

PATOGENIA ȘI EVOLUȚIA ATEROSCLEROZEI CORONARIENE. FACTORII NEATEROSCLEROTICI ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

prof. dr. Costin Carp

A. ATEROSCLEROZA	
CORONARIANĂ	96
IPOTEZELE SAU TEORIILE PRINCIPALE ÎN ATEROSCLEROZĂ.....	96
ATEROGENEZA CORONARIANĂ.....	97
ROLUL MONOCITELOR, LIMFOCITELOR, LEUCOCITELOR ȘI MACROFAGELOR ...	99
PLACHETELE ÎN ATEROGENEZĂ.....	100
LIPIDELE ÎN ATEROGENEZĂ	101
B. FACTORII NEATEROSCLEROTICI ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ.....	101
FACTORI ȘI CAUZE FUNCȚIONALE	102
EMBOLIILE CORONARIENE.....	103
DISECTII ALE ARTERELOR	
CORONARE	104
LEZIUNI CORONARE PRIN TRAUMATISME ȘI PLĂGI	105
COMPRESII EXTERNE	105
ANOMALII CONGENITALE	
ALE CORONARELOR	105
BOLI DE COLAGEN	106
ARTERITE SAU VASCULITE	106
INFECȚII	108
FACTORII TROMBOGENICI	108
BOLI METABOLICE	108
TRANSPLANTUL CARDIAC.....	108
CREȘTEREA CERERII DE O ₂ SAU APORTUL SCĂZUT DE O ₂	109

A. Ateroscleroza coronariană

Peretele arterial are trei straturi: intima, media și adventicea. Intima – zona principală interesată în ateroscleroză – cuprinde endoteliul spre lumen, un strat fin de colagen și elastină și o lamină elastică.

În ateroscleroză, intima se îngroașă focal excentric sau difuz circumferențial, sub influența a numeroși factori: stres mecanic, stres de forfecare, hiperlipidemie, hipertensiune etc.

Media este modificată în ateroscleroză. În această zonă, calcificarea apare ca un proces activ, în variate grade. La acest nivel există celule

similare cu astroblaștii, ce produc hidroxiapatite, la care se asociază oxidarea lipidelor și apariția calcificării vasculare.

Ipotezele sau teoriile principale în ateroscleroză

Fiecare ipoteză are la bază elemente patogenezice importante ale aterosclerozei. Luată în parte, ele nu explică ansamblul proceselor inițiale și evolutive ale acestei afecțiuni.

Teoria principală actuală este cea a răspunsului la leziuni ale endoteliului în etapa inițială (1,2).

La început, Virchow a considerat ateroscleroza ca o formă de afectare a peretelui arterial, unde se produce un răspuns inflamator ce evoluează ca o leziune degenerativă. Această teorie a fost consolidată de Anitschkov, Duguid, French, Buja și Glomset (3,4,5,6).

Ipoteza inițială a lui Von Rokitanski (12), a în crustării de fibrină și trombi ce se încarcă ulterior cu lipide, este puțin acceptată. Fenomenul trombozei face parte din patogenia aterosclerozei ca element asociat și ca factor esențial în apariția evenimentelor coronariene.

O ipoteză recentă este aceea a răspunsului autoimun la agenții infecțioși, care sunt numeroși: *Chlamidia pneumoniae*, *helicobacter pilori*, virusul herpetic etc.

Fenomenul autoimun apare mai clar și mai accelerat în cordul transplantat și angioplastia coronariană. Caracteristicile histologice sunt: infiltrația cu monocite, limfocite T, complexe de imunoglobuline-complement și acumularea de lipide. Procesul inflamator inițial este determinat de: factorul infecțios, citokine, lipoproteine oxidate prin lisofosfatidilcholine și proteina la șoc caloric („heat shock protein“) – hsp 60, hsp 60/65. La factorii de risc se mai adaugă: interleukine (IL-1, IL-10, IL-12), imunoglobuline, molecule de adeziune (ICAM-1, VCAM-1), IFN, TGF-B, TNF-alfa etc.

În transplantul de cord, vasculopatia imună duce la o creștere de 5 ori a infarctului obișnuit,

fără durere, a insuficienței cardiace și a morții subite. Leziunile coronariene au unele particularități – sunt mai difuze, distale, concentrice și cu proliferare miointimală.

Relația dintre infecție și aterogeneza coronariană este complexă; principalii participanți sunt prezentați în schema lui Danesh (modificată) din figura 1. Răspunsul imun celular este de tip întârziat.

Ipoteza metabolică lipidică este privită ca o componentă a factorilor participanți la ateroscleroză și la ruptura plăcii.

Ipoteza monoclonală a celulelor musculare netede (Benditt și Benditt 1973, Murry 1997) (6) impune o nouă idee, și anume: există o expresie a mai multor clone de celule ale plăcii aterosclerotice preexistente.

Aterogeneza coronariană

La apariția aterogenezei participă: endoteliul, monocitele, macrofagele, leucocitele, plachetele, dislipidemiile, oxidarea lipidelor, proliferarea celulelor musculare netede (7).

Endoteliul normal este semipermeabil, cu funcții de transcitoză, endocrine, autocrine și paracrine (8).

Fiziologic, determină vasodilatație, fibrinoliză, antitromboză și asigură protecție față de adeziunea monocitelor și plachetelor.

Endoteliul, prin mecanisme de activare genetică, secretă: mediatori, citokine, factori de creștere, endotelină și agenți vasodilatatori (EDRF, O-N).

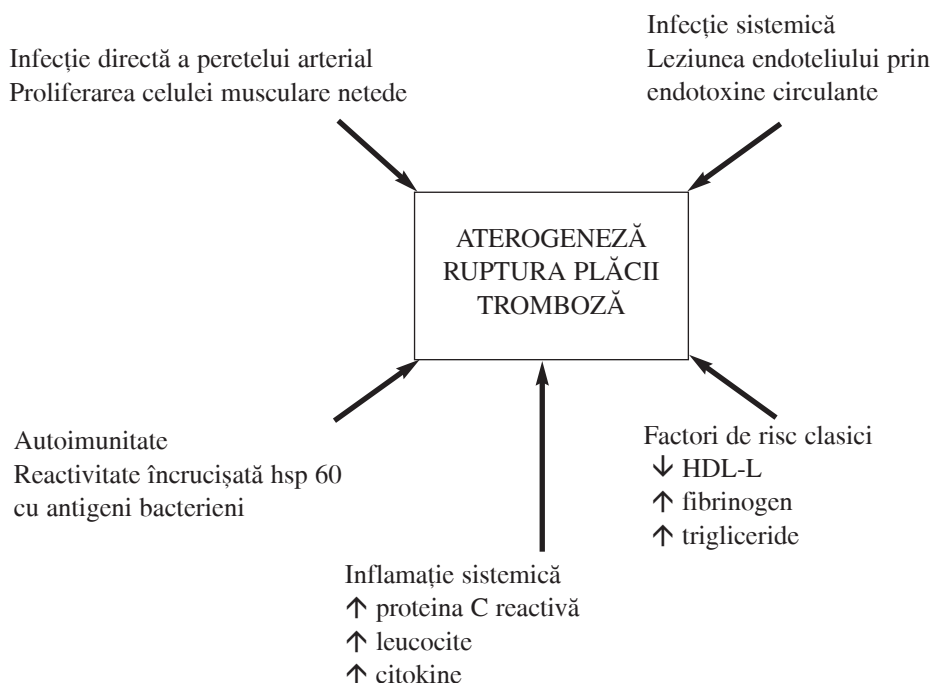


Figura 1. Relația dintre infecție și aterogeneza coronariană (schema lui Danesh, modificată).

