

ARTICOLE DE SINTEZĂ

DISFUNȚIA CORONARIANĂ MICROVASCULARĂ: SINTEZĂ DE ASPECTE ACTUALIZATE

Mihail POPOVICI – dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,

Elena ANTON – doctor în științe medicale,

Mihaela IVANOV – medic-rezident.

IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific de cardiologie intervențională

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat

Disfuncția microvasculară coronariană este responsabilă pentru morbiditatea și mortalitatea în multe boli cardiovasculare diferite, inclusiv pentru ischemia miocardică în absența stenozei arteriale coronare semnificative hemodinamic. Până la 65% din pacienții supuși angiografiei coronariene diagnostice pe motiv de suspexie de leziuni arteriale coronariene obstructive, prezintă artere epicardice normale sau non-obstructive. Actualmente, disfuncția microvasculară coronariană nu mai este considerată a fi o afecțiune benignă, având rol în agravarea semnificativă a pronosticului cardiovascular, în apariția anginei pectorale microvasculare, sindromului coronarian acut, inclusiv a infarctului miocardic acut fără obstrucție coronariană epicardică, determinând imperativul unei considerații speciale pe plan diagnostic, clinic, terapeutic și gestionar. Articolul respectiv reprezintă o sinteză de anumite aspecte actualizate patofiziologice, clinice, diagnostice și terapeutice, asupra problemei disfuncției microcirculației coronariene.

Cuvinte-cheie: disfuncție microvasculară coronariană, ischemie miocardică, angiografie coronariană.

Summary. Microvascular coronary disorder: summary of updated aspects

Coronary microvascular dysfunction is responsible for the morbidity and mortality in many different cardiovascular diseases, including the myocardial ischemia in the absence of hemodynamically significant coronary artery stenosis. Up to 65% of patients undergoing the diagnostic coronary angiography for the reason of suspected obstructive coronary impairment, are with normal or non-obstructive epicardial arteries. Currently, coronary microvascular dysfunction is no longer considered being a benign condition, since playing role in significantly aggravating the cardiovascular prognosis, in the occurrence of microvascular angina, in acute coronary syndrome, including acute myocardial infarction without epicardial coronary obstruction, which determines the need for a special consideration on its diagnostic, clinical, therapeutic and managing issues. This article represents the synthesis of some updated pathophysiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the coronary microcirculatory dysfunction.

Key-words: coronary microvascular dysfunction, myocardial ischemia, coronary angiography.

Резюме. Микрососудистая коронарная дисфункция: актуальные аспекты

Микрососудистая коронарная дисфункция является ответственной за заболеваемость и смертность в различных сердечно-сосудистых патологиях, в том числе за ишемию миокарда в отсутствии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. До 65% пациентов, перенесших диагностическую коронарную ангиографию по причине подозрения на обструктивные поражения коронарных артерий, обладают нормальными эпикардальными артериями или их необструктивным поражением. В настоящее время, коронарная микроциркуляторная дисфункция более не считается клинически благоприятной формой, будучи вовлеченной в значительное ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, в развитие микрососудистой стенокардии, острого коронарного синдрома, в том числе острого инфаркта миокарда без обструкции эпикардальных артерий, определяя необходимость особого к себе внимания в плане диагностического, клинического и терапевтического менеджмента. В этой обзорной статье приведены некоторые обновленные патофизиологические, классификационные, клинические, диагностические и терапевтические аспекты коронарной микроциркуляторной дисфункции.

Ключевые слова: коронарная микрососудистая дисфункция, ишемия миокарда, коронарная ангиография.

Introducere

Boala coronariană obstructivă este considerată drept cauză principală de ischemie miocardică, pe când rolul disfuncției microcirculației coronariene a

fost frecvent subestimat sau chiar desconsiderat date care ne dovedesc că multor pacienți din întreaga lume li s-a acordat o atenție medicală specializată limitată, aceștia fiind diagnosticați cu durere toracică non-car-

diacă. Recent însă a devenit evident faptul că disfuncția microvasculară coronariană, care provoacă ischemia miocardică în absența stenozei arteriale coronare semnificative hemodinamic, este responsabilă pentru morbiditatea și mortalitatea în multe boli cardiovasculare diferite. Nu mai este considerată a fi o afecțiune benignă, având rol în agravarea semnificativă a pronosticului cardiovascular, apariția anginei pectorale microvasculare, sindromului coronarian acut, inclusiv infarctului miocardic acut fără obstrucție coronariană epicardică, fiind implicată și în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, precum și în sindromul Takotsubo și diverse boli inflamatorii asociate cu ischemia și ateroscleroza [1, 2].

Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul bolii coronariene stabile (2013) a consacrat o atenție specială anginei pectorale cu arterele coronariene normale și a identificat cele două modele clinice, ca parte a bolii coronariene stabile: angina microvasculară și angina vasospastică, care pot implica în unele cazuri numai domeniul microvascular [3]. În diferite surse sunt menționate prevalențe de circa 30%–65% din pacienți supuși angiografiei coronariene diagnostice pe motiv de suspexie la leziuni arteriale coronariene obstructive, prezentând artere epicardice normale sau non-obstructive (stenoze sub 50%) [4, 5, 6]. Aceste date sunt în continuă creștere pe parcursul ultimilor ani, determinând imperativul unei considerații speciale pe plan diagnostic, clinic, terapeutic și gestionar asupra problemei microcirculației coronariene și disfuncției acesteia.

Particularitățile anatomice și fiziologice ale microcirculației în miocard

Sistemul arterial coronarian este compus din trei compartimente – proximal (arterele elastice), intermediar (prearteriole) și distal (arteriolele), formând trei subdiviziuni funcționale diferite (fig. 1) [7]. Fluxul sanguin coronarian este propulsat prin acest sistem datorită diferenței de presiune dintre aortă și patul capilar și modulată în continuare prin intermediul diferitor factori fizici și neuronali, care afectează microcirculația.

