sup>

Astfel nitrații cu durată de acțiune nu au niciun avantaj terapeutic față de beta-blocante sau BCC.

Activatorii canalelor de potasiu. Principalul agent al acestei clase, nicorandilul are un mecanism dual de acțiune, și este un activator al canalelor de potasiu cu efecte nitrat-like.<sup>516</sup> Nicorandil este administrat la o doză uzuală de 20 mg x 2/zi pentru prevenția anginei. Toleranța efectului antianginos poate duce la o administrare cronică,<sup>517</sup> și toleranța încrucișată cu nitrații nu pare să fie o problemă.<sup>516</sup> Alături de proprietățile sale antianginoase, nicorandilul este presupus a avea proprietăți cardio-protectoare.<sup>516, 518</sup> Trialul The Impact Of Nicorandil în Angina (IONA) a arătat o reducere semnificativă a evenimentelor coronariene majore la pacienții cu angină stabilă tratați cu nicorandil comparativ cu placebo, ca adjuvant la terapia convențională.<sup>254</sup> Oricum rezultatele au fost ghidate de efectele nicorandilului în "spitalizarea pentru durere precordială" și riscul scăderii privind moartea cardiacă sau infarctul miocardic non-fatal timp de 1,6 ani de tratament a fost ne semnificativă<sup>254</sup>; astfel valoarea tratamentului a fost dovedită.<sup>518</sup> Nicorandil nu este disponibil în alte țări.

Alți agenți inhibitori ai nodului sinusal, cum ar fi ivabradina, care acționează prin inhibiția selectivă a curentului If, și are efect cronotrop negativ, atât în repaus cât și la efort. Inhibiția If a demonstrat eficiența antianginoasă<sup>461, 519, 520</sup> și ivabradina poate fi folosită ca o alternativă la pacienții care nu tolerează beta-blocantele. A fost înregistrată de EMEA pentru acest scop.

Agenții activi metabolici protejează de ischemie prin creșterea metabolismului glucidic și implicit ai acizilor grași. Trimetazidina și ranolazina sunt considerate ambele antianginoase metabolice. În orice caz, s-a descoperit recent că ranolazina este un inhibitor al curentului tardiv de sodiu<sup>521</sup>, care este activat în cadrul ischemiei, conduce la supraîncărcarea cu calciu a miocardului ischemic, scade complianța, crește rigiditatea ventriculului stâng și compresia capilară. Inhibiția curentului tardiv de sodiu de către ranolazina, combate aceste efecte și previne supraîncărcarea cu calciu și consecințele subsecvente ale acesteia.<sup>522, 523</sup> Ambele, trimetazidina și ranolazina<sup>527, 528</sup> au dovedit că au eficiență antianginoasă. Pot fi utilizate în combinație cu agenți hemodinamici activi, deși efectul lor principal nu este scăderea frecvenței cardiace sau a tensiunii. Trimetazidina a fost disponibilă pentru mai mulți ani, dar nu în toate țările. Ranolazina, după investigații intensive, nu a fost încă aprobată a fi utilizată de către EMEA. Nu s-a stabilit influența acestor medicamente asupra prognosticului pacienților cu angină stabilă.

Molsidomina este un vasodilatator cu acțiune similară nitraților organici și în doze adecvate este un antiischemic eficient și antianginos<sup>527</sup>. Nu este disponibil în alte țări.

Recomandări pentru terapia farmacologică. Tratamentul antianginos ar trebui individualizat și monitorizat. Terapia cu nitrați cu acțiune scurtă ar trebui prescrisă tuturor pacienților pentru rezolvarea imediată a simptomelor acute în funcție de toleranță. Deși diferite tipuri de medicamente au demonstrat a avea efecte antianginoase, în trialuri clinice, nu este obligatoriu să o întâlnim la fiecare pacient în parte. Tratamentul antianginos intensiv poate de asemenea fi dăunător, așa cum s-a arătat că trei antianginoase pot determina un mai mic control al simptomatologiei decât două.<sup>530, 531</sup> Astfel, dozajul unui singur tratament ar trebui optimizat înaintea adăugării unui al doilea, și este recomandată schimbarea combinațiilor de medicamente înaintea încercării introducerii celui de-al treilea medicament. Un răspuns slab la tratament este totdeauna o dovadă că medicamentul nu este eficient.

Un algoritm de strategie pentru managementul medical al anginei stabile, dacă revascularizarea nu este necesară după o evaluare inițială și a riscului, include tratamente care au ca scop să îmbunătățească prognosticul și simptomele și este arătat în figura 7. Următoarele recomandări privind terapia antianginoasă și nivelul de evidență se referă la eficacitatea antianginoasă și antiischemică doar dacă este demonstrată.

Recomandări în terapia farmacologică a pacienților cu angină pectorală stabilă pentru a le îmbunătăți simptomatologia și/sau reducerea ischemiei

Clasa I

1. Administrarea de nitroglicerina pentru simptome acute și profilaxie (nivel de evidență B)

2. Testare a efectelor beta-blocantelor, și titrare până la doza maximă, considerate a avea protecția pe ischemie pe 24 ore (nivel de evidență A)

3. În caz de intoleranță la beta-blocante, sau eficacitate slabă în monoterapie, BCC (nivel de evidență A), nitrați cu durată de acțiune lungă (nivel de evidență A) sau nicorandil (nivel de evidență A)

4. Dacă efectele beta-blocantelor sunt insuficiente în monoterapie se adaugă BCC (nivel de evidență B)

Clasa IIa

1. În caz de intoleranță la beta-blocante, inhibitor de nod sinusal (nivel de evidență B)

2. Dacă monoterapia cu BCC sau terapia combinată este ineficientă, nitrați cu durată de acțiune lungă sau nicorandil (nivel de evidență C)

Clasa IIb

1. Agenți metabolici, când sunt disponibili, ca medicare adițională sau când unele medicamente nu sunt tolerate (nivel de evidență B)

De considerat tripla terapie dacă două regimuri de tratament sunt ineficiente, și de evaluat efectele medicamentelor asociate cu atenție. Pacienții care nu au simptomatologie controlată prin dubla terapie sunt pretabili pentru revascularizare cu o înclinare mai mare pentru revascularizare decât pentru terapie farmacologică în funcție de balanța risc/beneficiu individuală. În pofida tratamentului, managementul anginei refractare continuă să fie o provocare și opțiunile terapeutice în aceste cazuri sunt prezentate într-o secțiune separată.

Considerații terapeutice speciale: Sindromul X și angina vasospastică

Tratamentul Sindromul X. Tratamentul ar trebui să fie axat pe simptome.<sup>532</sup> Cum nitrații sunt eficienți la mai mult de jumătate din pacienți,<sup>303, 532</sup> este rezonabil să începem tratamentul cu nitrați cu durată lungă de acțiune. Dacă simptomele persistă, BCC și beta-blocante pot fi administrate pacienților cu Sindrom X. Deși blocada alfa-adrenergică crește rezerva vasodilatatoare la pacienții cu sindrom X,<sup>535</sup> agenții blocanți alfa-adrenergici sunt ineficienți clinic<sup>536, 537</sup>. Există rapoarte care atestă că alte medicamente precum nicorandilul<sup>536, 537</sup> și trimetazidina<sup>539</sup> ar putea fi utile în cazul acestor pacienți.

IECA<sup>540</sup> și statinele<sup>541</sup> sunt de ajutor în înlăturarea disfuncției endoteliale adiacente. Astfel, aceste medicamente ar trebui considerate active pentru pacienții cu sindrom X, ca parte componentă a managementului<sup>542</sup>, factorilor lor de risc și unele date sugerează că IECA și statinele ar putea fi de asemenea eficiente în reducerea ischemiei induse de efort în acest tip de populații<sup>541, 543, 544</sup>.

Provocarea de a obține efecte terapeutice de lungă durată la pacienții cu sindrom X necesită o abordare multidisciplinară<sup>545</sup>. Aceasta ar putea include utilizarea analgezicelor precum imipramina<sup>546</sup> și aminofilina<sup>547</sup>, tehnici psihologice<sup>545</sup>, electrostimulare<sup>548</sup> și antrenament fizic<sup>549</sup>. Unele studii cu hormoni de substituție aplicați transdermic-HRT<sup>550, 551</sup> la pacientele post menopauză au arătat îmbunătățiri ale funcției endoteliale și ale simptomatologiei, dar în lumina studiilor recente care au demonstrat efecte adverse cardiovasculare datorită utilizării de HRT se recomandă multă precauție în prescrierea HRT cu acest scop.