Factorii care produc disfuncția și leziunea endoteliului

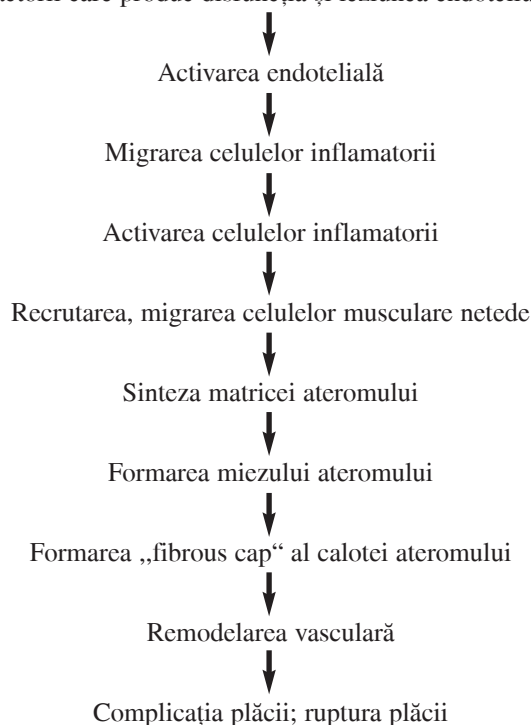


Figura 2. Patogenia aterosclerozei.

Factorii genetici acționează la apariția aterosclerozei, la evoluția leziunilor, la complicația plăcii, la rupțură, la vindecarea rupturii și remodelare, la expresia clinică a ischemiei prin dezvoltarea circulației colaterale și la mecanismele de adaptare la ischemie.

Sucesiunea și intricarea proceselor în aterogenează sunt complexe. Un model simplificat este prezentat în figura 2.

Disfuncția și leziunea endotelială sunt induse de creșterea colesterolului total, de LDL-C, de factori imunologici, radicali de superoxizi, amine vasoactive etc. Există și alți factori asociați (tabelul I).

Radicalii de superoxizi și LDL oxidate inhibă activitatea oxidului nitric și creșterea de lisolecitin, cu apariția vasoconstricției și a disfuncției endoteliului.

Localizarea leziunilor inițiale este determinată de factori locali, de stresul de presiune și forfecarea ce modifică celulele musculare netede. Cudarea, dilatarea sau îngustarea coronarelor duce la o variabilitate a fluxului și a presiunii în anumite zone de curbură, bifurcare sau în cele colaterale.

Factorii sistemici și locali stimulează producerea de către endoteliu a unor factori de adeziune, selectinele E, L și P, care fac ca monocitele și limfocitele T să adere la endoteliu. Alte molecule de adeziune, VCAM-1 și ICAM-1 (produse de

endoteliu), favorizează aderența leucocitelor la endoteliu și migrarea acestora în zona subendotelială.

Transmigrarea leucocitelor prin endoteliu este realizată prin moleculele de adeziune pericelulare Pe-CAM și factori chemotactici. Aceștia și alții de tipul MCP-1 permit transmigrarea monocitelor.

Tabelul I

Factori asociați cu disfuncția și leziunea endoteliale

- | |
|---------------------------------|
| Particule de LDL-C oxidate |
| Hipercolesterolemie |
| Dislipidemie genetică |
| Fumatul |
| Hipertensiune arterială |
| Alimentație cu exces de grăsimi |
| Infecții și complexe imune |
| Amine vasoactive |
| Obezitate |
| Rezistență la insulină |
| Vârstă avansată |
| Sexul masculin |

Răspunsul inițial al endoteliului la leziune îl reprezintă adeziunea leucocitelor și monocitelor care, prin acțiunea moleculelor de adeziune și a factorilor chemotactici, determină transmigrarea leucocitelor și monocitelor.

Prin endoteliul cu leziune se realizează o interacțiune între plachetele ce aderă la perete și zona subendotelială, unde se acumulează leucocitele și monocitele care devin macrofage. În această zonă începe hiperplazia și multiplicarea celulelor musculare netede, a canalelor microvasculare, ca și a matricei conjunctive sub acțiunea factorilor de creștere (PDGF), a celui de creștere endotelial vascular (VEGF) și a VGF, generați de endoteliu și plachete.

Rolul monocitelor, limfocitelor, leucocitelor și macrofagelor în aterogeneză

Limfocitele-T, din punct de vedere fiziologic, joacă un rol esențial în apărarea organismului. Limfocitele cu antigene CD₄ și CD₈ au rol în aterogeneză și prezintă receptori IL-2 și HDL-DR. Participă la răspunsul imun și la procesul autoimun. Prin acțiunea moleculelor de adeziune, aderă la endoteliu și, prin transcitoză, trec prin endoteliu în spațiul subendotelial, unde realizează interacțiuni cu macrofagele.

Virusurile LDL-C oxidate, LDL și proteina de șoc la cald activează limfocitele T.

Rolul limfocitelor T în aterogeneză și progresul leziunilor este insuficient cunoscut.

Monocitele

Activarea endoteliului are loc în condițiile disfuncției acestuia, cu creșterea permeabilității, a mediatorilor inflamației și a moleculelor de adeziune.

Creșterea LDL duce la recrutarea monocitelor, iar moleculele de adeziune – la adeziune și transcitoză în zona subendotelială.

Monocitele activate se transformă la nivelul intimei în macrofage, iar acestea, la rândul lor, în celule spumoase, componente ale dungilor de grăsime – leziune inițială a aterosclerozei. Monocitele secretă enzime hidrolitice, citokine (TNF-alfa), factori de creștere și substanțe procoagulante.

Monocitele, prin transformare în macrofage, dar și direct, au rol în procesele inițiale ale aterogenezei, în stadiul proliferativ, în remodelarea plăcii și duc la instabilitatea acesteia.

Macrofagele

Monocitele migrează în spațiul subendotelial se transformă în macrofage, iar acestea, devenite celule spumoase, se vor multiplica, unele dintre ele suferind un proces de apoptoză.

Macrofagele au rol măturător pentru LDL-oxidate și de producere a 6 factori de creștere (PDGF, IL-1, TGF, EGF, FGF-beta, M-CSF), a citokinelor (TNF-alfa), a enzimelor proteolitice și a metaloproteinazelor. Se produc și agenți chemoatractanți (CGM-CSF, VEGF, M-CSF, MCF-1, PDGF).

Macrofagele și celulele musculare netede constituie principalele componente ale dungilor de grăsime și ale plăcilor fibroase – leziunile aterosclerotice inițiale. Prin factorii de creștere, se determină migrarea și multiplicarea celulelor musculare și proliferarea endoteliului. Macrofagele, prin enzimele proteolitice și prin metaloproteinaze, destabilizează și duc la ruperea plăcii de aterom prin degradarea fibrinei, a colagenului și a fibrelor elastice.

Macrofagele realizează interrelații cu plachetele și participă la evoluția și complicațiile plăcii.

Leucocitele

Sub acțiunea moleculelor de adeziune (P-CAM), leucocitele aderă la endoteliu, transmigrează în zona subendoteliului și participă la apariția dungilor de grăsime și a primei leziuni aterosclerotice, care este generată de cea endotelială, de macrofage, de migrarea și multiplicarea celulelor musculare și de lipoproteine.

Inhibitori ai adeziunii leucocitelor la endoteliu sunt glucocorticoizii IL-4 și IL-3.