Compartimentul proximal este reprezentat de *artere coronariene epicardice* (diametrul variază de la aproximativ 500 μm până la 2-5 mm), care au o funcție de capacitate și oferă o rezistență mică la fluxul sanguin coronarian. Vasele epicardice se dilată în timpul sistolei, crescând fluxul sanguin coronarian, permițând redeschiderea diastolică a vaselor intramiocardice – arteriolelor [8]. Compartimentul intermediar este reprezentat de *prearteriole* (diametrul aproximativ 100–500 μm), pentru care este caracteristică micșorarea presiunii de-a lungul traiectoriei lor. Asemănător vaselor

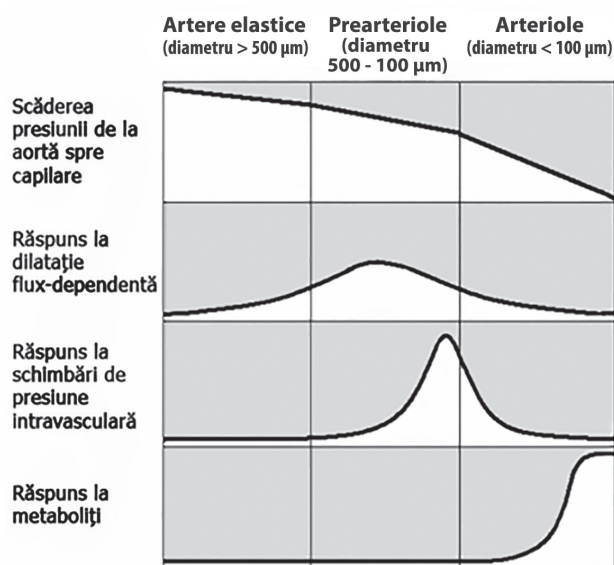


Fig. 1. Anatomia funcțională a sistemului arterial coronarian (Crea F. et. al, 2007).

epicardice, prearteriolele se supun controlului vasomotor endotelial, funcția lor specifică fiind menținerea presiunii de perfuzie la originea arteriolelor într-un diapazon specific, în pofida eventualelor modificări hemodinamice, prin constricție atunci când presiunea aortică crește și relaxare când presiunea aortică scade. Din cauza poziției lor extramiocardice și a grosimii peretelui, aceste vase nu sunt supuse controlului vasomotor direct al metabolizilor miocardici difuzibili. Compartimentul distal este reprezentat de *arteriole* intramurale și capilare (diametrul <100 μm), pentru care este caracteristică scăderea considerabilă a presiunii de-a lungul lor. Fiind poziționate intramural, arteriolele reacționează direct la metabolizii eliberați de miocard ca răspuns la necesitățile lui în oxigen, responsabilitatea lor specifică fiind reglarea fluxului sangvin la nivel capilar și echilibrarea aportului de nutrienți și oxigen corespunzător cerințelor miocardului. Funcționarea arteriolelor este influențată prin mecanisme endoteliiu-independente de reglare a mușchiului neted vascular, având în vedere că ele asigură cea mai mare pondere din rezistența vasculară coronariană.

Așadar, aspectele funcționale ale sistemului arterial coronarian pot fi concise la următoarele: în cazul modificării fluxului sangvin, arterele coronariene epicardice și arteriolele proximale au o tendință intrinsecă de a menține un anumit nivel de echilibrare printr-un mecanism de dilatare endoteliiu-dependente. Când crește presiunea aortică, prearteriolele distale suferă o constricție miogenă pentru a menține o presiune constantă la originea arteriolelor. Arteriolele au un rol fundamental în reglarea metabolică a fluxului sanguin coronarian. Ele au un tonus de repaus înalt și se dilată

ca răspuns la eliberarea de metaboliți de către miocard, ca urmare a creșterii consumului de oxigen. Dilatarea arteriolară scade atât rezistența în rețeaua globală, cât și presiunea în prearteriolele distale, ceea ce, la rândul său, induce dilatarea vaselor miogenic sensibile. Mai mult, dilatarea prearteriolelor distale și a arteriolelor conduce la o creștere a forței de forfecare, care declanșează dilatarea dependentă de flux în prearteriolele mari și în arterele elastice. Astfel, circulația coronariană corelează fluxul sangvin cu cerințele de oxigen prin coordonarea rezistențelor în diferite nivele microvasculare, fiecare guvernat de mecanisme de reglementare distincte. O astfel de integrare pare a fi avantajoasă deoarece sistemul nu se bazează pe un singur mecanism de control (fig. 2) [7, 9].

Circulația microvasculară coronariană sau **microcirculația coronariană** este compusă din prearteriole și arteriole, adică din vasele arteriale coronariene <math>< 500 \mu\text{m}</math> în diametru, și este principalul determinant al rezistenței vasculare. Dacă e să comparăm particularitățile microcirculației coronariene cu cele ale arterelor coronariene, vom menționa următoarele:

- Scăderea presiunii de-a lungul arterelor elastice este neglijabilă, fiind apreciabilă prin prearteriole și cea mai importantă prin arteriole.
- Arteriolele sunt receptive la dilatarea dependentă de flux, dar prearteriolele proximale sunt mult mai receptive.

- Prearteriolele distale sunt mai receptive decât celelalte tipuri de vase la modificările presiunii intravasculare și sunt în principal responsabile de autoreglarea fluxului sangvin coronarian.
- Arteriolele reacționează la modificările concentrației intramiocardice de metaboliți și sunt responsabile în principal de reglarea metabolică a fluxului sangvin coronarian.
- Prearteriolele, prin definiție, nu pot fi expuși la acțiunea metaboliților miocardici din cauza poziției lor extracardiace și a grosimii peretelui lor.

Patogeneza disfuncției microcirculației coronariene.