Recomandările în terapia farmacologică a sindromului X pentru îmbunătățirea simptomatologiei

Clasa I

1. Terapie cu nitrați, beta-blocante și BCC, singure sau în asociere (nivel de evidență B)

2. Terapie cu statine la pacienții cu hiperlipidemie (nivel de evidență B)

3. IECA la pacienții cu hipertensiune (nivel de evidență C)

Clasa IIa

1. Terapie cu alte anginoase inclusiv nicorandil și agenți antimetabolici (nivel de evidență C)

Clasa IIb

1. Aminofilina pentru dureri continue, ignorând măsurile din clasa I (nivel de evidență C)

2. Imipramina pentru dureri continue, ignorând măsurile din clasa I (nivel de evidență C)

Tratamentul anginei vasospastice. Îndepărtarea factorilor precipitanți cum ar fi întreruperea definitivă a fumatului este esențială<sup>552</sup>. Principalele componente ale terapiei medicamentoase sunt nitrații și BCC. Deși nitrații sunt foarte eficienți în îndepărtarea vasospasmului acut, nu sunt utili pentru prevenirea episoadelor de angină de repaus<sup>340</sup>. BCC sunt mai folosite pentru ameliorarea semnelor și simptomelor spasmului coronarian și tratamentul ar trebui să fie ținut, utilizând doze mari (de la 480 mg/zi verapamil, de la 260 mg/zi diltiazem, de la 120 mg/zi nifedipina). Oricum, administrarea de BCC a condus la suprimarea totală a simptomelor la doar 38% dintre pacienți<sup>340</sup>. La cei mai mulți dintre pacienți, asocierea dintre nitrați cu durată lungă de acțiune cu doze mari de BCC va duce la o îmbunătățire a simptomatologiei. La pacienții cu simptome rezistente la tratament, adăugarea unui al doilea BCC sau a unei alte clase de medicamente poate da rezultate. Tratamentul medical pare a fi mai eficient la femei și la pacienți cu supradenivelare de ST în timpul testelor de provocare<sup>340</sup>.

Rolul alfa-blocantelor este controversat dar au fost raportate și beneficii terapeutice ocazionale. Nicorandil, un activator al canalelor de potasiu, ar putea fi de asemenea util ocazional la pacienți cu angina vasospastică refractară<sup>554</sup>. Raportările succeselor obținute în tratamentul vasospasmului rezistent la tratament cu ajutorul stenturilor coronariene există, dar această abordare nu este larg răspândită. CABG nu este indicat, deoarece poate apare spasmul distal de anastomoză.

Remisiunea spontană a spasmului s-a întâlnit la aproximativ jumătate din vesticii care au urmat tratament medical pe o durată de cel puțin un an<sup>557</sup>. Astfel, poate fi acceptat un tratament discontinuu 6-12 luni după ce angina a dispărut sub

tratamentul medicamentos. Dacă vasospasmul apare însoțit de o boală coronariană ghidurile recomandă tratamentul medicamentos pentru îmbunătățirea prognosticului la care se adaugă și prevenția secundară.

Recomandările pentru tratamentul farmacologic la anginei vasospastice

Clasa I

1. Tratamentul cu BCC și, dacă este necesar, nitrați, la pacienții ale căror arteriografii sunt normale sau nu arată nici o leziune obstructivă (nivel de evidență B)

### 13. REVASCULARIZAREA MIOCARDICĂ

Există două concepții bine stabilite în ceea ce privește revascularizarea ca tratament în angina stabilă determinată de ateroscleroza coronariană: revascularizarea chirurgicală, by-passul arterei coronare (CABG), și intervenția coronariană percutanată (PCI). Actual, ambele metode sunt în dezvoltare rapidă prin introducerea chirurgiei minim invazive și a stenturilor ce fac posibilă abandonarea medicamentelor. Ca și în cazul terapiei farmacologice, potențialele obiective ale revascularizării au două intenții: să îmbunătățească supraviețuirea sau să ofere o supraviețuire fără infarct, fie să diminueze pârta la dispariție simptomele. Riscul individual al fiecărui pacient precum și simptomele sale trebuie să fie un factor major de decizie.

#### 13.1. Bypassul coronarian

Favorolo a fost primul care a descris folosirea venei safene pentru a șunta artera coronară obstruată în 1969. De atunci CABG a devenit cea mai comună operație pentru boala coronariană ischemică și una dintre cele mai răspândite operații în lumea întreagă. Există două indicații principale ale CABG: prognostice și simptomatice. În ceea ce privește prognosticul, CABG determină în principal o reducere a mortalității cardiace, dar există mai puține dovezi în privința reducerii incidenței infarctului miocardic<sup>69, 290</sup>. Beneficiile aduse de CABG comparativ cu terapia medicamentoasă nu au fost demonstrate la pacienții cu risc scăzut (mortalitate anuală 1%)<sup>69</sup>. Într-o meta-analiză a trialurilor chirurgicale care compară CABG cu terapia medicamentoasă, CABG a demonstrat îmbunătățirea prognosticului pacienților cu risc mediu și mare, dar chiar și cei cu risc mediu au prezentat o rată a mortalității la 5 ani sub tratament medical de 13,9%, mortalitate anuală 2,8%, ceea ce, comparativ cu standardele actuale, este cam ridicată. Datele din registrele Duke au confirmat că mortalitatea pe termen îndelungat asociată chirurgiei a fost limitată la pacienții cu risc crescut<sup>558</sup>. Date din trialuri observaționale și randomizate au relevat că prezența unei anatomii specifice a arterelor coronare este asociată cu un prognostic mai bun în cazul tratamentului chirurgical comparativ cu tratamentul medicamentos.<sup>69, 288</sup> Principalele indicații de revascularizare chirurgicală sunt următoarele:

1. stenoza semnificativă a trunchiului arterei coronare stângi (left main)

2. stenoze semnificative proximale a trei artere principale coronariene

3. stenoze semnificative a două artere coronare principale, incluzând stenoza severă a arterei descendente anterioare

Stenozele semnificative sunt definite ca stenoza > 70% a unei artere coronare principale sau > 50% a trunchiului arterei coronare stângi. Prezența unei disfuncții de VS crește avantajul tratamentului chirurgical vs medicamentos la toate categoriile de pacienți. Această informație provine din două mari studii randomizate: the European Coronary Artery și the North American CASS study.<sup>287, 559</sup>

Tratamentul chirurgical a arătat reduceri ale simptomatologiei și ischemiei la pacienții cu angină pectorală cronică. Aceste efecte sunt mai evidente la o categorie de subgrupuri decât în cele în care s-a arătat o îmbunătățire a supraviețuirii. Deși există o îmbunătățire de-a lungul timpului a tehnicilor chirurgicale, mortalitatea și morbiditatea rămân o problemă importantă. Astfel, riscul individual și beneficiile ar trebui discutate pentru pacienții cu risc mic la care chirurgia este pusă pe ultimul plan, spre deosebire de pacienții cu risc crescut unde chirurgia ar trebui să reprezinte o prioritate. Mortalitatea în cazul CABG este între 1 și 4%, în funcție de populația studiată și există modele bine definite ale stratificării riscului valabile pentru evaluarea riscului individual al pacienților.<sup>64, 565</sup> Există un paradox și anume că cel mai mare risc operator îl au cele cu beneficiile cele mai mari. Cei mai mulți dintre pacienți sunt asimptomatici după CABG, dar recurența anginei se poate întâlni în anii următori intervenției. Deși rata rezultatelor pe termen lung al grafului arterei mamare interne sunt extrem de bune, grafturile venei safene au o rată semnificativă de stenozare. Ocluzia trombotică se poate întâlni în perioada postoperatorie precoce, aproximativ 10% până la sfârșitul primului an, și după 5 ani vena însăși poate dezvolta boala ateromatoasă. Patența grafturilor venoase este de 50-60% la 10 ani.<sup>566, 567</sup>

În ultimii 20 ani, procedura standard a fost graftul arterei descendente anterioare cu artera mamară internă și utilizarea venei safene interne pentru alte by-passuri. Deoarece cel puțin 70% din pacienți supraviețuiesc 10 ani post-operator, recurența simptomelor determinate de boala ateromatoasă a grafului rămâne o problemă clinică. Mari studii observaționale au arătat că utilizarea arterei mamare interne a îmbunătățit supraviețuirea și a redus incidența infarctului miocardic tardiv, anginei recurente și nevoia altor intervenții cardiace.<sup>568</sup> Studii observaționale recente au sugerat beneficiul graftingului bilateral al arterei mamare interne (BITA).<sup>569</sup> Se pare că există beneficii semnificative ale supraviețuirii când se utilizează grafturi BITA indiferent de vârstă, funcție ventriculară și prezența diabetului. În perspectivă, folosirea BITA a crescut durata perioadei de urmărire, în special în ceea ce privește necesitatea reintervenției chirurgicale, care la 10 ani a fost de 40% în cazul unei singure artere mamare interne și 8% pentru BITA. La 10 ani după CABG 90% din grafturi arteri mamare interne au funcționat bine în continuare. Odată cu introducerea arterei mamare interne pediculate, riscul de devascularizării stemale și implicit a dehiscentei a fost mult redus inclusiv la diabetici. Alte grafturi arteriale utilizate au fost arterele radiale