Proliferarea celulelor musculare netede (CMN)

CMN își au originea în media arterei, migrează în intimă și au un rol esențial în apariția leziunilor aterosclerozei avansate. CMN reprezintă o celulă mezenchimală cu potențial de diversificare, evoluând spre o celulă spumoasă cu conținut crescut de lipide. CMN are două subclase de fenotipuri, unul contractil și celălalt secretor, cu rol în sinteza de proteine, de colagen, de fibre elastice și proteoglicani.

În cazul aterogenezei, CMN prezintă fenomenele de migrare, de proliferare și de sinteză de proteine pentru matricea conjunctivă a plăcii de aterom.

Aceste efecte sunt determinate de agenți produși de celulele endoteliale, de limfocitele T, de plachete și de macrofage.

Trebuie notat că CMN secretă substanțe (PDGF-AA) care acționează asupra acestora.

Relațiile CMN cu celulele participante, precum și agenții și substanțele pe care aceste celule le produc sunt prezentate în figura 3.

Proliferarea CMN are un grad de variabilitate și se măsoară printr-un index proliferativ (0-1%).

După Benditt, expansiunea clonală își are originea într-un număr redus de celule sau chiar într-una singură.

Această proliferare este rezultatul unor factori de creștere și nu numai al acestora, prin receptori ai CMN pentru PDGF, b FGF, a FGF, IGF-1, EGF.

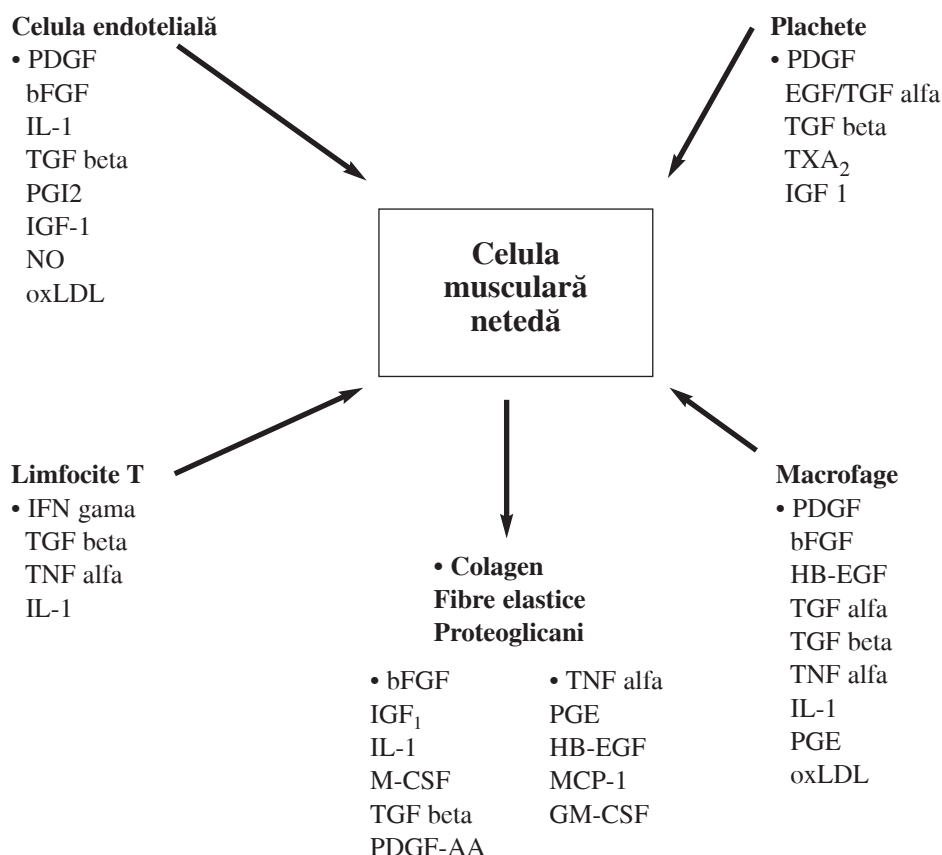


Figura 3. Relațiile dintre celula musculară netedă, celula endotelială, plachete, limfocite T și macrofage, în aterogeneză.

Tabelul II

Implicarea plachetelor în dezvoltarea plăcii aterosclerotice (după Prentice)

- Tromboza murală, încorporarea trombusului în placă
- Detectarea fibrinei și a produșilor plachetari în plăci
- Hemoragie în plăci
- Studii experimentale la animale
- Rolul factorului de creștere derivat din plachete la proliferarea CMN
- Eficacitatea agenților antiplachetari

Un element specific al CMN este capacitatea de transformare prin acțiunea reacției în lanț a polimerazei („Polymerase chain reaction“). În etapele avansate ale aterosclerozei, evoluția CMN poate fi spre necroză sau apoptoză.

LDL oxidate au rolul de reducere a expansiunii CMN și de favorizare a apoptozei. Receptorii pentru TGF-beta ai CMN au rol în inhibarea proliferării. Acești factori intervin în apariția rup-turii plăcii de aterom (8,9).

Plachetele

Au rol în aterogeneză, în evoluția și complicațiile acesteia, în special în apariția trombozei și a sindroamelor coronariene acute (10).

Participarea plachetelor este demonstrată prin numeroase date, unele fiind evidențiate în tabelul II.

Plachetele, sub influența factorilor de risc – catecholamine, fumat, stres, creștere a Lp (a) –, sunt activate și secretă din granulele alfa patru factori de creștere, PDGF, FGF, EGF, TGF alfa și TGF beta, citokine, ADP, ATP, serotonină, beta-trombomodulin, factorul IV plachetar etc.

Plachetele participă la variatele faze ale aterogenezei – faza inițială, evoluția și complicațiile trombotice.

În faza inițială, la tipurile I și II de leziune, plachetele împreună cu celulele endoteliale și macrofagele eliberează factori de creștere: factorul de creștere derivat din plachete (PDGF),

factorul de creștere de bază al fibroblastului BFGF și factorul de creștere de transformare beta (TGF-beta). Aceștia duc la migrarea din tunica medie și la proliferarea CMN. În zonele denudate ale endoteliului se depozitează plachete și se formează microtrombi, care se încorporează în plăcile aterosclerotice.

Rolul plachetelor în progresul leziunii aterosclerotice este major. Fisurarea și ulcerarea plăcii sunt însoțite de trombi murali locali, care se organizează și se includ în placa aterosclerotică. Aceste momente caracterizează leziunile de tipurile IV, Va, Vb și Vc.

Procesul trombotic inițiat de plachete, la care participă factorul von Willebrand, duce la aderență și la agregare plachetară urmate de tromboză, ce generează progresia și complicațiile aterosclerozei.

Ruptura plăcii aterosclerotice, fenomen complex, favorizează apariția trombozei locale care este în relație cu gradul ulcerăției, al stenozei și cu proprietățile fizico-chimice ale miezului plăcii („core“). Mici tromboze cu plachete pot apărea și în zone cu disfuncție a endoteliului, favorizate de colagenul fibrilar din placă, de gradul și de geometria stenozei. În cazul fisurării plăcii, conținutul de factor tisular al miezului, structura și cantitatea lipidelor au un mare rol în activarea plachetelor și apariția trombozei. Activarea plachetelor poate avea loc printr-un efect de feedback al activității procoagulante; de aceea, aspirina asociată cu ticlopidina sau clopidogrelul are un efect antiplachetar mai eficient (11).

La procesul de aderență și de agregare plachetară la nivelul leziunii endoteliului, participă: colagenul și trombina locală, selectina P și ADP generată de plachete și monocite, activarea receptorilor GP IIb/IIIa de la nivelul membranei plachetelor, în prezența factorului von Willebrand și a fibrinogenului.

Creșterea fibrinogenului și a FvW duce la mărirea riscului de infarct miocardic și ictus la cei cu plăci aterosclerotice (12).