Mecanismele exacte prin care **disfuncția microcirculației coronariene (DMC)**, în absența bolii arterelor epicardice, provoacă boli cardiovasculare sunt elucidate incomplet. Considerând faptul că 80% din rezistența totală se datorează microcirculației coronare, iminent, disfuncția acestora va compromite perfuzia miocardică. După cum a fost menționat mai sus, prearteriolele coronariene și arteriolele modulează fiziologic fluxul sangvin coronarian (CBF – coronary blood flow) ca răspuns la factorii neuronali, mecanici și metabolici [8].

Există mai multe mecanisme recunoscute, incluzând disfuncția endotelială, disfuncția musculaturii vasculare netede și remodelarea microvasculară. Atât endoteliul, cât și musculatura netedă joacă un rol de-

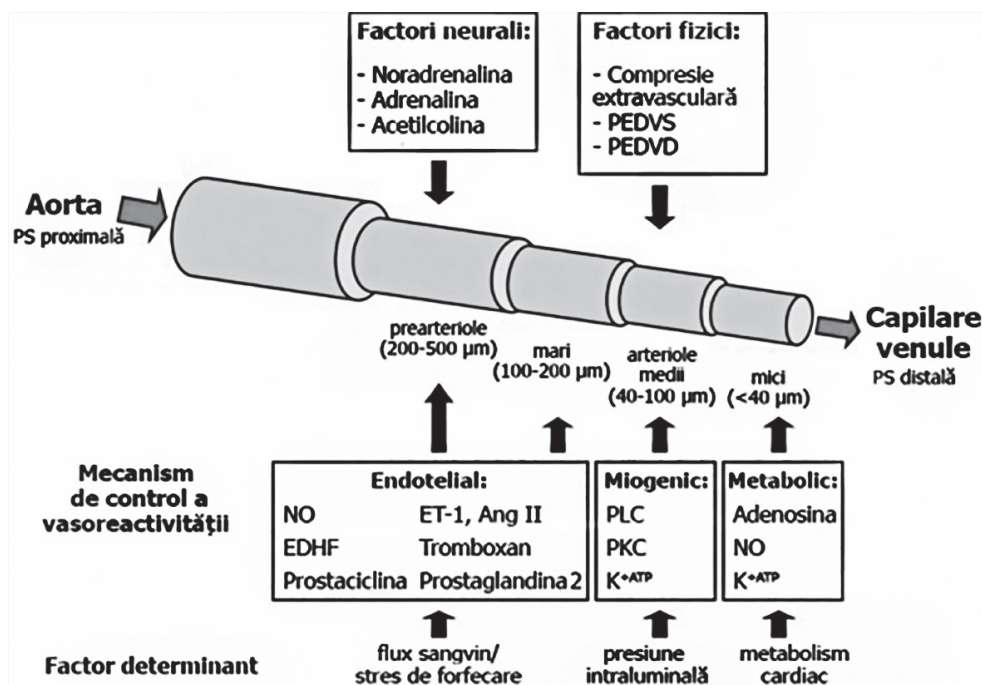


Fig. 2. Mecanisme modulatorii de activitate vasculară coronariană (Herrmann J., Kaski J., 2012).

Notă: PS – presiunea sângelui, PEDVS – presiunea end-diastolică a ventriculului stâng, PEDVD – presiunea end-diastolică a ventriculului drept, NO – oxid nitric, EDHF – factor de hiperpolarizare derivat din endoteliu, ET-1 – endotelina 1, Ang II – angiotensina 2, PLC – fosfolipaza C, PKC – proteinkinaza C, K⁺ATP – canale de potasiu ATP-sensibile.

terminant în tonusul microvascular, reglementând vasodilatația și vasoconstricția la acest nivel. Endoteliul microvascular produce și eliberează oxid nitric (NO) și prostaciclina – vasodilatatoare majore, iar producția redusă, degradarea sporită și/sau dezechilibrul favorizează eliberarea de agenți vasoconstrictori, poate duce la disfuncție endotelială. Rolul stratului muscular neted în vasodilatație este, probabil, rezultatul relaxării determinate de activarea căilor care implică AMP și GMP ciclice (care sunt activate la eliberarea endotelială de NO). Având în vedere complexitatea acestor mecanisme, cauzele disfuncției musculare netede la nivelul microcirculației coronariene variază de la pacient la pacient [5].

Este demonstrat faptul că un rol important în realizarea DMC îl posedă diverși factori de risc cardiovascular. Mai multe studii au identificat drept cauze posibile ale DMC următoarele:

1. Factorii de risc cardiovascular, în special hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, rezistența insulinică, dislipidemia, tabagismul etc., exercitând repercusiuni nocive asupra microcirculației, la fel precum și asupra arterelor coronariene epicardice;

2. Tulburările funcționale sunt recunoscute drept cea mai frecventă cauză identificată de DMC:

(a) Disfuncția datorată unui răspuns inoportun la mecanismele endoteliiu-dependente a fost raportată într-un număr mare de studii. Deteriorarea vasodilatației dependente de endoteliu, datorată eliberării reduse de monoxid nitric (NO), poate fi relevată prin eșecul CBF de a se majora ca răspuns la acetilcolină sau la testul de stres la rece, care ar provoca în mod fiziologic eliberarea de către endoteliu a oxidului nitric (NO) rezultând prin vasodilatare, însă în cazul disfuncției endoteliale manifestă vasoconstricție paradoxală;

(b) Răspunsul inoportun la mecanismele endoteliiu-independente pot fi evidențiate prin răspunsul redus al CBF la vasodilatatorii arteriolari direcți – adenozină sau dipiridamol, care ar determina în mod normal relaxarea celulelor musculare netede, însă în condițiile de preexistență a unei vasoconstricții primare a vaselor coronariene rezistive mici, fie de răspuns slab la vasodilatație în acest segment – vor cauza ischemie microvasculară cu modificări ischemice de segment-ST și angină;

(c) Îmbinarea dintre capacitatea scăzută de vasodilatație, însoțită la unii pacienți cu un tonus vasoconstrictor sporit, crește rezistența CBF, reduce rezervele de flux coronarian (CFR – coronary flow reserve) și provoacă ischemie miocardică.