și gastroepiploică dreaptă. Cele mai mari experiențe cu artera radială au indicat o rată a patenței mai mare de 90% în primii 3 ani postoperator.<sup>570 571</sup>

Folosirea circulației extracorporale (by-pass cardiopulmonar) în chirurgia arterei coronare rămâne cea mai comună metodă abordată. Dar există riscuri inclusiv răspunsul inflamator sistemic și producerea de microembolizări. Folosirea canulării aortice și manipularea aortei ascendente poate conduce la răspândirea de emboli în special la pacienții în vârstă aterosclerozați. Așa numita chirurgie 'off-pump', poate conduce la o reducere a morbidității și mortalității perioperatorii. Recenta introducere a devices-urilor stabilizatoare care permit izolarea și controlul arterelor epicardice facilitează utilizarea grafului fără oprirea inimii și au ajutat chirurgii să realizeze intervenția fără by-pass cardiopulmonar. Trialuri randomizate ce compară tehnica 'off-pump' cu procedura standard sunt acum disponibile. Deși a fost redusă utilizarea produselor de sânge la grupul 'off-pump' (3 vs. 13%) și nivelul izoenzimei CK-MB a fost redus cu 41% în același grup, nu s-au decelat diferențe în cazul complicațiilor perioperatorii. Nu a existat nici o diferență între rezultatul în primii 1-3 ani postoperator între grupul 'off-pump' și grupul standard.<sup>572 573</sup> Mai recent, Khan et al.,<sup>574</sup> într-un trial randomizat cu o urmărire angiografică pe 3-6 luni, a arătat o reducere semnificativă în patența grafului (90 vs 98%) în cazul grupului 'off-pump'. Aceste studii sugerează că utilizarea chirurgiei 'off-pump' nu este un panaceu, dar ar trebui aplicat cu precauție și selectivitate la pacienții cu țintă specifică pe vase și comorbidități semnificative.

### 13.2. Revascularizarea percutanată

Deși PCI a fost inițial utilizată pentru tratamentul bolii univasculară, odată cu creșterea experienței, dezvoltarea echipamentelor și a stenturilor, a terapiei adjuvante au condus la expansiunea considerabilă a acestui mod de tratament în ultimii ani. La pacienții cu angină stabilă și anatomie coronariană pretabilă, utilizarea stenturilor și a unei terapii adjuvante adecvate, permite practicarea performantă a PCI atât în cazul unuia sau mai multor vase. PCI are o rată de succes crescută și un risc acceptabil.<sup>575</sup> Riscul de mortalitate asociat cu angioplastia de rutină este de aprox. 0,3 - 1%, deși poate exista o variabilitate considerabilă. Spre deosebire de revascularizarea chirurgicală, PCI comparat cu tratamentul medicamentos nu pare să aducă beneficii substanțial asupra supraviețuirii în angina stabilă.<sup>576</sup>

Trialuri bazate pe evidențe indică faptul că PCI este adesea mai eficient decât tratamentul medicamentos în reducerea evenimentelor care scad calitatea vieții (angina pectorală, dispneea, și nevoia de respitalizare sau limitarea capacității la efort). Investigatorii ACME<sup>577</sup> au demonstrat un control superior al simptomelor și al toleranței la efort la pacienții revascularizați comparativ cu terapia medicamentoasă. Mortalitatea și apariția infarctului miocardic au fost similare în ambele grupuri. Oricum, rezultatele modeste la pacienții cu afectare biconariană nu au demonstrat un control superior al simptomelor comparativ cu tratamentul medicamentos (îmbunătățiri similare a toleranței la efort, a calității vieții sau în apariția anginei pe o urmărire de 6 luni) așa cum au prezentat pacienții cu boală uniconariană.<sup>578</sup> Acest studiu mic (328 pacienți) a sugerat că PCI poate fi la fel de eficient în controlul simptomelor la pacienții biconariani și cu angină stabilă comparativ cu cei cu boală uniconariană.

Trialul RITA-2<sup>579</sup> a arătat că PCI controlează mai bine simptomele și ischemia și crește capacitatea de efort comparativ cu terapia medicamentoasă, iar asocierea celor două cu un endpoint combinat mai mare pe mortalitate și infarct miocardic periprocedural. În acest trial 1018 pacienți (62% cu boală coronariană multivasculară și 34% cu stenoză severă a arterei descendente stângi) cu angină stabilă au fost randomizați PCI vs terapie medicală pe o perioadă medie de urmărire de 2,7 ani. Pacienții a căror simptome au fost controlate inadecvat cu o terapie medicală optimă au fost îndrumați spre revascularizare miocardică. Mortalitatea și infarctul miocardic au survenit la 6,3% din pacienții tratați cu PCI și la 3,3% din pacienții tratați medical. (P=0,02). Din cele 18 decese (11 tratați prin PCI și 7 tratați medicamentos), doar 8 s-au datorat morții cardiace. 23% din pacienții tratați medical au avut nevoie de procedura de revascularizare. Angina s-a îmbunătățit în ambele grupe, dar a existat un procent de 16,5% de agravare a anginei în grupul de pacienți tratați medicamentos în cele 3 luni de urmărire randomizată (P=0,001). În timpul urmăririi 7,9% din pacienții randomizați cu PCI au necesitat CABG comparativ cu 5,8% din pacienții tratați medicamentos. Studiul AVERT<sup>580</sup> a inclus 341 de pacienți cu boală coronariană stabilă, funcție normală a VS, și angina clasa I sau II să fie tratați prin PCI sau cu 80 mg pe zi de atorvastatină. La 18 luni de urmărire, 13% din pacienții tratați medicamentos au avut evenimente ischemice și 21% din grupul tratat prin PCI (P=0,048). Reducerea anginei a fost mai mare în grupul tratat cu PCI. Aceste date sugerează că la pacienții cu risc scăzut și boală coronariană stabilă tratamentul medical cuprinzând terapie hipolipemiantă agresivă poate fi la fel de eficient ca PCI în reducerea evenimentelor ischemice. PCI a dus la obținerea de rezultate foarte bune în ameliorarea simptomelor anginei.

Stentarea electivă și stenturile active (DES). Într-o meta-analiză cuprinzând 29 de trialuri și implicarea a 9918 pacienți, nu a existat nicio dovadă a utilizării de rutină stenturilor coronariene și a angioplastiei cu balon în ceea ce privește mortalitatea, infarctul miocardic sau nevoia de CABG. Oricum, stenturile au redus rata restenozei și necesitatea reintervenției<sup>581</sup>, date confirmate în meta-analize mai recente.<sup>582</sup> Restenoza intrastent rămâne o limitare a eficacității PCI pentru pacienții cu boală coronariană stabilă, cu necesitatea unei revascularizări între 5-25%.

DES au fost în centrul atenției terapiei intervenționale coronariene în studiul RAVEL<sup>583</sup>. Frecvența utilizării termenilor sinonimi "stent acoperit" și "drug-eluting stent" este prost înțeleasă deoarece stenturile acoperite includ și așa numitele stenturi ce includ substanțe inactive care nu și-au dovedit beneficiile iar în unele cazuri au avut chiar efecte dăunătoare. Pe de altă parte termenul de "drug-eluting stent" este recomandat în schimbul celui de stent acoperit. În prezent 3 medicamente și-au dovedit efectele semnificative în studii randomizate prospective (paclitaxel, sirolimus, și derivați de everolimus). Până în prezent, trialurile randomizate au inclus doar pacienți cu boală univasculară și angină stabilă sau instabilă. Utilizarea DES



arată un efect mult mai bun al tratamentului comparativ cu stenturile doar metalice, reducând riscul restenozării și a evenimentelor cardiace majore inclusiv revascularizarea miocardică. Incidența evenimentelor cardiace majore la peste 9 luni se situează între 7,1 și 10,3% în cazul DES comparativ cu 13,3-18,9%.<sup>584-586</sup> Ghiduri mai specifice în utilizarea DES sunt disponibile în ghidurile ESC despre PCI.<sup>587</sup>