Pasivitatea peretelui arterial coronar la tromboză reprezintă un fenomen nou, dependent de timp, astfel că acesta nu este reactiv la influența activării plachetare. Consecințele sunt scăderea trombogenității la nivelul leziunii arteriale ușoare; inducerea pasivității peretelui arterial în urma scăderii accesibilității receptorilor GP IIb/IIIa liberi la suprafața plachetelor, prin saturarea cu fibrinogen la zona abluminală a endoteliului.

Lipidele în aterogeneza

Lipoproteinele constituie sursa colesterolului care intră în peretele arterial cu scop nutritiv. LDL intră în celulele peretelui prin receptori

LDL (Apo B/E). Reducerea receptorilor LDL duce la o acumulare de colesterol în celule. Concentrația crescută în plasmă de LDL, VLDL și IDL generează creșterea fluxului acestor lipoproteine în peretele arterial, cu o retenție selectivă a lor. Acest fenomen este pronunțat în ateroscleroză.

În cazul leziunii endoteliului are loc transcitoza monocitelor în spațiul subendotelial, cu transformarea în macrofage și migrarea celulelor musculare netede din medie în intimă, ca și creșterea matricei conjunctive extracelulare. LDL și alte lipoproteine se acumulează în macrofage, CMN și matrice, prin procese de internalizare celulară, cu esterificare și oxidare a LDL. Apar celulele spumoase, care se pot necroza, formând miezul plăcilor aterosclerotice. Particulele de LDL oxidate generează un fenomen acut – necroza macrofagelor și a CMN – și unul cronic, de apoptoză. LDL oxidate, prin metaloproteinaze și alte enzime, induc o degradare a matricei conjunctive, cu favorizarea rupturii plăcii.

Lipoproteinele, prin receptorii pe macrofage, le stimulează să producă citokine și factori de creștere, cu accentuarea aterogenezei. LDL oxidate au rol în fagocitoză și în formarea de complexe cu proteoglicani, de complexe imune, precum și în degradarea matricei prin enzime hidrolitice și metaloproteinaze.

Oxidarea LDL este mai redusă la monocite și mai pronunțată la apariția macrofagelor.

LDL oxidate au rol în transcitoză și în modificarea monocitelor spre macrofage, ca și în evoluția acestora, prezentată mai sus.

Macrofagele stimulează continuu peroxidarea LDL, cu modificarea apo B-100, cu o pierdere a capacității de recunoaștere a receptorilor LDL și cu reducerea capacității de măturare a macrofagelor cu număr mare de lipide. LDL oxidate pătrunse în macrofage și CMN au efecte citotoxice și de eliberare a enzimelor lisomale, cu distrugerii celulare, cu apariția ulcerățiilor la plăci, a trombozelor și a fenomenelor imun reactive, și de vasoconstricție, prin inactivarea oxidului nitric.

B. Factorii neaterosclerotici în cardiopatia ischemică

Ateroscleroza coronariană este cauza cardiopatiei ischemice în peste 95% dintre cazuri. Restul de 5% este generat de factori și boli fără substrat aterosclerotic. Există și cazuri, mai ales

la persoanele în vârstă, la care se poate asocia ateroscleroza cu alți factori – de exemplu, cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică degenerativă, boli valvulare reumatismale, punți musculare și altele.

Am grupat factorii neaterosclerotici în: 1) cauze și afecțiuni funcționale ale coronarelor; 2) embolii coronariene; 3) disecții și aneurisme ale coronarelor; 4) traumatisme și plăgi; 5) compresii externe; 6) anomalii congenitale; 7) boli de collagen; 8) arterite, vasculite; 9) infecții; 10) factori trombogenici; 11) boli metabolice; 12) transplantul de cord; 13) creșterea cererii de O₂ a miocardului și scăderea aportului de O₂; 14) cauze diverse (tabelul III).

Fiziopatologic, acești numeroși factori induc ischemie miocardică acută sau cronică, prin variate mecanisme:

1. spasme, variații de tonus, compresii variabile;
2. ocluzii și stenoze prin leziuni coronare, embolii, plăgi, arterite, tromboze, transplant, boli de collagen;
3. anomalii congenitale ale coronarelor;
4. creșterea cererii de O₂ miocardic;
5. scăderea aportului de O₂ – anemii, hipotensiune, șoc, intoxicații și gaze;
6. modificări circulatorii complexe în bolile metabolice.

Dintre mecanismele de mai sus, cel mai des întâlnit factor este spasmul coronarian, care poate apărea la peste 60% dintre bolnavii cu coronare normale sau aproape normale.

De amintit că spasmul coronarian este un fenomen frecvent în ateroscleroza coronariană dureroasă și nedureroasă.

Factori și cauze funcționale

Spasmul coronarian apare cel mai adesea la bolnavii cu angină la *stres a frigore*, în varianta anginei și în angina Prinzmetal.

În angina instabilă și la debutul infarctului miocardic, este deseori prezent spasmul coronarian.

Moartea subită apărută la emoții puternice este deseori cauzată de spasmul coronarian, care induce aritmii ventriculare fatale. În controalele anatomice, lumenul coronar este normal; uneori sunt descrise creste endoluminale circulare cu benzi musculare, care explică spasmul coronarian în aceste zone (Velican). Adesea sunt notate leziuni ateromatoase, variate ca dimensiuni, care constituie locul apariției spasmului. Leziunile excentrice se asociază mai frecvent cu spasmul coronarian. Date despre Sindromul X coronarian și angina Prinzmetal apar în capitolul despre formele de angină pectorală.

Tabelul III

Factori și cauze neaterosclerotice ale cardiopatiei ischemice

<p>1. <i>Factori și cauze funcționale</i> Spasm Sindromul Prinzmetal Sindromul X coronarian Ergonovin Cocaină</p> <p>2. <i>Embolii coronariene</i></p> <p>3. <i>Disecții și aneurisme coronariene</i></p> <p>4. <i>Traumatisme, plăgi</i></p> <p>5. <i>Compresii externe</i> Aneurism aortic, tumori</p> <p>6. <i>Anomalii congenitale</i> Artere coronare, punți</p> <p>7. <i>Boli de collagen</i> PCE, LED, sclerodermie</p> <p>8. <i>Arterite, vasculite</i> Poliarterita nodoasă Boala Takayasu Boala Kawasaki Boala Horton Boala Burger</p> <p>9. <i>Infecții</i> Lues, endocardită, salmonela</p> <p>10. <i>Factori trombogenici</i> Sindromul antifosfolipidic Policitemie Stări de hipercoagulare</p>	<p>11. <i>Boli metabolice</i> Mucopolizaharidoze (Hurler) Amiloid Hemocromatoză Homocistinurie Boala Fabri Diabetul zaharat</p> <p>12. <i>Transplant cardiac și alți factori de hiperplazie fibroasă și musculară a intimei</i></p> <p>13. <i>Creșterea cererii de O₂ miocardic sau aportul scăzut de O₂</i> Hipertensiune cu HVS Stenoză aortică Cardiomiopatie hipertrofică Hipertiroidism Anemii Hipotensiune șocul cardiogen Insuficiență cardiacă</p> <p>14. <i>Cauze diverse</i> Efort intens Sarcină Altitudine Intoxicații</p>
---	--

Factorii care induc spasmul sunt: serotonina, tromboxanul A₂, ADP, PDGF și endotelina.

Cocaina, administrată ca stupefiant prin inhalare (fumat), acționează în 3-5 secunde și are o durată de 5-15 minute; administrată intranasal, acționează în 1-5 minute, cu o durată de 60 de minute, iar în calea parenterală acțiunea începe în 10-60 de secunde, cu o durată de 20-60 de minute.