3. Alterații structurale, precum obstrucția lumenală prin microembolizarea după recanalizare în SCA; infiltrația peretelui vascular în bolile cardiace infiltrative;

remodelarea vasculară în CMP hipertrofică, HTA; rarefacția vasculară sau fibroza perivasculară în stenoza aortică, HTA.

4. Alterațiile structural-funcționale având la origine inflamația au fost demonstrate la pacienții cu DMC, care au prezentat un CFR semnificativ redus asociat cu nivele crescute de PCR, hs-PCR, IL-6 și TNF- α ;

5. Factori extravascolari, cauzând compresie extramurală sau micșorarea timpului perfuziei diastolice, spre exemplu în stenoza aortică [5, 7, 10].

Diferite variante de modificări patologice la nivelul microcirculației coronariene se pot combina la pacienți într-o varietate de moduri individualizate, astfel, determinând spectrul larg al manifestărilor clinice ale afectării fluxului sangvin cardiac, observate în practica clinică:

- Administrarea stimulilor vasoactivi, cum ar fi acetilcolina sau ergonovina, a determinat un răspuns vasoconstrictor alterat și este legat de vasoconstricția crescută indusă de eliberarea endotelinei-1.
- Fenomenul de flux coronarian lent a fost descris la acești pacienți, sugerând constricția microvasculară bazală.
- Spasmul microvascular și depresia segmentului ST au fost asociate cu dureri toracice severe în absența spasmului epicardial. La acești pacienți, chiar și exercițiile fizice par să inducă vasoconstricție, mai degrabă decât vasodilatație.
- Răspunsul vasodilatator redus la efort poate explica angina de efort și teste pozitive de stres, prin provocarea ischemiei în zonele distale și fenomenul de furt de sânge prin microvasele normale.
- Simptomele de repaus pot fi legate de creșterea tonusului vasoconstrictor ca răspuns la stimuli, cum ar fi testul cu acetilcolină sau testul presor la rece, și la creșterea tonusului vascular bazal, sugerat de fluxul lent coronarian.
- De asemenea, au fost raportate dovezi metabolice de ischemie miocardică în timpul testelor de stres [10].

În mod general, la majoritatea acestor pacienți au fost apreciate următoarele combinații de stări patologice: (a) DMC, inclusiv factorii de risc și mecanisme patofiziologice de anomalii funcționale; (b) perceperea anormală a durerii; (c) rezistență insulinică, deficit estrogenic la femei, stresul oxidativ și prezența inflamației subclinice.

Clasificarea clinică a DMC

În funcție de circumstanțele clinice în care apare, disfuncția microvasculară coronariană a fost clasificată în următoarele 5 tipuri, având la bază clasificarea propusă de către Camici P. și Crea F. (tipurile 1-4; 2007),

ulterior completată cu tipul 5 post-transplant (2015) [7, 9, 11].

Tip 1 : DMC primară în absență de boli miocardice sau de cardiopatie ischemică prin leziuni stenozante pe artere coronariene epicardice;

Tip 2 : DMC în prezență de boli miocardice primare genetice (cardiomiopatia hipertrofică, dilatativă) sau secundare (cardiopatia hipertensivă, valvulară);

Tip 3 : DMC în prezență de afecțiuni coronariene obstructive (fie cardiopatie ischemică stabilă, fie sindrom coronarian acut); tradițional, în patologia circulației coronariene, se aprecia ca leziune primară afectarea coronarelor epicardice și cea secundară a microcirculației coronariene. Actualmente, este acceptată probabilitatea evoluării primare a afecțiunii atât la nivelul arterelor epicardice, cât și la nivelul microcirculației.

Tip 4 : DMC iatrogenică, secundară revascularizării miocardice;

Tip 5 : DMC post-transplant cardiac.

Prin urmare, DMC se poate dezvolta atât izolat, cât și în combinație cu alte stări patologice, mai frecvent coexistând cu CPI prin afectarea arterelor coronariene epicardice, cauzând dificultăți de diferențiere la etapa preinvazivă și reprezentând obiect de studiu totalmente actual pentru numeroase cercetări clinice și științifice [5].

Standardizarea criteriilor diagnostice de DMC

În Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul bolii coronariene stabile (2013) sunt definite noțiunile de boală coronariană microvasculară primară și secundară. *Boala coronariană microvasculară primară* ar trebui suspectată prin excludere la pacienții cu i) durere toracică tipică anginoasă sau cu echivalentele acesteia, ii) însoțită de semne obiective de ischemie miocardică la ECG în timpul durerii și/sau induse de exercițiu la teste de efort (subnivelare de segment ST) sau modificări ischemice la imagistica de perfuzie miocardică, iii) în absența obstrucțiilor fixe sau dinamice (spasm indus de ergonovină sau acetilcolină) ale arterelor coronariene epicardice la angiografie. *Boala coronariană microvasculară secundară* apare în boli specifice, precum cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică, cardiopatia hipertensivă etc. [3].

Grupul internațional de studiu pentru tulburări coronariene vasomotorii (COVADIS – Coronary Vasomotion Disorders International Study Group) a fost înființat în 2012 de către un grup internațional independent de cliniciști și oameni de știință cu experiență în domeniu. La întâlnirile anuale COVADIS, desfășurate în 2014 și 2015, au fost convenite următoarele criterii pentru diagnosticul investigațional al anginei microvasculare (AM), recunoscute de întreaga comunitate

medico-științifică, fiind actuale la moment (2018): (1) prezența simptomelor sugestive pentru ischemia miocardică; (2) absența bolii coronariene obstructive (micșorarea diametrului coronarian $< 50\%$ și/sau rezerva fracțională de flux (FFR – fracțional flow reserve) > 0.80); (3) documentarea obiectivă a ischemiei miocardice, evaluată prin tehnicile disponibile în prezent; (4) confirmarea unei rezerve reduse de flux sangvin coronarian (CFR) și/sau a spasmului microvascular inductibil (tab. 1) [6].