### 13.3. Revascularizarea vs. tratament medicamentos

De-a lungul studiilor ce s-au ocupat exclusiv de efectele PCI vs terapie medicamentoasă, sau chirurgie vs terapie medicamentoasă, mai multe studii hibrid au investigat efectele revascularizării (PCI sau chirurgie) comparativ cu terapie medicamentoasă. Studiul "The Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot"<sup>10</sup> aduce informații suplimentare comparând terapia medicamentoasă cu PCI sau CABG la pacienții cu boală coronariană documentată și ischemie asimptomatică prin test de efort și monitorizare ECG în ambulator. Acest studiu mic,<sup>588</sup> pacienți randomizați cu simptome minime dar cu demonstrarea ischemiei la test de efort și care au fost pretabili pentru revascularizarea prin PCI sau CABG prin una din cele 3 strategii de tratament: terapie cu medicamente antianginoase, terapie cu antianginoase și antiischemice și revascularizare prin PCI sau CABG. La 2 ani de urmărire, moartea subită sau infarctul miocardic s-au întâlnit la 4,7% din pacienții revascularizați comparativ cu 8,8% din cei tratați cu antiischemice și 12,1% din cei tratați cu antianginoase ( $P < 0,01$  pentru grupul revascularizat comparativ cu grupurile antianginoase și antiischemice). Rezultatele trialului ACIP indică faptul că pacienții cu risc crescut asimptomatici sau cu simptomatologie minimă dar cu ischemie demonstrabilă și boală coronariană semnificativă pot avea rezultate mai bune prin PCI sau CABG comparativ cu cei tratați medical. Un studiu elvețian (TIME)<sup>588</sup> la pacienții vârstnici (vârsta medie de 80 ani) cu angină severă a randomizat participant către o terapie invazivă imediat sau medicamentoasă continuă. Din cei randomizați către terapia invazivă 52% au fost tratați prin PCI și 21% prin CABG. Terapia invazivă a fost asociată cu o îmbunătățire statistic a simptomelor la 6 luni, dar diferența nu s-a menținut și la un an, parțial datorită celor 48% de revascularizări tardive în grupul tratat medical. Moartea subită și infarctul miocardic nu au înregistrat diferențe semnificative în cele două grupuri. Cercetători medicali, Angioplasty or Surgery Study (MASS)<sup>589</sup> au randomizat pacienții cu angină stabilă și boală izolată a arterei descendente stângi către tratament medicamentos sau PCI (inclusiv stentarea) sau CABG utilizând un endpoint combinat al morții cardiace, IM, și anginei refractare necesitând revascularizare repetată chirurgicală. La 3 ani de urmărire, aceste endpointuri combinate s-au întâlnit la 24% din pacienții tratați prin PCI, 17% din pacienții tratați medicamentos și 3% din pacienții tratați chirurgical. Important de semnalat este că nu a existat o diferență semnificativă în supraviețuirea la distanță în cele 3 grupuri. Moartea subită sau IM s-au semnalat în 1% din grupul CABG, 2% din grupul PCI și 1,4% din grupul tratat medicamentos.

### 13.4. PCI vs chirurgie

Un număr mare de trialuri clinice au comparat PCI cu chirurgia pentru a stabili șansa de revascularizare, ambele înaintea și după stentare<sup>562, 597, 598</sup> atât în boala univasculară cât și în boala multivasculară. Meta-analize ale trialurilor realizate înainte de 1995,<sup>599</sup> când stentarea era mai rar folosită nu au relevat diferențe semnificative în strategia de tratament pentru moartea subită, și nici pentru endpointul combinat pentru moartea subită și IM. În timpul spitalizării inițiate, pentru proceduri, mortalitatea s-a întâlnit în 1,3% din CABG și 1% din PCI. Necesitatea pentru revascularizări ulterioare a fost semnificativ crescută în grupul PCI și cu toate că pacienții erau mai puțin simptomatici la un an după by-pass decât după PCI, la 3 ani diferența nu a mai fost semnificativ statistic. Rezultatele studiului BARI, cel mai mare trial despre PCI vs Chirurgie și care nu a fost inclus în această meta-analiză nu a fost cu nimic mai puțin consistent în oferirea de date deși un avantaj al supraviețuirii cu by-pass a fost observat la diabetici.<sup>590</sup>

Trialuri mai recente, cum ar fi ARTS<sup>600</sup> și SOS<sup>597</sup> au inclus folosirea de stenturi în cadrul PCI. Trialul ARTS I<sup>600</sup> a comparat stentarea multiplă cu scopul revascularizării complete vs by-pass la pacienți cu boala multivasculară. Totuși, acest trial, nu a folosit doar pacienți cu angină stabilă; 37 și respectiv 35% pacienți din ambele grupuri aveau angină instabilă, 57 și respectiv 60% aveau angină stabilă, și 6 și respectiv 5% aveau ischemie silențioasă. Ca și în analizele precedente ale angioplastiei cu balon, la un an nu a existat nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește rata mortalității, stroke sau M. Printre pacienții care au supraviețuit fără stroke sau TM, 16,8% dintre aceștia în grupul de starting au suferit o a doua revascularizare comparativ cu 3,5% din grupul chirurgical. Rata supraviețuirii fără evenimente la 1 an a fost 73,8% din pacienții stentați și 87,8% din pacienții care au fost tratați prin by-pass. La un an după procedură, stentarea pentru boala multivasculară la pacienți selectați a adus rezultate similare în cazul morții subite, strockelui și M ca și chirurgia de by-pass. Totuși, stentarea a fost asociată cu o nevoie crescută a revascularizării.

O meta-analiză care a inclus trialuri despre stenturi<sup>560</sup> sugerează un beneficiu în privința mortalității prin utilizarea CABG comparativ cu PCI, la 5 până la 8 ani în cazul pacienților cu boală multivasculară, cu reducerea episoadelor anginoase și a necesității de revascularizare. Analiza unui subgrup al trialului cu și fără stenturi a indicat o heterogenitate semnificativă între cele două grupuri.

O meta-analiză mai recentă a 4 trialuri randomizate despre PCI cu stent comparativ cu chirurgia de by-pass ce a inclus 3051 pacienți, nu a arătat diferențe semnificative în strategiile de tratament ale endpointul primar al morții subite, TM sau strockelui la un an.<sup>601</sup> Date observaționale la 3 ani de urmărire a mai mult de 60.000 de pacienți din registrul cardiac din New York a indicat că pentru pacienții cu două sau mai multe coronare stenozate, CABG a fost asociat cu o mai mare rată a supraviețuirii pe termen lung decât stentarea<sup>602</sup>

În concluzie, trialurile sugerează că în afara populației cu risc crescut care are un beneficiu demonstrat prin CABG, pentru tratamentul simptomatic pot fi considerate oricare dintre PCI sau chirurgia. După o abordare inițial farmacologică,

revascularizarea poate fi recomandată pentru pacienții cu anatomie pretabilă și care nu răspund adecvat la terapia medicamentoasă sau pentru fiecare pacient în parte care în funcție de vârstă dorește să mențină activitate fizică. La pacienții nediabetici cu boală uni sau bivasculară și fără un grad ridicat de stenoză al arterei descendente stânga și la care angioplastia uneia sau mai multor leziuni are un succes inițial ridicat, PCI este preferată ca alternativă inițială, influențată de factori cum ar fi caracterul minim invaziv și riscului mai scăzut al procedurii inițiale, precum și absența avantajelor în cazul supraviețuirii după CABG în subgrupurile cu risc scăzut. Circumstanțele și preferințele individual ale fiecărui pacient trebuie luate în considerare în stabilirea strategiei de tratament.

La pacienții asimptomatici, revascularizarea nu îmbunătățește simptomele și numai indicative potrivite pentru revascularizare prin PCI ar putea reduce complicațiile ischemice în viitor. Această strategie este limitată doar la acei pacienți cu ischemie extensivă demonstrată la care revascularizarea (PCI sau CABG) poate reduce mortalitatea raportat la strategia cu medicamente antianginoase. (ACLP).<sup>70</sup>

PCI poate fi luat în considerare pentru pacienții cu simptomatologie moderată și risc crescut de ischemie și cu boală coronariană severă doar dacă există o posibilă rată crescută de succes și un risc scăzut de morbiditate sau mortalitate.

### 13.5. Abordarea terapeutică în funcție de particularitățile pacienților

Pacienți cu disfuncție severă de VS și/sau risc chirurgical crescut. Pacienții cu risc chirurgical crescut pot beneficia de revascularizare prin PCI în mod particular când viabilitatea reziduală poate fi demonstrată în miocardul disfuncțional perfuzat de vasele afectate. Această problemă este pe larg discutată în două trialuri STICH<sup>603</sup> și HEART UK<sup>604</sup>

Left main neprotejat. Stenoza trunchiului arterei coronare stânga (left main) neprotejată se referă la arterele coronare distale care nu sunt vascularizate prin graft. Mai multe observații<sup>605, 606</sup> indică ca fezabilitatea PCI în stenoza trunchiului arterei coronare stânga a fost demonstrată. Mai recent, un registru observațional a arătat îmbunătățirea rezultatelor cu DES comparativ cu stenturile neacoperite<sup>607</sup>, menținând entuziasmul pentru utilizarea PCI în stenoza trunchiului arterei coronare stânga în viitor. Totuși, chirurgia ar trebui să rămână metoda preferată până când vor fi făcute cunoscute rezultatele altor trialuri.