Efectele sunt: creșterea cererii de oxigen, prin accelerarea ritmului și a tensiunii arteriale, vasoconstricția coronariană și, în unele cazuri, tromboza coronariană.

Spasmul coronarian are loc la nivelul arterelor coronare epicardice, prin stimularea alfaadrenergică. La repetarea dozelor, spasmul coronarian crește, prin ridicarea nivelului în sânge, dar și prin metabolizarea cocainei care se acumulează. Spasmul coronarian poate induce angină, infarct miocardic și aritmii grave.

La apariția spasmului participă creșterea noradrenalinei din nervii terminali și a catecholaminelor din medulosuprarenală.

Reluarea noradrenalinei și a dopaminei la zona presinaptică este blocată, cu creșterea nivelului catecholaminelor.

Ergonovina induce spasm coronarian, prin stimularea receptorilor alfaadrenergici și a celor serotoninergici, atunci când este administrată parenteral.

Ergonovina se folosește rar în scop terapeutic și mai mult în testul cu ergonovină – pentru demonstrarea spasmului coronarian spontan care induce supradenivelarea segmentului ST. Dozele administrate sunt cuprinse între 0,3 și 1 mg, i.v. sau intraarterial.

Alte condiții în care s-a observat spasmul coronarian

Administrarea bromcriptinei postpartum induce spasm coronarian, hipertensiune și, mai rar, infarct miocardic.

În anestezia generală, ca și în stările alergice, s-au observat fenomene de spasm coronarian.

În timpul coronarografiei se produc frecvent spasme coronariene, ca și la angioplastii sau aplicarea stenturilor coronariene. Aceste spasme sunt înlăturate prin administrarea de nitroglicerină. Iritarea endoteliului este o cauză principală a acestor fenomene spastice.

Emboliile coronariene

Emboliile coronariene sunt relativ rare și adesea nediate diagnosticate sau confundate cu alte cauze ori etiologii.

În tabelul IV sunt prezentați factori și cauze ale emboliilor coronariene.

Fenomenele clinice și hemodinamice sunt determinate de natura embolusului, de localizarea la artera coronară, de asocierea trombozei, de starea vaselor coronare, de ateroscleroza și stenoza prezente, precum și de gradul circulației colaterale. Afecțiunea cardiovasculară prezentă generează fenomene clinice, care deseori le maschează pe cele generate de embolia coronariană.

Embolia coronariană poate genera: infarct miocardic acut, angină instabilă, angină, aritmii ventriculare, moarte subită și variate grade de insuficiență cardiacă sau edem pulmonar.

Tulburările hemodinamice depind de întinderea ischemiei și a necrozei miocardului și de afecțiunea cardiacă asociată.

Tabelul IV

Cauzele emboliilor coronariene

1. Vegetații Endocardita infecțioasă Endocardita la proteze Endocardita marantică	4. Fragmente de calcar Stenoza aortică Stenoza mitrală Anevrism al VS Calcificarea AS
2. Trombi Atriul stâng la: Fibrilație atrială Stenoza mitrală Anevrismului septal interatrial Ventriculul stâng la: Anevrism al VS Infarct miocardic acut Cardiomiopatie Fibroclastoza endocardică Artera coronară	5. Fragmente placă aterom Colesterol Trombi Calcar
3. Fragmente de tumori Mixom AS	6. Corpi străini Fragmente de proteze Fragmente de catetere Fragmente de stent Alice, gloanțe Ace
	7. Embolii paradoxale DSA, patent foramen ovale Embolus din VD, AD, circulație venoasă

Diagnosticul se bazează pe contextul clinic, (de exemplu, endocardita infecțioasă), pe modificările ECG și dinamica acestora, pe datele ecocardiografice, coronarografice și radiologice. Scintigrama miocardică poate fi utilă. În unele cazuri, diagnosticul este necroptic.

Tratamentul se realizează în raport cu natura trombusului, cu etiologia, afecțiunea asociată și manifestările provocate de embolie. Se aplică tratamente litice, antitrombotice, antiplachetare. În anumite cazuri, poate fi aplicată angioplastia.

Corpii străini intracoronari pot fi extrași cu sonde speciale. Se pot realiza intervenții chirurgicale pe cazuri selectate, mai ales când pot fi înlăturate și cauzele: endocardite, malformații, proteze, aneurisme.

Disecții ale arterelor coronare

Disecția constă într-o separare a intimei de media arterei. Aceasta poate fi spontană sau indusă de un procedeu de explorare, cum este coronarografia, sau terapeutic – prin angioplastie, stent sau bypass coronarian. Disecția poate fi primară – care apare spontan sau printr-un procedeu local, cum s-a spus anterior.

Cauzele și factorii care induc disecție sunt prezentați în tabelul V.

Disecția spontană apare secundar în disecția rădăcinii aortei, mai frecvent la coronara dreaptă.

În ateroscleroza coronariană în fază avansată, disecția poate apărea secundar unei hemoragii sau unui hematom intimal. S-a analizat disecția de coronare la ruperea în lumen a unui aneurism coronar, la un proces de medionecroză a mediei, la un proces perivascular eozinofilic, la un spasm coronar prelungit, la o hiperplazie fibromusculară sau arterită coronară de diferite cauze.

Disecția coronariană apare la ambele sexe, mai frecvent la coronara dreaptă la bărbați și la cea stângă la femei.

O atenție specială s-a acordat disecției coronariene peri- și postpartum, care trebuie luată în considerare.

Disecția coronariană survine și în cursul traumatismelor închise și al celor penetrante.

Frecvent, disecțiile coronare apar în timpul intervențiilor terapeutice – de tipul angioplastiei, aterectomiei, laserului, rotablației – și la aplicarea stenturilor.

În angioplastie, disecțiile pot fi mici, parțiale, considerate terapeutice. Disecțiile constituie complicații atunci când depășesc 50% în plan transversal și 1 cm în plan longitudinal.

Ca extindere, acestea pot fi antegrade și retrograde.

Invaginarea intimei poate bloca fluxul sanguin, cu riscul apariției infarctului miocardic.

Riscul de disecție la angioplastie este curent la stenozele difuze, strânse, excentrice, tortuoase sau hiperdilate.

Tratamentul în cazul apariției disecției constă în repetarea inflației cu baloane mai largi și cu o durată mai prelungită. La riscul și la apariția trombozei locale, se aplică local agenți litici, antitrombotici și, la nevoie, bypass-ul coronarian. Aplicarea de stent la disecție sau recurgerea la acesta ca primă intenție a redus numărul disecțiilor. Tratamentul prin asocierea aspirinei cu ticlopidină a redus riscul trombozelor postangioplastie. Introducerea inhibitorilor de GP IIb/IIIa a constituit un progres în acest domeniu.

Diagnosticul disecției se realizează prin coronarografie și ECO transesofagian (68-100%). Pacienții cu disecție de coronară necesită un control repetat – clinic, ECG, CK, ECO și, la nevoie, coronarografic, pentru decizii terapeutice.

Tabelul V

Cauze ale disecției arterei coronare (după Waller)

I. Disecție spontană
a. Post- sau peripartum
b. Cu sau fără eozinofilie
c. Idiopatică
d. Hipertensiune sistemică
e. Spasm coronarian
f. Disecția rădăcinii aortice (hipertensiune, degenerarea mediei)
g. Arterită
h. Hiperplazie fibromusculară
II. Disecție traumatică
a. Peri- și postpartum
b. Traumatism toracic (penetrant, nepenetrant)
c. Coronarografie coronariană
d. Intervenții coronariene (angioplastie, aterectomie, laser, stenting, rotablație)
e. Intervenție cardiacă (bypass coronarian, canulare ostială coronară, endarterectomie)
f. Disecția rădăcinii aortei (chirurgie: nepenetrantă, penetrantă)

Leziuni coronare prin traumatisme și plăgi

Traumatismele nepenetrante cardiace pot afecta arterele coronare prin dilacerare cu sau fără infarct miocardic, prin tromboză secundară cu sau fără infarct miocardic și, mai rar, fistulă arteriovenoasă coronariană.