Diagnosticul definitiv de AM este stabilit numai dacă sunt prezente toate cele patru criterii pentru diagnosticul de angină pectorală microvasculară. **AM suspectată** este diagnosticată dacă sunt prezente simptome de ischemie (criteriul 1) în absența bolii coronariene obstructive (criteriul 2), dar numai una din următoarele: (a) dovezi obiective ale ischemiei miocardice (criteriul 3) sau (b) dovezi ale afectării funcției microvasculare coronariene (criteriul 4) [6].

(1) Simptomele și particularitățile clinice la pacienții cu AM

Reieșind din criteriile menționate mai sus, *angina microvasculară* este angina pectorală la baza căreia se află disfuncția microvasculară primară (tip 1), este una din cele patru forme de prezentare clinică ale CPI stabile și, adesea, este dificil de diferențiat de forma clasică, ambele fiind predominant caracterizate prin durere toracică dependentă de efort. Prin urmare, angina pectorală microvasculară seamănă foarte mult cu angina pectorală stabilă „clasică” cauzată de îngustarea gravă a vaselor epicardice. Cu toate acestea, DMC este mult mai probabilă, dacă durerile toracice persistă câteva minute după întreruperea efortului și/sau prezintă răspuns slab sau lent la nitroglicerină. Adesea pacienții cu afecțiune microvasculară prezintă acuze la o combinație dintre angina de efort și atacuri ocazionale de angină de repaus. Aceste accese de angină de repaus presupun un element de vasospasm microvascular prezent la unii pacienți cu DMC. Accesele severe de angină de repaus pot determina prezentări urgente recurente și admiteri spitalicești repetate, în baza suspjecției de angină instabilă pe motiv de instabilitate a plăcii, conducând la proceduri diagnostice și terapeutice nejustificate. Astfel de accese de angină de repaus nu ar trebui greșit interpretate drept angină instabilă, în special când apar în primele ore ale dimineții în timpul sau imediat după trezire, deoarece acestea fac parte din tabloul clinic al CPI stabile. Cu toate acestea, distincția dintre leziunile arterelor epicardice și disfuncția microvasculară ce provoacă ischemie este dificilă. Tipul difuz distal de reacție spastică, accentuat în porțiunile distale ale arterelor coronare epicardice și probabil extins la nive-

Tabelul 1

Criteriile clinice pentru suspjecție de angină microvasculară

Criteriile clinice pentru suspjecție de angină microvasculară		
Criteriul 1	Simptome de ischemie miocardică	a. Angină de efort și/sau de repaus
		b. Echivalente de angină (de ex. dispnee)
Criteriul 2	Absența bolii coronariene obstructive (micșorarea diametrului <50% sau FFR>0,80) prin	a. CTA coronariană
		b. Angiografie coronariană invazivă
Criteriul 3	Evidențe obiective de ischemie miocardică	a. Modificări ECG ischemice în episod de durere toracică
		b. Durere toracică provocată la test cu efort și/sau modificări ECG ischemice în prezența sau absența perfuziei miocardice anormale tranzitorii sau reversibile și/sau anomalii de mișcare parietală
Criteriul 4	Evidențe de funcție microvasculară coronariană afectată	a. Rezervă de flux coronarian afectată (valorile de limită CFR între $\leq 2,0$ și $\leq 2,5$ în funcție de metodologia utilizată)
		b. Spasm microvascular coronarian, definit prin reproducerea simptomelor, schimbări ECG, însă fără spasm epicardial la test cu acetilcolină
		a. Indicii de rezistență microvasculară coronariană alterați (de ex. IMR>25)
		b. Fenomen de flux coronarian încetinit, definit prin număr de cadre TIMI>25

Notă: FFR –rezervă fracțională de flux, CTA – angiografie prin tomografie computerizată, ECG – electrocardiografie, CFR – rezervă de flux coronarian, IMR – indice de rezistență microvasculară, TIMI – tromboză în infarct miocardic.

lul vaselor mici, de obicei caracteristic pacienților cu angină microvasculară, poate fi provocat de injectarea intracoronariană de acetilcolină. Totuși prezentarea clinică a pacienților cu boală microvasculară diferă de cea a pacienților cu angină vasospastică pură, deoarece prima are, de obicei, simptome induse de efort asociat simptomelor de repaus [12].

Așadar, A. Meste considerată *primară* atunci când pacienții nu au patologii specifice concomitente; și este definită ca *stabilă*, dacă episoadele anginoase prezintă o anumită stabilitate clinică ca și intensitate, durată și factor provocator, fiind mai frecvent legate de efortul fizic, deși posibil cu accese ocazionale de repaus. AM primară este *instabilă* atunci când accesese anginoase devin progresive, se agravează în repaus sau ca răspuns la eforturi minore și poate uneori conduce la sindrom coronarian acut [4, 13].

În contextul instabilității clinice, DCM a fost menționată în Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul pacienților cu SCA fără supradenivelare persistentă a segmentului ST (2015), drept una din condițiile ce ar putea cauza dezvoltarea sindromului coronarian acut SCA–NSTE [14]. Vasospasmul coronarian difuz subtotal, la fel ca și spasmul microvascular, sunt asociate cu depresia segmentului ST și

cu angină pectorală de repaus [15]. Infarctul miocardic acut fără obstrucția arterelor coronariene – sindromul MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries), care se caracterizează prin dovezi clinice de infarct miocardic cu artere coronariene intacte sau aproape intacte la examenul angiografic, posedă o etiologie diversă (printre care este numită și DMC), arată o prevalență între 5% și 25% din totalitatea infarctelor miocardice și este considerat ca diagnostic prezumtiv până la clarificarea cauzei declanșatoare de infarct. Sindromul a fost inclus în ghidul ESC din 2017 privind managementul pacienților cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI) [16]. Definiția universală actualizată, a 4-a, a infarctului miocardic (2018) menționează că DMC (care include disfuncția endotelială, disfuncția celulelor musculare netede și disreglarea inervației simpatică) cauzează *tipul 2 de infarct miocardic* (IM) prin disbalanța dintre solicitare și aprovizionare cu oxigen [17].