Boala multivasculară la pacienții diabetici. Un trial care a comparat efectul PCI vs CABG la diabetici nu este încă disponibil; oricum analiza de subgrup "post hoc" ce compară strategiile de tratament au arătat o reducere a mortalității prin by-pass comparativ cu PCI.<sup>608-609</sup> Trialul BARI a fost cel mai mare dintre acestea și singurul în care a fost detectată o diferență statistică în cazul mortalității între tratamentele grupurilor de diabetici.<sup>590, 610</sup>

Printre cei 353 de diabetici tratați a existat o supraviețuire de 15% pentru CABG la 5 ani (P = 0,003). Rata revascularizării a fost de asemenea mai mare la pacienții tratați cu PCI după studiul BARI, rezultate similare fiind obținute și în cazul utilizării PCI cu stent în studiul ARTS (41 vs. 8.4%). O limitare a acestor trialuri o constituie mica utilizare a DES sau a terapiei adjuvante antiplachetare periprocedural. DES au redus rata restenozei la pacienții diabetici<sup>585, 586, 611</sup>, dar impactul acestei reduceri asupra mortalității la pacienții diabetici, în special multivasculari, este necunoscută. Două trialuri majore dezbate această problemă importantă: BARI 2 Diabetes (BARI 2D) și FREEDOM (Future Revascularisation Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus). În prezent, PCI ar trebui folosită cu precauție la pacienții diabetici cu boală coronariană multivasculară, până la rezultatele trialurilor viitoare.

Pacienții cu by-pass coronarian anterior. Nu sunt trialuri controlate care să compare opțiunile de tratament la pacienții cu by-pass anterior. Datele observaționale sugerează că pacienții cu stenoze tardive ale grafturilor venoase au o rată a mortalității<sup>612</sup> crescută și reintervenția a îmbunătățit rezultatele acestor pacienți într-un studiu comparativ.<sup>613</sup> Reintervenția chirurgicală poate fi luată în calcul la pacienții simptomatici cu anatomie pretabilă. Totuși, riscul operator al intervenției de by-pass este de 3 ori mai mare decât al intervenției inițiale<sup>614</sup>, iar pentru cei cu graft permeabil de arteră mamară internă există riscul adițional ar afectării acestui graft în timpul chirurgiei.

În contrast, PCI poate fi superior chirurgiei chiar dacă graftul este venos sau arterial. PCI poate fi o alternativă folositoare la reintervenția chirurgicală la pacienții simptomatici. Dispozitivele pot fi îmbunătățite cu filtre protectoare pentru a reduce embolizările distale și apariția leziunilor miocardice periprocedurale (SAFER)<sup>615</sup> când se instrumentează grafturi venoase safene.

Ocluzii cronice. Ocluziile cronice încă reprezintă cel mai frecvent mod de eșec al PCI. Când se poate traversa zona ocluzionată cu un cateter ghid cu implantare de stent s-au decelat rezultate satisfăcătoare arătate în mai multe trialuri<sup>616-618</sup>, însă există o rată mare de restenoză de la 32 la 55%. Posibilitatea utilizării DES în această privință este subevaluată. La pacienții cu boală multivasculară eșecul tratării ocluziilor totale va duce la revascularizare incompletă care ar putea fi evitată când pacientul este pretabil pentru by-pass.

### 13.6. Indicative de revascularizare

În general, pacienții care au indicație pentru coronarografie și a căror cateterizare relatează stenoza coronariană severă sunt candidați potențiali pentru revascularizarea miocardică. În completare, un pacient poate fi eligibil pentru revascularizare dacă:

1. terapia medicamentoasă nu controlează simptomatologia pacientului
2. testele neinvazive arată o arie miocardică cu risc
3. există o rată crescută de succes și un risc acceptabil de morbiditate și mortalitate
4. pacientul preferă o intervenție decât tratamentul medicamentos și este informat asupra riscurilor acestei terapii

Un răspuns adecvat la terapie poate fi considerat ca atare doar prin consultare cu pacientul. Pentru unii, angina de clasa I (angina doar la eforturi mari care nu limitează activitatea zilnică) este acceptabilă dar alții ar putea dori o diminuare completă a simptomatologiei. Recomandările pentru revascularizarea pe baza simptomatologiei sunt cuprinse în tabelul 8 sau mai jos. Un risc acceptabil de morbiditate și mortalitate ar trebui să fie considerat individual funcție de fiecare pacient. Ideal, pacienții nu ar trebui să li se indice o procedură a cărei mortalitate este mai mare decât mortalitatea lor anuală estimată statistic, ci doar dacă există dovada unui beneficiu prognostic substanțial pe termen lung sau simptomele au un impact important asupra calității vieții, în ciuda unei terapii medicamentoase adecvate.

Selecția metodelor de revascularizare ar trebui să se bazeze pe:

1. morbiditatea și mortalitatea periprocedurală
2. posibilitatea de succes inclusiv factori cum ar fi: pretabilitatea tehnică a leziunilor pentru angioplastie sau by-pass
3. riscul de restenoză sau ocluzie a grafturilor
4. gradul de revascularizare. Dacă se consideră PCI pentru boală multivasculară, este o mare probabilitate ca PCI să aducă o revascularizare completă sau măcar în aceeași proporție ca CABG?
5. Pacienți diabetici
6. Experiența locală a spitalului în chirurgie cardiacă și cardiologie intervențională
7. Preferința pacientului
8. Pacienți cu boală coronariană uni sau bivasculară fără stenoza proximală semnificativă a LAD care au simptome ușoare sau asimptomatici și nu au primit un tratament medicamentos sau nu au ischemie demonstrată sau au o arie limitată de ischemie/viabilitate la testele neinvazive
9. Stenoza coronariană borderline (50-70%) cu altă localizare decât left main și fără ischemie demonstrată la testele neinvazive
10. Stenoza coronariană nesemnificativă (< 50%)
11. Risc crescut legat de procedura pentru morbiditate și mortalitate (risc de mortalitate > 10-15%) doar dacă riscul procedurii este pus în balanță cu o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii sau calitatea vieții pacientului fără procedură este extrem de scăzută

Dezvoltarea rapidă și constantă a PCI și CABG precum și progresele semnificative ale tratamentului medicamentos alături de prevenția secundară a anginei stabile au generat nevoia unor trialuri mai mari care să compare diferitele strategii de tratament pe grupuri selectate de pacienți. În managementul anginei stabile, au rămas multe semne de întrebare și multe incertitudini sunt generate de găsirea a noi modalități de tratament ce necesită revizuire constantă și actualizarea acestor ghiduri, precum și nevoia ca practicienii să rămână în contact cu literatura de specialitate.

Tabelul 8. Rezultatul recomandărilor pentru revascularizare în angina stabilă

Indicații	Pentru prognostic a		Pentru simptome b		Studii
	Clasa de recomandare	Nivelul de evidență	Clasa de recomandare	Nivelul de evidență	
PCI (admițând existența unei anatomii pretabile pentru PCI, risc de stratificare corespunzător și discuții cu pacientul)					
Angina CCS clasele I-IV în pofida terapiei medicale cu boală univasculară			I	A	ACME, MASS
Angina CCS clasele I-IV în pofida terapiei medicale cu boală multivasculară (non-diabetic)			I	A	RITA2, VA-ACME
Angina stabilă cu simptome minime (CCS clasa I) și boala uni-, bi-, tri-vasculară, dar ischemie obiectivă evidentă largă	IIb	C			ACIP
CABG (admițând o anatomie pretabilă pentru chirurgie, risc de stratificare corespunzător și discuții cu pacientul)					
Angina și boala LM stem	I	A	I	A	CASS, studiu european de chirurgie coronariană, studiu VA, meta-analiză Yusuf
Angina și boala trivasculară cu ischemie obiectivă largă	I	A	I	A	
Angina și boala trivasculară cu funcție ventriculară slabă	I	A	I	A	
Angina și boala bi- și trivasculară inclusiv boala severă a LAD proximal	I	A	I	A	
Angina CCS clasele I-IV cu boala multivasculară (diabetic)	IIa	B	I	B	BARI, GABI, ERACI-I, SoS, Yusuf et. Al., Hoffman et. Al.
Angina CCS clasele I-IV cu boala multivasculară (non-diabetic)			I	A	
Angina CCS clasele I-IV în pofida terapiei medicale și boală univasculară, inclusiv boala severă a LAD proximal			I	B	MASS
Angina CCS clasele I-IV în pofida terapiei medicale și boală univasculară, fără boala severă a LAD proximal			IIb	B	
Angina cu simptome minime (CCS clasa I) și boala uni-, bi-, tri-vasculară, dar cu ischemie obiectivă evidentă largă	IIb	C			ACIP

Recomandările pentru revascularizare pe baze simptomatice iau în considerare nivelul de evidență disponibil și ar trebui elaborate în această manieră decât ca și directive de abordare a revascularizării în funcție de întreaga simptomatologie.