Există leziuni coronariene prin plăgi cu arme albe și de foc, ca și în alte zone cardiace și toracice.

Leziunile coronariene pot apărea în aplicarea tehnicilor de revascularizație-angioplastie, stenturi, rotablație, laser și în chirurgia de tip bypass.

În aceste condiții, pot interveni: hemopericardul, trombozele coronariene, infarctele miocardice, aritmiile și moartea subită.

Fiecare caz va fi analizat individual, în vederea stabilirii terapiei.

Compresii externe

Compresia externă a coronarelor poate apărea la aneurismul sinusului Valsalva, la disecția rădăcinii aortei și în neoplasme ale cordului, pericardului, ganglionilor și pulmonilor.

Diagnosticul se realizează prin date clinice, Rx., ECG, ECO, CAT, RMN, cardioangiografie și coronarografie.

Tratamentul va avea în vedere cauza și, la nevoie, va fi chirurgical.

Anomalii congenitale ale coronarelor

Aceste anomalii sunt relativ frecvente, de 1-2%, având o semnificație clinică variabilă.

Principalele anomalii sunt prezentate în tabelul VI.

Tabelul VI

Anomalii ale arterelor coronare

Arteră coronară unică:
origine sinus Valsalva drept
origine sinus Valsalva stâng
origine sinus Valsalva posterior
Originea ambelor coronare:
sinus Valsalva drept
sinus Valsalva stâng
Originea arterei coronare din artera pulmonară:
AC dreaptă din AP
AC stângă din AP
Atrezie sau hipoplazie a arterelor coronare:
coronara dreaptă
coronara stângă
Fistulă a arterei coronare
Punți miocardice

Originea coronară unică sau o singură arteră coronară

Este o anomalie rară, izolată sau asociată cu alte anomalii. Evoluția, în unele cazuri, duce la creșterea ischemiilor miocardice și uneori, la infarctele miocardice.

Originea ambelor artere din sinusul Valsalva drept sau stâng

Această origine duce la o trecere a unei artere posterior aortei, între aortă și artera pulmonară, sau anterior arterei pulmonare.

În cazurile în care artera coronară dreaptă sau stângă trece între aortă și artera pulmonară, apar mai frecvent angina pectorală, infarctul miocardic și moartea subită.

Mecanismul posibil este compresia arterei între aortă și artera pulmonară sau o urgență a arterei într-un unghi ascuțit, care reduce fluxul sangvin. Cea de-a doua situație se întâlnește cel mai des.

Originea arterei coronare stângi din artera pulmonară

Această anomalie a fost numită sindromul Bland-White-Garland.

Manifestările clinice variază mult; deseori debutează în primele luni de viață.

Unii copii au paloare, dispnee, transpirații și fenomene de insuficiență cardiacă, iar alții prezintă dureri, țipete, palpitații; un număr redus decedează subit. La examenul clinic se notează o pulsilitate anormală spre apex, un suflu continuu parasternal stâng din cauza circulației colaterale și un suflu de regurgitație mitrală.

Examenul Rx al cordului indică o lărgire a VS și a atriului stâng, stază pulmonară și, uneori, o atelectazie a lobului stâng inferior.

Examenul ECG este esențial pentru diagnostic, indicând un aspect de infarct miocardic anterolateral. Examenul ecocardiografic evidențiază VS dilatat și hipochinetic sau dischinetic în zona anterolaterală. Scintigrama miocardică indică o zonă necrozată sau ischemică.

În artera coronară stângă, fluxul este inversat spre artera pulmonară, unde își are originea. La coronarografie, se demonstrează originea anormală a arterei coronare stângi, o creștere a presiunii O₂ în artera pulmonară, o inversare a fluxului în coronara stângă și o creștere a presiunii în AP.

Tratamentul actual constă în reimplantarea coronarei stângi în aortă. Deseori după operație dispare imaginea de infarct sau ischemie.

Fistula arteriovenoasă coronară

Reprezintă o comunicare între o arteră coronară și o cameră ventriculară sau sinusul coronar. La jumătate dintre cazuri, există o comunicare

Sunt frecvente fistulele dintre aortă și ramurile arterelor pulmonare.

Majoritatea bolnavilor nu prezintă simptome.

La auscultație, se percepe un suflu continuu în regiunea sternală și în cea parasternală stângă.

Sunt utile examenul ECG și cel ecocardiografic.

Examenul coronarografic sau cel angiografic precizează cu exactitate sediul fistulei. Au fost observate complicații: endocardite infecțioase, ischemie miocardică, tromboză, aritmii.

Tratamentul poate fi realizat prin embolizări sau cu „coil“ Gianturco și chirurgical, cu închiderea, deschiderea fistulelor și suturi la suprafață, de-a lungul fistulei, sau cu închiderea originii fistulelor prin bypass cardiopulmonar și oprirea cordului.

Punți musculare (artere coronare tunelizate)

În cursul lor, arterele coronare epicardice pot pătrunde în masa musculară pe o lungime variabilă, ca într-un tunel. Benzile musculare care acoperă artera au fost numite punți musculare.

Anatomic, datele privind prevalența sunt variate, de la 5 la 86% (Edwards, Polacek), iar la examenele coronarografice, de 0,5-12%. Ischemia miocardică apare în mod variabil și este determinată de lungimea tunelului, de gradul compresiei în sistolă și de frecvența inimii. Într-un studiu propriu, am observat fenomenul tranzitoriu al ischemiei miocardice, asocierea de spasm coronar la alte vase la persoanele mai în vârstă, asocierea de stenoză coronariene.

La cazurile cu o reducere semnificativă a lumenului și ischemie miocardică prezentând dureri și modificări ECG, este indicată rezecția acestor punți musculare.

Boli de colagen. Vasculite coronariene

În bolile de colagen – lupusul eritematos sistemic, poliarterita cronică evolutivă, sclerodermia sistemică și polimiozită –, la un număr relativ redus de bolnavi, apar manifestări coronariene de vasculită cu ischemie și, mai rar, cu infarct miocardic.

În *lupusul eritematos sistemic* (LES), anterior terapiei cu steroizi, afectarea coronarelor era rar semnalată. În prezent, prin prelungirea vieții, posibil prin terapie steroidică, dislipidemie, hipertensiune și anticorpi antifosfolipidici coronarieni, afectarea coronarelor apare mai frecvent, până la 50% dintre cazuri (Homcy). Prevenirea și tratarea ischemiei miocardice prin vasculita coronariană pot fi realizate prin dozarea corticoidilor la minimum și corectarea factorilor amintiți – hiperten-

siunea, obezitatea, dislipidemia, hipercoagularea și spasmul coronarian.

Poliarterita cronică evolutivă este relativ des întâlnită în rândul populației. Manifestările coronariene sub formă de vasculită intramiocardică sunt rare.

În caz de ischemie miocardică, se va aplica o terapie imunosupresivă mai intensă, pe bază de corticosteroizi.

Sclerodermia sistemică afectează mai des miocardul și pericardul. Ischemia miocardică apare în această boală prin mecanisme multiple: fibroză, afectarea vaselor mici coronare și a pericardului. Terapia cu blocați de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie, asociată terapiei pe bază de corticoizi și celei imunodepresive, poate ameliora aceste fenomene.