Generalizând simptomele și particularitățile clinice la pacienții cu AM, vom concluziona următoarele:

1. Similar pacienților cu CPI prin leziuni coronariene epicardice obstructive, cei cu AM datorată DMC se pot prezenta cu angina pectorală tipică, cu simptome atipice sau cu simptome echivalente anginei.

Caracteristic pacienţilor cu AM sunt acuzele frecvente la durere sau disconfort toracic retrosternal compresiv şi/sau dispnee, induse de efort, deşi la mulţi pacienţi simptomele apar nu doar pe durata efortului, dar şi după sau chiar predominant după încetarea efortului.

2. În plus, pacienţii cu AM pot prezenta episoade de durere toracică la repaus. Aceste episoade pot avea durată variabilă şi, nu rareori, durerea toracică este atipică ca şi caracter şi durată: disconfort apăsător prelungit sau junghi asemănător durerii.
3. Comparativ cu pacienţii cu angină pectorală datorată leziunilor coronariene obstructive, pacienţii cu angină cauzată de DMC par să răspundă mai puţin evident la administrarea de nitraţi sublinguali sau orali.
4. La pacienţii cu DMC izolată se pot declanşa SCANSTE şi infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI).
5. Pacienţii cu DMC, ce însoţeşte alte forme INOCA (ischaemia and non-obstructive coronary artery disease), de ex. angina vasospastică; însoţeşte boala coronariană obstructivă sau cu DMC post-revascularizare coronariană, pot dezvolta SCA-STE şi infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI).
6. Deşi manifestarea clinică poate fi similară la bărbaţi şi la femeile cu DMC, studiile au arătat în mod constant o prevalenţă feminină sporită, în special la femeile aflate în postmenopauză.
7. Factorii de risc cardiovasculara pacienţii cu AM sunt identici factorilor de risc pentru CPI, deoarece aceştia posedă rol patogenetic declanşator prin inducţia DMC.
8. Este de menţionat faptul că diagnosticul de AM nu poate fi stabilit numai în baza simptomelor clinice.

(2) Absenţa stenozei obstructive sau limitarea fluxului coronarian

Diagnosticul de AM necesită, în primul rând, excluderea, ca şi cauză a simptomelor ischemice, a stenozei obstructive sau limitării fluxului la nivelul coronarelor epicardice, considerând îngustarea lumenului cu reducerea diametrului >50% evaluată prin coronarangiografie sau angiografie prin tomografie computerizată (CT-angiografie) şi/sau FFR<0,80. Pacienţii fără boală coronariană obstructivă pot avea unul dintre următoarele tablouri angiografice coronariene: arterele coronare normale sau moderat afectate (stenozare 0-30% din diametru), stenoză de severitate intermediară (30-50%) sau arterele epicardice afectate difuz. În multe situaţii, doar angiografia poate fi insuficientă pentru a stabili dacă stenozele <50% sunt non-obstructive. Prin

urmare, sunt necesare evidenţe obiective, precum că afectarea difuză sau stenozele de severitate moderată nu limitează fluxul şi atunci relevanţa hemodinamică a acestor leziuni va trebui identificată prin măsurarea FFR. La pacienţii cu boala arterelor coronariene, dar cu FFR >0.80 sau cu arterele coronariene angiografic normale, prezenţa simptomelor ischemice şi evidenţelor obiective de ischemie miocardică ar trebui să constituie dovezi suficiente pentru ca medicul să considere DMC drept un mecanism probabil responsabil pentru simptomele pacientului.

(3) Documentarea obiectivă a ischemiei miocardice

Ghidurile actuale pentru diagnosticarea CPI stabile recomandă pacienţilor simptomatici, cu o probabilitate intermediară pre-test de boală coronariană obstructivă, să fie supuşi testului non-invaziv de diagnosticare pentru detectarea ischemiei miocardice. Obiectivizarea ischemiei miocardice este obţinută cu ajutorul electrocardiografiei (ECG) de repaus sau de efort şi/sau imagisticii neinvazive prin evaluarea fie a perfuziei miocardice cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), tomografie cu emisie de pozitroni (PET) sau cu rezonanţă magnetică cardiacă (CMR), fie a funcţiei cardiace cu ecocardiografia de stres.

Pe parcursul acestor teste, pacienţii cu AM prezintă, de obicei, modificări ale segmentului ST şi angină, şi aproximativ 20-30% din pacienţi prezintă defecte tranzitorii de perfuzie. Doar puţini pacienţi prezintă anomalii regionale de mişcare parietală. Discordanţa dintre semnele clinice şi ECG ale de ischemie şi modificările mecanice se datorează, probabil, unei distribuţii neuniforme a ischemiei rezultate din DMC şi prezintă un contrast puternic comparativ cu dereglările de perfuzie regională şi/sau anomalii ale mişcării parietală observate în ischemia miocardului cauzată de stenoze epicardice cu limitare de flux.

(4) Confirmarea CFR micşorat şi/sau spasmului microvascular cauzând ischemia miocardică

Tehnicile disponibile în prezent nu permit vizualizarea directă a microcirculaţiei coronariene *in vivo*. Evaluarea funcţiei microcirculaţiei coronariene poate fi efectuată invaziv şi neinvaziv folosind tehnici care se bazează pe integritatea funcţională a microcirculaţiei coronare. Un criteriu standard pentru precizarea diagnosticului de AM este confirmarea unui CFR diminuat şi/sau apariţia spasmului microvascular.