CCS - Canadian Cardiovascular Society.

a - se referă la efectele asupra mortalității, sau mortalitate combinată cu MI.

b - se referă la schimbări în clasa din care face parte angina, durata exercițiului, timpul de apariție al anginei în timpul testării, spitalizări repetate sau alți parametri ai capacității funcționale sau ai calității vieții.

Recomandările revascularizării pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților cu angină stabilă

Clasa I

1. CABG pentru left main sau echivalențe (de ex. stenoza severă proximală/distală a descendentei stângi sau a circumflexei) (nivel de evidență A)

2. CABG pentru stenoza proximală semnificativă trivasculară, în mod particular la acei pacienți care au funcție VS anormală sau cu ischemie întinsă reversibilă la teste de efort (nivel de evidență A)

3. CABG pentru boala coronariană uni sau bivasculară cu grad crescut de stenoză al LAD proximală cu ischemie reversibilă la testele non-invazive (nivel de evidență B)

4. CABG pentru boala semnificativă cu funcție ventriculară stângă diminuată și viabilitate demonstrată la testele neinvazive (nivel de evidență B)

Clasa IIa

1. CABG pentru boala coronariană uni sau bivasculară fără stenoză semnificativă de LAD proximală la pacienți care au supraviețuit morții cardiace subite sau TV susținute (nivel de evidență B)

2. CABG pentru boală trivasculară semnificativă la diabetici cu ischemie reversibilă la teste funcționale (nivel de evidență C)

3. PCI sau CABG la pacienții cu ischemie reversibilă la teste funcționale și dovada unor episoade frecvente ischemice în timpul activității zilnice (nivel de evidență C)

Recomandările revascularizării pentru îmbunătățirea simptomatologiei la pacienții cu angină stabilă

Clasa I

1. CABG pentru boala multivasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare chirurgicală la pacienții cu simptome moderat severe, necontrolate prin terapie medicamentoasă și a căror riscuri chirurgicale nu sunt mai mari decât potențialele beneficii (nivel de evidență A)

2. PCI pentru boala univasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare percutanată la pacienții cu simptome moderat severe, necontrolate prin terapie medicamentoasă și a căror riscuri chirurgicale nu sunt mai mari decât potențialele beneficii (nivel de evidență A)

3. PCI pentru boala multivasculară fără risc anatomic coronarian crescut pretabilă tehnic pentru revascularizare percutanată la pacienții cu simptome moderat severe, necontrolate prin terapie medicamentoasă și a căror riscuri chirurgicale nu sunt mai mari decât potențialele beneficii (nivel de evidență A)

Clasa IIa

1. PCI pentru boala univasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare percutanată la pacienții cu simptome ușor-moderate care sunt totuși inacceptabile pentru pacienți la care riscul procedural nu este mai mare decât potențialul beneficiu (nivel de evidență A)

2. CABG pentru boala univasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare chirurgicală la pacienții cu simptome moderat severe, necontrolate prin terapie medicamentoasă și a căror riscuri chirurgicale nu sunt mai mari decât potențialele beneficii (nivel de evidență A)

3. CABG pentru boala multivasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare chirurgicală la pacienții cu simptome ușor-moderate care sunt totuși inacceptabile pentru pacient la care riscul operator nu este mai mare decât potențialul beneficiu (nivel de evidență A)

4. PCI pentru boala multivasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare percutanată la pacienții cu simptome ușor-moderate care sunt totuși inacceptabile pentru pacienți la care riscul procedural nu este mai mare decât potențialul beneficiu (nivel de evidență A)

Clasa IIb

1. CABG pentru boala univasculară pretabilă tehnic pentru revascularizare chirurgicală la pacienții cu simptome ușor-moderate care sunt totuși inacceptabile pentru pacient la care riscul operator nu este mai mare decât mortalitatea estimată anual (nivel de evidență B)

**13.7. Tratamentul anginei stabile: tratamentul multifuncțional al unei boli multifacetate.**

De-a lungul vieții pacientul cu angină stabilă poate suferi episoade anginoase induse de efort/stres, ischemie silențioasă, angina progresivă, sindrom coronarian acut (angina instabilă și IM), insuficiență cardiacă acută sau cronică și aritmii instabile hemodinamic. Perioade de stabilitate ale anginei pectorale pot alterna cu perioade instabile (progresia bruscă și acută a sindroamelor coronariene). În concordanță cu stadiul bolii, pacientul poate primi tratament în funcție de progresia bolii (prevenție) tratamentul bolii simptomatice (angina pectorală), tratamentul sindroamelor coronariene acute, tratamentul insuficienței cardiace sau al aritmiilor. Medicul ar trebui să fie pregătit să ofere terapia adecvată la timpul potrivit. Diferite modalități de terapie preventivă, terapie simptomatică cum ar fi revascularizarea intervențională și chirurgicală și

tratamentul aritmiilor sunt toate rapid evolutive și de aceea se recomandă ca un singur medic să colaboreze cu o echipă care să ofere o terapie adecvată la timpul potrivit.

#### 14. SUBGRUPURI SPECIALE

##### 14.1. Femei

Evaluarea durerii precordiale la femei este mai puțin relevantă decât la bărbați din mai multe motive, deoarece există diferențe în modul de prezentare<sup>619</sup> al bolii și de asemenea preponderența crescută a datelor din literatura publicată referitoare la bărbați.

Sunt numeroase diferențe în epidemiologia și prima manifestare a bolii coronariene la femei și bărbați. Angina stabilă este frecvent prima manifestare a bolii coronariene la femei, iar IM sau moartea subită cea mai frecventă manifestare inaugurală la bărbați<sup>40, 41, 610</sup>. Deși incidența mortalității cardiovasculare și a IM este mai mare la bărbați decât la femeile de toate vârstele, incidența anginei crește la femei în perioada post-menopauză. De aceea nu este o surpriză că unele studii au raportat o prevalență chiar mai mare a anginei în chestionarul ROSE la vârsta adultă și la femeile în vârstă decât la bărbați de vârstă comparabilă<sup>31, 33, 621, 622</sup> oricum incidența bolii coronariene fatale este mai ridicată la bărbații cu angină decât la femeile cu angină<sup>620</sup>, în parte datorită clasificării defectuoase a anginei la femei.

Diagnosticul anginei la femei este mai dificil decât la bărbați din mai multe motive. Simptomele atipice sunt mai frecvente la femei, dar sunt atipice comparativ cu simptomele tipice descrise de bărbați. Percepția durerii și limbajul folosit pentru descrierea simptomelor sunt diferite la bărbați și femei<sup>623</sup>.

Corelația între simptome și obstrucția semnificativă coronarografică este mai slabă la femei decât la bărbați. În studiul Coronary Artery Surgery<sup>624</sup>, 62% din femei cu angină tipică au avut stenoze coronariene semnificative, pe când 40% din femei cu angină atipică și 4% din femei cu durere necoronariană au avut o prevalență mai scăzută angiografică decât bărbații pentru toate formele de dureri toracice, incluzând angina tipică, atipică și durere non-cardiacă.

Angina, un simptom complex poate fi asociat cu ischemia chiar și în absența leziunilor coronariene obstructive ca în Sindromul X, un fenomen mai frecvent la femei. Boala microvasculară și vasospasmul coronarian sunt de asemenea mai frecvente la femei. Ischemia, în acest context poate fi demonstrată electrocardiografic, scintigrafic sau prin alte metode și poate răspunde corespunzător la terapia antiischemică în absența leziunilor angiografice. Deși lipsa stenozelor coronariene rămâne un indicator al unei bune supraviețuiri fără infarct decât prezența obstrucției coronariene, există unele date ce sugerează că prognosticul asociat arterelor coronare normale nu este așa bun cum s-a crezut<sup>305</sup>.