Polimiozita prezintă rar vasculită coronariană și ischemie miocardică. Alte manifestări cardiace de miocardită, pericardită și tulburări de conducere apar mai des la examenele anatomopatologice și ECG.

Arterite sau vasculite coronariene

În acest grup sunt incluse: poliarterita nodoasă, boala Takayasu, boala Kawasaki, boala Horton, boala Burger și altele.

Poliarterita nodoasă este o cauză frecventă a anginei coronariene, care generează ischemie miocardică și infarct miocardic. Este mai frecventă la bărbați și survine la o vârstă medie de 45 de ani. La examenele anatomice, se constată că afectarea coronarelor în această boală este de 50% (Schroder). Sunt interesate atât coronarele epicardice, cât și cele intramurale. Leziunile coronarelor pot prezenta, în stadiul acut, distrugerii sau necroză a mediei și a membranei elastice interne; în stadiul cronic – fibroză și proliferare. În evoluție, apar anevrisme la care se asociază tromboze locale și, uneori, ruptura anevrismelor, cu tamponadă cardiacă și moarte subită. Infarctele miocardice apar la 11% dintre cazuri.

Există o formă de poliarterită infantilă la care angeita coronariană este mult mai des întâlnită.

Tratamentul se realizează pe bază de corticosteroizi și agenți imunosupresivi. Se vor trata cu insistență și complicațiile: hipertensiunea, infarctul miocardic, insuficiența renală, cea cardiacă și aritmiile.

Boala Takayasu, cunoscută și ca boala fără puls, este o vasculită cu prinderea coronarelor, cu o etiologie neprecizată. Este semnalată mai des la femei și la persoanele tinere, în Japonia și Asia.

Este o afecțiune inflamatorie cronică de natură imunologică. Leziunile sunt de tip granulomatos,

afectând aorta și ramurile acesteia, coronarele, carotidele, subclaviile, arterele renale și cele mezentrice.

Sunt descrise leziuni și la arterele pulmonare. Leziunile inițiale apar la nivelul mediei și al adventiceii ulterior, cuprind intima, cu hiperplazie, fibroză și, în final, cu stenoze progresive.

Coronarele sunt cuprinse la aproximativ 10% dintre cazuri.

Inițial, au fost descrise trei tipuri de către Ueno, la care Lupi-Herrera a adăugat tipul IV.

Acestea sunt: tipul I – localizare la aorta ascendentă și arcu aortic; tipul II – localizare la aorta dorsală și abdominală; tipul III – asociere de tip I și II; tipul IV – cuprinderea arterelor pulmonare. Localizarea de la nivelul aortei se extinde la ramurile acesteia.

Arterele coronare prezintă leziuni la ostium și în zonele distale. Pot apărea angina, infarctul și moartea subită. Implicarea arterelor renale duce la hipertensiune, iar cea a carotidelor, la tulburări de vedere și cerebrale.

Tratamentul se realizează pe bază de glucocorticoizi și agenți imunosupresori (ciclofosfamidă, metotrexat).

Angioplastia, stentul și bypassul coronarian se pot aplica la cazuri selectate.

Boala Kawasaki, numită și sindromul ganglionar mucocutanat, este o boală febrilă exantematoasă, întâlnită la copii. La aproximativ 20% dintre ei, apare o vasculită coronariană cu prinderea de vasalvosorum, urmată de aneurisme multiple, stenoze și tromboze.

Leziunea inițială este o angeită necrozantă, cu prinderea mediei și a adventiceii.

Pot apărea manifestări clinice: angina, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă și moartea subită. În urma coronarografiilor efectuate la 1.100 de

copii, Suzuki identifică această boală la 264 dintre ei (24%), leziuni coronariene sub formă de ocluzii (76%), aneurisme (35,5%), stenoze localizate (23,7%), stenoze segmentale (5,7%) și dilatații localizate (27,5%).

Leziunile pot persista și la adulți, generând angină, infarct miocardic și moarte subită.

Tratamentul va fi medical, cu ameliorarea circulației, și intervențional, prin angioplastie, stent, rotablație și revascularizație transmiocardică utilizând laserul. Această metodă terapeutică a fost aplicată de Colombo, la un caz selectat (figura 4).

Boala Horton, cunoscută și sub denumirea de arterită temporală, se asociază cu arterita granulomatoasă cu celule gigante. Este o afecțiune rară, care se poate complica prin infarct miocardic.

Leziunea arterială constă într-o inflamație granulomatoasă cu celule gigante și cu degenerare a membranei elastice interne. Intima se îngroașă, se trombozează, iar vasul are aspectul unor corzi dure. Localizarea aortică este cunoscută ca sindromul arcului aortic, putând antrena disecția, aneurismul și insuficiența aortică.

Cel mai adesea sunt afectate vasele coronare intramurale. Această afecțiune se ameliorează mult prin tratamentul cu aspirină și, în special, prin cel cu glucocorticoizi sau metotrexat.

Trombangeita obliterantă sau boala Buerger este o afecțiune vasculară rară, de tip inflamator, cu infiltrate polimorfonucleare, celule gigante și histocite, la care se asociază tromboze în lumen. Sunt afectate arterele medii și mici (la persoanele < 50 de ani) ale membrilor inferioare și, uneori, superioare. Fumatul este un factor important în apariția și agravarea acestei afecțiuni. Afectarea coronarelor este rară. Se pot asocia tromboze coronariene.

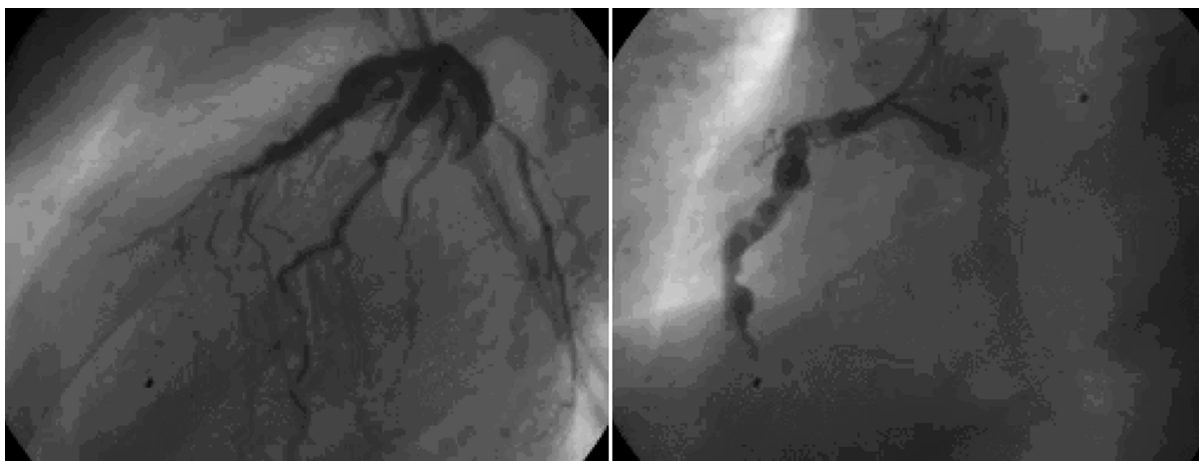


Figura 4. Coronarografie cu leziuni stenozante și aneurisme multiple, la un caz cu boala Kawasaki – pacient în vârstă de 45 de ani; s-a realizat o intervenție multiplă: angioplastie, stent și intervenție laser pe cale endocavitară (Colombo).