Pentru evaluarea CFR pot fi utilizate una din *tehnicile non-invazive*:

- (a) aprecierea non-invazivă a fluxului sangvin miocardic utilizând PET, care permite determinarea CFR prin cuantificarea fluxului sangvin miocardic per gram de ţesut atât în repaus, cât şi în timpul vasodilataţiei farmacologice,

- (b) evaluarea perfuziei miocardice utilizând CMR în timpul hiperemiei maxime induse de administrarea de vasodilatatoare,
- (c) măsurarea componentei diastolice a vitezei fluxului coronarian utilizând Doppler-ecocardiografia transtoracică pe porțiunea distală a coronarei stângi anterioare descendente (LAD).

Actualmente, mulți pacienți sunt diagnosticați cu DMC prin excluderea suspiecției de afectare coronariană epicardică stenozantă, suportând angiografia coronariană invazivă și acest fapt oferă posibilitatea evaluării CFR utilizând una din tehnici invazive disponibile în mod normal în laboratorul de cateterizare. Aceste *tehnici invazive* au fost validate pe larg și sunt dovedite a fi sigure:

- (a) măsurarea CFR utilizând un fir combinat de presiune/termodiluție,
- (b) măsurarea rezervei de viteză a fluxului sanguin coronarian utilizând fir Doppler.

Independent de tehnica utilizată, valorile CFR sub sau egale cu 2,0 sau 2,5 (în funcție de metodologia utilizată) sunt indicative pentru DMC. Recent au apărut tehnici noi pentru evaluarea invazivă a DMC utilizând efectul Doppler – indice de rezistență microvasculară hiperemică și efectul de termodiluție – indicii rezistenței microvasculare.

Spasmul microvascular coronarian, care diferă de spasmul focal al arterei coronare epicardice din angina vasospastică Prinzmetal, poate fi evaluat în timpul studiului invaziv coronarangiografic la pacienții cu durere toracică și artere coronariene angiografic neobstrucționate, utilizând testul cu acetilcolină. Administrarea intracoronariană va provoca la acești pacienți spasm microvascular coronarian, definit prin reproducerea simptomelor, prin schimbări ECG ischemice, dar fără spasmul arterelor epicardice în timpul testării cu acetilcolină. La pacienții cu rezultate non-diagnostice la testul cu acetilcolină pentru spasmul microvascular (de ex. reproducerea simptomelor în timpul testului fără semne de ischemie sau semne de ischemie fără simptome), cu modificări metabolice tranzitorii (de ex. producere de lactat în sinusul coronarian, saturație scăzută de oxigen) pot fi indicative pentru DMC.

Prin urmare, dovezile afectării funcției microvasculare coronare (criteriul 4) pot fi obiectivate de:

- (a) un CFR alterat (valori limită în funcție de metodologie între $\leq 2,0$ și $\leq 2,5$) sau
- (b) spasmul microvascular coronarian la testul cu acetilcolină (aparitia simptomelor, schimbări ECG ischemice, dar nu și spasm epicardial) sau
- (c) indice de rezistență microvasculară coronariană anormal (IMR >25) sau

- (d) fenomenul de flux coronarian lent, definit ca număr de cadre TIMI >25 [6]

Recent, un algoritm general de diagnosticare diferențială a formelor de angină pectorală însoțită cu semne de ischemie miocardică, inclusiv AM, a fost propus de Radico F., Cicchitti V. et al. (fig. 3) [19].

Tratamentul DMC

În prezent, dovezile pentru o terapie eficientă în tratamentul DMC sunt limitate, deoarece nu există studii clinice randomizate mari disponibile. Prin urmare, majoritatea clinicienilor vor trata DMC cu terapii tradiționale antianginoase, care nu vor determina neapărat o îmbunătățire a evoluției și consecințelor bolii. Merită de menționat că tratamentul poate fi variabil și în funcție de tipul de DMC. În plus, nici un studiu nu a evaluat faptul dacă tratând DMC vom obține ca rezultat anumite beneficii prognostice pe termen lung. Având în vedere că prognosticul pacienților cu boală coronariană non-obstructivă este același cu cel al afectării obstructive monovasculare [18], este important ca acești pacienți să fie monitorizați în mod stabil, gestionați activ și să nu fie ignorați sau etichetați cu un diagnostic de durere toracică non-cardiacă.

În privința tratamentului pacienților cu DMC sunt stipulate următoarele recomandări pentru modificarea stilului de viață și terapii aplicate:

1. Excluderea factorilor de risc modificabili: corecția stilului de viață, încurajarea exercițiului fizic dozat, scăderea în greutate, renunțarea la fumat.
2. Control strict al factorilor de risc nemodificabili: diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipidemia, cu atingerea parametrilor similari cu cei recomandați în boala arterelor coronariene [5].
3. Recomandările actuale ale Societății Europene de Cardiologie menționează beta-blocantele ca terapie de primă linie, micșorând necesitățile miocardului în oxigen și majorând timpul de perfuzie diastolică. Atenololul a arătat eficacitate autentică, în comparație cu nitrații și BCC, în diminuarea acceselor de durere toracică la pacienții cu AM, iar Nebivololul adițional a demonstrat majorarea RFC prin stimularea eliberării endoteliale de NO [8].
4. Blocanții canalelor de calciu, deși posedă efecte pozitive la nivelul microcirculației, ducând la relaxarea endotelium-dependentă și micșorând contractura musculaturii vasculare netede prin intermediul reducerii endotelinei-1 (ET-1), nu au arătat beneficii stabile și sunt recomandați în combinație cu beta-blocantele dacă ultimele sunt insuficiente, sau dacă beta-blocantele nu sunt tolerate la pacienți cu DMC. Nisoldipina și Nifedipina ameliore-