Când se utilizează testul EKG de efort pentru detecția bolii coronariene, acesta are un nivel mai ridicat de rezultate fals pozitive la femei (38 - 67%) decât la bărbați (7 - 44%)<sup>140</sup> în mare parte datorită lipsei screeningului bolii coronariene<sup>142</sup> dar cu o mai mică rată fals negativă la femei<sup>625</sup>. Aceste rezultate au valoare predictivă negativă ridicată sugerând că un rezultat negativ al unor teste precise exclude prezența bolii coronariene. Dificultățile utilizării testului de efort pentru diagnosticul bolii coronariene obstructive la femei au dus la concluzia că examenele imagistice sunt de preferat testului de efort standard. Scintigrafia miocardică de perfuzie sau ecocardiografia pot fi folosite în aceste circumstanțe. Sensitivitatea perfuziei cu radionuclide poate fi mai scăzută la femei decât la bărbați<sup>624</sup>. Prezența sânilor poate conduce la artefacte care pot fi o piedică importantă în interpretarea imaginii, în special când<sup>201</sup> Tl este folosit ca traser. Mai recent folosirea mTc sestamibi SPECT a fost asociată cu reducerea artefactelor datorate sânilor<sup>627</sup>. În mod similar ecocardiografia de stres farmacologică sau de efort poate ajuta la eliminarea artefactelor datorate prezenței sânilor. Într-adevăr numeroase studii au indicat că valoarea stresului ecocardiografic este un predictor independent al evenimentelor cardiace la femei cunoscute sau suspectate cu boală coronariană.

În ciuda limitelor testului de efort EKG la femei s-a arătat o reducere a procedurilor fără o pierdere a acurateții diagnosticului. Într-adevăr doar 30% dintre femei (care au diagnostic cert de boală coronariană) ar trebui îndrumate spre alte teste. Deși strategia optimă pentru diagnosticul bolii coronariene obstructive la femei urmează a fi definit, The Task Force crede că datele curente sunt insuficiente pentru a justifica înlocuirea testului de efort standard cu testele imagistice de stres la toate femeile evaluate pentru boală ischemică coronariană. La multe dintre femeile la care nu s-a efectuat un screening al bolii coronariene un rezultat negativ al testului de efort va fi suficient și testele imagistice nu vor fi necesare<sup>630</sup>.

Este important să subliniem că femeile cu ischemie moderat severă evidențiată la testele non-invazive ar trebui să aibă un acces egal la coronarografie ca și bărbații. În plus, reprezentarea limitată a femeilor în trialuri clinice de prevenție secundară nu justifică folosirea diferită a ghidurilor la bărbați și femei după ce boala coronariană ischemică este diagnosticată.

Este știut faptul că femeile au o mortalitate și morbiditate mai mare post-IM decât bărbații și acest lucru sugerează că un tratament mai puțin viguros la femei poate avea un impact negativ asupra supraviețuirii la femeile post-IM<sup>631</sup>. O trecere în revistă a 27 de studii, a ajuns la concluzia că motivele creșterii mortalității precoce printre femei sunt vârsta înaintată și prezența altor caracteristici clinice nefavorabile<sup>632</sup>. Investigații amănunțite au descoperit o interacțiune între sex și vârstă cu o mortalitate mai mare la pacientele tinere (sub 50 de ani) care scade cu vârsta<sup>633</sup>.

Rapoartele asupra impactului sexului în utilizarea investigațiilor și rezultatele terapiei sunt divergente. Într-un studiu recent DUTCH, 1894 de pacienți (1526 bărbați și 368 femei) cu boala coronariană documentată angiografic au fost evaluați pe o perioadă de peste 16 ani (1981 -1997). În timp, numărul angioplastiilor au crescut semnificativ de la 11,6 la 23,2% la bărbați și 17,6 - 28% la femei, în timp ce numărul by-pass-urilor a scăzut la bărbați de la 34,9% la 29,5% și 42,6-30,6% la femei<sup>634</sup>. Totuși interpretarea acestor coronarografii este limitată de erorile intrinseci de interpretare. Date din the Euro Heart Survey of Stable Angina 2003 sugerează că există îndoiele semnificative împotriva utilizării nu doar a arteriografiei

dar și testului de efort la femei, chiar după ajustarea unor factori, cum ar fi vârsta, comorbiditățile, severitatea simptomelor și, în caz de arteriografie, rezultate ale testelor non-invazive<sup>635</sup>. În același studiu femeile au avut mai puține indicații de revascularizare și de prevenție secundară. Aceste date sugerează că există dificultăți și limite în diagnosticul și tratamentul anginei la femei, alături probabil de probleme sociale mai complexe care perpetuează situația în care femei cu angină stabilă sunt adesea subinvestigate și tratate insuficient.

#### 14.2. Diabetul zaharat

Atât diabetul zaharat insulino-necesar (tip 1) cât și diabetul zaharat non-insulino-necesar (tip 2) sunt asociate cu un risc cardiovascular crescut. Mortalitatea cardiovasculară este crescută de trei ori la pacientul diabetic bărbat și de două până la cinci ori la pacientele diabetice comparativ cu persoanele nediatetice de aceeași vârstă și sex<sup>81, 636-638</sup>. În plus, un număr de rapoarte epidemiologice indică faptul că incidența bolilor cardiovasculare este cu atât mai mare cu cât nivelul glicemiei este mai ridicat<sup>639, 640</sup>.

Manifestările clinice ale bolii cardiovasculare la pacienții diabetici sunt similare cu cele ale pacienților nediatetici, angina, IM și insuficiența cardiacă fiind cele mai pregnante, dar simptomele tind să apară la o vârstă mai tânără la pacienții diabetici. Este în general acceptat faptul că prevalența ischemiei asimptomatice este crescută la pacienții cu diabet. Oricum, datorită unei variații considerabile de criterii care au fost incluse și apoi excluse ca teste screening în studii de date, este dificil să estimăm cu acuratețe frecvența crescută a ischemiei silențioase<sup>641</sup>.

Există un interes în creștere pentru folosirea scanării perfuziei miocardice și a altor tehnici pentru detectarea ischemiei la indivizii diabetici asimptomatici<sup>642</sup> și de a formula puterea de prognostic a testelor de perfuzie la pacienții diabetici<sup>643</sup>. Există date care sugerează că diabeticii pot prezenta disfuncție ventriculară subclinică, clinică cu impact negativ asupra capacității de efort<sup>644</sup>, un important endpoint al testului de efort dar impactul acestei descoperiri asupra diagnosticului și prognosticului la populația simptomatică nu este clar. Astfel, evaluarea ischemiei la diabetici ar trebui efectuată în general în paralel cu subiecții nediatetici, cu indicații similare pentru testul de efort, teste imagistice de perfuzie miocardică și coronarografie. Cum bolile cardiovasculare sunt responsabile de 80% din decesele la pacienții cu diabet zaharat<sup>645</sup>, diagnosticul și tratamentul agresiv ar trebui efectuat precoce la această populație.

Strategiile curente pentru optimizarea îngrijirii pacienților diabetici includ eforturi viguroase de a obține un control bun al glicemiei și a altor factori de risc cum ar fi: dislipidemia, boala renală, obezitatea și fumatul. Menținerea nivelului glicemiei la valori aproape de normal este protectivă pe termen lung la pacienții diabetici și reduce substanțial complicațiile și mortalitatea atât în diabetul de tip 1 cât și în cel de tip 2<sup>645, 648</sup>.

Terapia convențională pentru boala coronariană cu nitrați, beta-blocante, blocante de canale de calciu, statine, antiplachetare și proceduri de revascularizare au indicații similare la pacientul diabetic și non-diabetic. În plus, IEC sunt indicați la pacienții diabetici cu boală vasculară dovedită<sup>253</sup>. Meritele PCI și CABG la pacienții diabetici sunt discutate la secțiunea de revascularizare. Din nefericire, perturbările metabolice în diabetul zaharat duc la o progresie continuă a aterosclerozei ducând la o boală cardiovasculară cu afectare multivasculară și restenoză<sup>649, 650</sup>. Astfel, după succesul procedurilor invazive, un management bun al factorilor de risc cardiovascular și un control bun al glicemiei sunt esențiale pentru rezultate pe termen lung<sup>638</sup>.

#### 14.3. Vârstnici

După vârsta de 75 de ani este o prevalent egală a bolii cardiovasculare la bărbați și femei<sup>651</sup>. Cel mai frecvent această boală este difuză și severă. Stenoza trunchiului arterei coronare și boala trivasculară au o prevalent mai mare la vârstnici, ca și disfuncția VS. Evaluarea durerilor precordiale la vârstnici poate fi dificilă datorită disconfortului toracic, dispneei și comorbidităților care mimează angina pectorală. Reducerea nivelului de activitate și aprecierea mai slabă a simptomelor de ischemie avansează cu vârsta<sup>652</sup>. În multe studii, incluzând bărbați și femei peste 65 de ani, cei cu simptome atipice și angina tipică s-a demonstrat că ar avea rate similare de mortalitate la trei ani<sup>20</sup>. Toleranța la efort pune probleme adiționale la vârstnici. Capacitatea funcțională este adesea compromisă de slăbiciunea musculară și deconținere. Mai multă atenție ar trebui acordată mișcării fizice și mai puțin modificării protocoalelor. Aritmia apare mai frecvent, apariția ei crescând odată cu vârsta<sup>653</sup>. Interpretarea testului de efort la bătrâni diferă față de tineri. Este o prevalență mai mare a rezultatelor fals negative<sup>654</sup>. Rezultatele fals pozitive sunt de asemenea frecvente datorită prevalenței crescute ale unor boli cum ar fi: hipertrofie VS secundară bolilor valvulare, hipertensiunii și tulburări de conducere. În pofida acestor diferențe, testul de efort rămâne important la vârstnici. The Task Force crede că testul EKG de efort ar trebui să fie testul inițial în evaluarea pacienților vârstnici suspecți de boala coronariană doar dacă pacientul nu poate efectua exercițiul fizic, caz în care se va indica un test imagistic de stres. Este important să subliniem că pacienții vârstnici cu ischemie moderat severă la testele non-invazive ar trebui să aibă un acces similar la coronarografie ca și pacienții tineri. De notat că diagnosticarea arteriografică crește ușor riscul (în comparație cu pacienții tineri) la pacienții vârstnici cu evaluare electivă<sup>243</sup>. Oricum, vârsta peste 75 de ani este un important predictor pentru nefropatia de contrast<sup>655</sup>.