Tratamentul constă, în primul rând, în încetarea obiceiului de a fuma, apoi în administrarea de vasodilatatoare, aspirină, antiplachetare și antitrombotice.

Infecții

Microorganismele pot induce o coronarită infecțioasă, prin extindere directă în stări septicemice și în endocardită infecțioasă, prin diseminare hematogenă în circulație și vasavosorum și prin mecanisme imunologice și complexe imune. Leziunile vasculare sunt de mai multe tipuri: supurative, inflamatorii difuze, granulomatoase, hemoragice, necrotice și mixte. Leziunile pot fi localizate sau difuze.

Factorii infecțioși sunt: bacterieni (ca în endocardita infecțioasă, stările septicemice, tuberculoză), rizezii (febra Q), spirochete (lues), micoze (aspergiloză, candida, micormicozis), paraziți (malaria, schistosoma); virusuri (hepatita B, herpes zoster). Afectarea coronarelor în cadrul infecțiilor nu este ușor de precizat. Acestea pot fi suspectate în cazul modificărilor ECG care corespund unei ischemii miocardice și pot fi acceptate la apariția unui infarct miocardic.

Examenle necroptice ale coronarelor precizează mai exact afectarea coronarelor și a miocardului.

Factori trombogenici

Există numeroși factori trombogenici, care au fost menționați la factorii de risc coronarian. Printre aceștia, *sindromul anticorpilor antifosfolipidici* are o semnificație particulară. Există un sindrom primar, însoțit de tromboze coronariene acute și disfuncție ventriculară. S-a semnalat infarct miocardic acut la 5-10% dintre bolnavii sub 45 de ani. Recent, am comunicat 11 cazuri de infarct miocardic acut cu sindrom antifosfolipidic la pacienți tineri, la care s-a asociat, în unele cazuri, o scădere de antitrombină III, proteină C și proteină S (Carp). Infarctul miocardic este generat de trombozele coronariene, în timp ce cardiomiopatia cu disfuncție ventriculară, de trombozele de la nivelul vaselor mici coronare. Acest sindrom este relativ frecvent la pacienții cu lupus eritematos sistemic, la femeile cu avorturi și trombocitopenie, tromboze venoase și arteriale.

Acest sindrom a generat: valvulopatii, hipertensiune pulmonară, tromboze atriale, fals sindrom de arc aortic, tromboze cerebrale, embolism pulmonar și tromboze venoase.

Tratamentul se realizează inițial cu heparină, aspirină, sintrom cu aspirină, prednison pe perioade scurte, în situații acute.

Alți factori trombogenici sunt evidențiați în tabelul VII.

Semnificația acestora este definită în mod variabil. Este subliniată creșterea fibrinogenului, policitemia cu hipervâscozitate plasmatică, creșterea homocisteinei, activarea trombocitelor, creșterea factorului (v. W. von Willebrand) VII. Există și alți factori insuficient definiți.

Tabelul VII

Factorii de risc trombogenici coronarieni

Anticorpi antifosfolipidici
Policitemie, hipervâscozitate
Fibrinogen crescut
Factorul VII activat
Factorul XII crescut
Endotelină
Tromboxani
Factorul 4 plachetar
PAI-I
D-dimeri
Selectina P
AT-III redusă
PAP crescut (complex plasmin-alfa antiplasmin)
LP(a) crescută

Boli metabolice

În această categorie sunt incluse afecțiuni cu anomalii genetice care favorizează apariția ischemiei miocardice și a accidentelor coronariene acute: sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos (disecție a coronarelor), pseudoxantoma elasticum, boala Fabry, hiperhomocistenemie, boala Sandhoff (gangliosidose), boala Hunter, boala Hurler (mucopolizaharidose), cardiomiopatia hipertrofică – determină afectarea arterelor coronare epicardice și intramiocardice, cu apariția ischemiei și a infarctelor miocardice.

Amiloidoza și hemocromatoza induc cardiomiopatii restrictive, cu tulburarea circulației coronare.

Diabetul zaharat de tipurile I și II determină frecvent leziuni coronariene proximale și distale, cu apariția anginei, a infarctului miocardic, a insuficienței cardiace, a aritmiei și morții subite. Date asupra DZ ca factor de risc coronarian au fost prezentate anterior.

Transplantul cardiac și alți factori de hiperplazie fibroasă și musculară a intimei

Transplantul cardiac este însoțit, în 50% dintre cazuri, de o vasculită coronariană, caracterizată prin proliferare fibroasă a intimei, cu ocluzia vaselor epicardice (Waller, Mehre).

Există două tipuri de leziuni – leziuni coronare proximale, localizate, concentrice și leziuni distale, difuze, specifice vasculitei necrozante, epicardice și intramurale. Mecanismele leziunilor vasculare sunt complexe: reacție de respingere

cu leziuni ale endoteliului și intimei, infecții oportuniste, terapia imunosupresivă și dislipidemia.

Manifestările acestora sunt: ischemia miocardică, infarctul miocardic acut, aritmiile și moartea subită. O particularitate a infarctelor miocardice este faptul că se pot localiza în focare, fără durere și cu o mortalitate ridicată.

Proliferarea fibroasă intimală a fost observată și în alte condiții: postangioplastie coronariană, poststent coronar, după iradiere a mediastinului în neoplasme, după canularea orificiilor coronare la operații pe cord și la înlocuirea valvei aortice. Stenozele coronariene care apar pot fi tratate prin angioplastie, stent sau bypass coronarian.

Creșterea cererii de oxigen miocardic sau aportul scăzut de oxigen

Creșterea cererii de O₂ este observată în: hipertensiunea arterială, hipertrofiile de ventricul stâng, hipertiroidism, tahiaritmii, valvulopatii, cardiomiopatii etc.

Scăderea aportului de O₂ la nivelul miocardului este semnalată în: anemii, intoxicații, hipotensiune, stări de șoc, șunturi, insuficiență cardiacă, boli pulmonare și altele.

Scăderea regională a aportului de O₂ și a fluxului sangvin caracterizează stenozele severe coronariene și spasmul coronarian.

Cauze diverse

Printre cauzele care pot duce la ischemie cardiacă notăm: efortul intens brusc, sarcina în – condiții de hipotensiune, altitudinea, variate intoxicații, medicamente ce induc scăderea inotropismului, aritmii, hipotensiune, intoxicații care afectează hemoglobina (monoxid de carbon), ventilația, circulația și funcția cardiacă.

1. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295, 369-377, 420-425.
2. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
3. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 42: 657-671.
3. Duguid JB, Robertson WB. Mechanical factors in atherosclerosis. *Lancet* 1957; 1: 1205-1209.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250, 310-318.
5. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. I – Incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1491-1498.
6. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci* 1973; 70: 1753-1756.
7. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. Cap. 30, p. 995-1010. In: Braunwald Zipes Libby 2002 6th ed. *Heart Disease*. Ed. Saunders.
8. Schwartz SM, de Blois D, O'Brien ER. The intima: soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995; 77: 445-465.
8. Gimbrone M Jr, Cybulsky MI, Kume N et al. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1995; 748: 122-131.
9. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. 1997; 96: 4095-4103.
10. Becker RC. Thrombosis and the role of the platelet. *Am J Cardiol* 1999; 83: 3E-6E.
11. Davies MJ Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53.
12. Von Rokitansky C. *A Manual of Pathological Anatomy* Berlin, Sydenham Society 1852; 4: 261.
- 12 bis. Gura T. Infections: a cause of artery-clogging plagues? *Science* 1998; 281: 35, 37.
13. Wilson RF White CW Nonatherosclerotic coronary artery Disease. In: *Cardiovascular Medicine* Willerson, Cohn JN 1995; 390.