Tratamentul medicamentos este mai complex la vârstnici. Modificările biodisponibilității, eliminării și sensibilității conduc la concluzia că modificarea dozelor este esențială când se prescriu medicamente active cardiovascular la pacienții vârstnici<sup>656</sup>. Mai multe probleme care ar trebui luate în discuție la vârstnici includ riscul de interacțiuni medicamentoase, polipragmazia și probleme de compliantă. Totuși, la acești pacienți medicația antianginoasă este eficientă în reducerea simptomelor și statinele îmbunătățesc prognosticul<sup>438</sup>, ca și la pacienții tineri. Considerând atât simptomele cât și

prognosticul, vârstnicii au aceleași beneficii în urma tratamentului medicamentos, angioplastie și chirurgie de by-pass ca și pacienții tineri.<sup>657, 659</sup>

#### **14.4. Angina cronică refractară**

Medicamentele și procedurile de revascularizare, CABG și PCI pot controla boala ischemică la majoritatea pacienților. Rămâne o parte a pacienților cu angină pectorală, în pofida diferitelor forme de tratament convențional. Este o ironie că prelungirea vieții datorată îmbunătățirii îngrijirii cardiovasculare și a tratamentului este responsabilă de creșterea numărului de pacienți cu boală coronară ischemică în stadiu terminal. Problema anginei cronice refractare a fost preluată într-un articol din the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina, publicat în 2002.<sup>660</sup> Angina cronică refractară poate fi definită ca un diagnostic clinic bazat pe prezența simptomelor de angină stabilă, datorită ischemiei care nu poate fi controlată de combinația dintre terapie medicamentoasă, chirurgie de by-pass și intervenții percutanate. Cauzele non-cardiace ale durerii retrosternale ar trebui excluse și o consultație psihiatrică poate fi luată în considerare.

În acord cu datele din the Joint Study Group nu avem date exacte despre frecvența și apariția anginei refractare. Un studiu din Suedia al pacienților coronarografați datorită anginei pectorale stabile realizat între 1994 - 1995 a arătat că aproape 10% din pacienți au fost respinși sau nu au primit indicații de revascularizare în pofida simptomelor severe.<sup>661, 662</sup>

Cele mai frecvente motive pentru care revascularizarea nu a fost efectuată sunt:

1. anatomie nepretabilă
2. unul sau mai multe grafturi anterioare și/sau proceduri PTCA
3. lipsa existenței grafturilor
4. boli extracardiace care cresc morbiditatea și mortalitatea perioperatorie
5. vârsta avansată frecvent în combinație cu acești factori.

Angina cronică refractară necesită optimizarea tratamentului medical utilizând diferite medicamente în doza maximă tolerată. Această problemă este pe larg discutată în documentul original al studiului the Joint Study Group. În ultimii cinci ani noi modalități de explorare și noi concepte terapeutice sunt în curs de evaluare, deși nu toate au avut succes: tehnicile de neuromodulare (stimularea electrică nervoasă transcutanată și stimularea spinală), anestezia toracică epidurală, simpatectomia toracică endoscopică, inhibarea ganglionului stelat, revascularizare transmiodică sau cu laser, angiogeneza, contrapulsatie externă, transplant cardiac și medicamente care modulează metabolismul.

Stimularea electrică transcutanată și stimularea spinală sunt metode folosite în câteva centre pentru managementul anginei refractare cu efecte pozitive asupra simptomatologiei și a profilului efectelor secundare.<sup>663, 665</sup> Aceste tehnici au un efect analgezic favorabil, chiar și fără a aduce îmbunătățiri asupra ischemiei miocardice. O creștere semnificativă a toleranței la efort a fost observată. Numărul de rapoarte publicate și de pacienți înrolați în trialurile clinice este mic și efectele pe termen lung ale acestor tehnici este necunoscut.

Contrapulsatia externă este tehnica non-farmacologică interesantă care este larg investigată în SUA. Două registre multicentrice evaluează siguranța și eficiența contrapulsatiei externe.<sup>666, 668</sup> Tehnica este foarte bine tolerată când este folosită pe o perioadă de 35 de ore de contrapulsatie activă pe o perioadă de 4-7 săptămâni. Simptomele anginei au fost îmbunătățite la 75 - 80% din pacienți.

Revascularizarea transmiodică a fost comparată cu terapia medicamentoasă în mai multe studii. În unul din studii (275 pacienți cu angină clasa IV CCS), 76% din pacienți cu revascularizare transmiodică și-au îmbunătățit clasa funcțională cu două clase după un an de urmărire, în comparație cu 32% (P < 0,001) din pacienții care au fost tratați medicamentos.<sup>669</sup> Mortalitatea nu a diferit semnificativ între cele două grupuri. Alte studii nu au fost capabile să confirme acest beneficiu.<sup>670, 671</sup>

Un trial recent randomizat cu 298 pacienți a arătat că tratamentul percutanat cu laser nu aduce beneficii comparativ cu proceduri similare.<sup>672</sup> În plus măsurarea fluxului miocardic regional și a rezervei coronariene, nu a arătat o îmbunătățire a perfuziei folosind această procedură.<sup>673</sup> Studii internaționale și registre sunt necesare să clarifice epidemiologia acestei condiții și cercetări ulterioare sunt încurajate să definească rolul acestor tehnici alternative pentru controlul acestor pacienți.

#### **15. CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI**

1. Angina pectorală datorată aterosclerozei coronariene, este o boală frecventă și debilitantă. Deși compatibilă cu supraviețuirea există un risc crescut spre IM și/sau moarte cardiacă. Simptomele pot fi controlate cu ajutorul unui tratament corect condus, ceea ce îmbunătățește prognosticul substanțial.

2. 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 ar trebui să i se efectueze anamneză și, un examen fizic, o evaluarea a factorilor de risc și un traseu ECG de repaus.

3. 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.

4. Testul ECG de efort ar trebui interpretat în corelație cu răspunsul hemodinamic, manifestările clinice ale fiecărui pacient, 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.

**5.** Scintigrafia miocardică de perfuzie și ecocardiografia de stres au o valoare deosebită în evaluarea extensiei și localizarea ischemiei miocardice.

**6.** Ecocardiografia și alte explorări imagistice non-invazive precum RMN, sunt utile în evaluarea funcției ventriculare.

**7.** 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-positiv. Totuși aceste dificultăți nu ar trebui să îndeparteze investigațiile și tratamentul adecvat la femei, în special utilizarea investigațiilor non-invazive pentru stratificarea riscului și folosirea terapiei de prevenție secundară.

**8.** 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.

**9.** 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 este necesară. IEC sunt indicați la pacienții cu disfuncție ventriculară concomitentă, hipertensiune sau diabet și ar trebui luați în considerare și la pacienții cu alți factori de risc. Beta-blocantele ar trebui recomandate la toți pacienții post-IM și la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, în lipsa contraindicațiilor.

**10.** Tratamentul cu medicamente antianginoase ar trebui ajustat în funcție de fiecare pacient în parte și monitorizat individual. Doza unui medicament ar trebui optimizată înaintea adăugării unui al doilea și este indicată schimbarea combinației de medicamente înaintea unei tri-terapii.

**11.** Dacă nu este evaluat prognosticul, coronarografia ar trebui luată în considerare când simptomele nu sunt controlate satisfăcător prin mijloace medicale și pentru a pregăti revascularizarea.

**12.** 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.

**13.** 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 stenoza de left main, stenoză proximală de LAD și boală trivasculară, în special dacă funcția ventriculară stângă este afectată.

**14.** Există dovezi<sup>674, 675</sup> că rămân lipsuri chiar și 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. Pe mai departe, există o variabilitate îngrijătoare în modalitatea de prescriere a statinei 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.