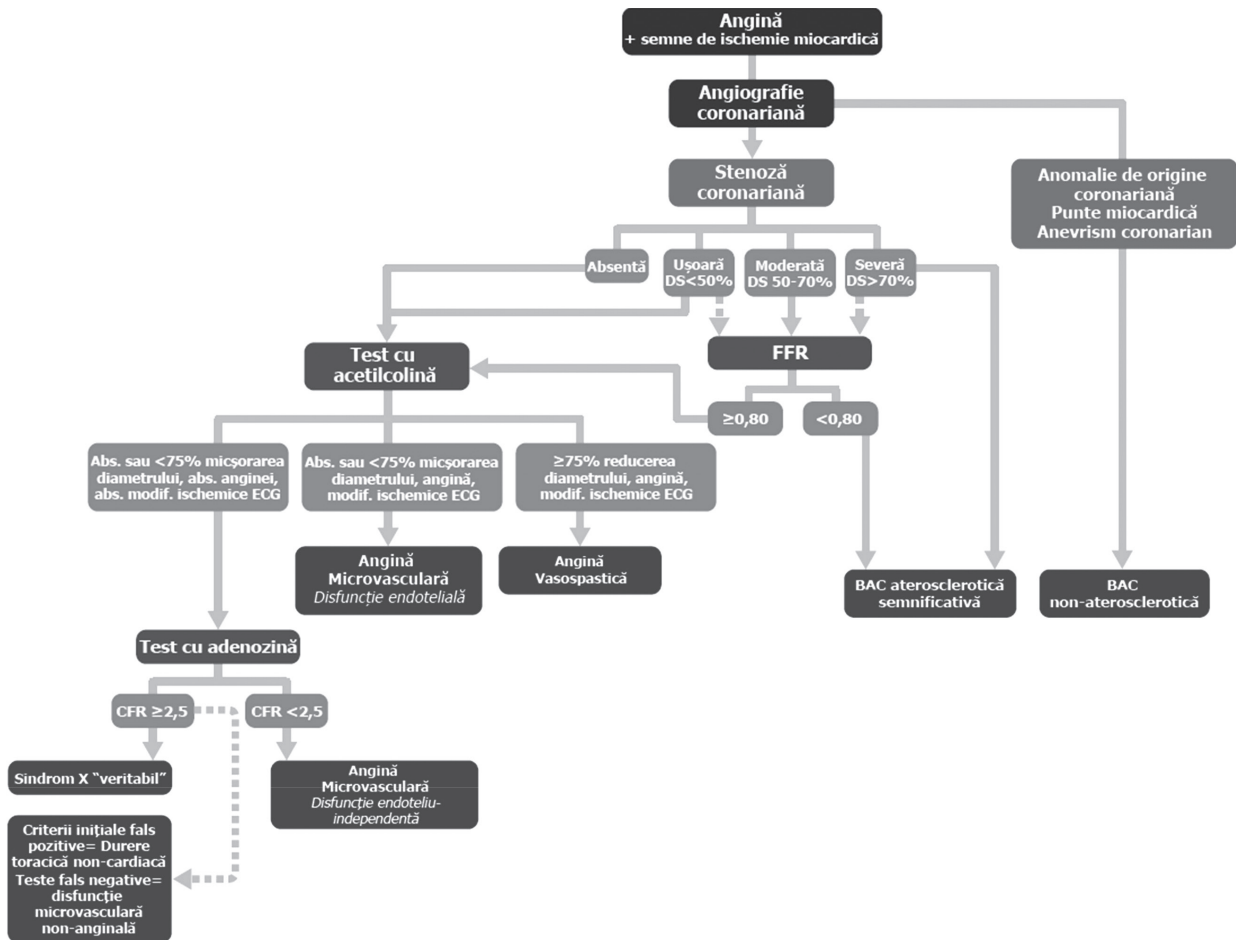


Fig. 3. Algoritm de diagnostic în angină cu semne de ischemie miocardică (Radico et al., 2014).

Notă: BAC – boala arterelor coronariene, CFR – rezervă de flux coronarian, DS – diametrul stenozat, FFR – rezervă fracțională de flux.

- ază simptomele și toleranța la efort, însă adesea se asociază cu aritmii, pe când Verapamil și Diltiazem nu au demonstrat niciun beneficiu [8, 5].
- Medicația secundară de prevenire va include aspirina și statinele. Studii mici au arătat că statinele îmbunătățesc RFC, toleranța la efort, simptomele clinice și calitatea vieții la acești pacienți [3, 10].
 - Nitrații prezintă beneficii variabile la pacienții cu AM, de la efect parțial sau stabilit lent, până la agravarea paradoxală a durerii anginoase. Nitrații cu durată de acțiune scurtă nu au arătat niciun efect pozitiv asupra microvasculaturii și schimbărilor ischemice la testul cu efort, așa cum acționează în vasele epicardice și, prin urmare, nu sunt recomandate, pe când nitrații cu acțiune prelungită posibil pot fi utili în prevenirea episoadelor ulterioare [8, 5].
 - IEC sunt recomandate pentru beneficiile lor semnificative la nivelul microcirculației, determinând ameliorarea RFC și majorarea eliberării de NO.
 - Numeroase preparate medicamentoase cu diverse mecanisme de acțiune sunt actualmente folosite în studii clinice, pentru a evalua oportunitatea administrării în DMC: pentru ameliorarea funcției microvasculare, efecte antianginale, reglarea percepției algice etc. Câteva dintre acestea, cu eventuală perspectivă în domeniu: Nicorandil, activatorul canalelor de calciu, Ranalozina, inhibitorul fluxului tardiv de sodiu, Ivabradina, inhibitorul canalelor If, derivații xantini Aminoflina și Bamifilina, tratament antidepresant, tratament estrogenic substitutiv, până și metode de neurostimulare electrică a cordului pentru diminuarea durerilor și ameliorarea calității vieții la pacienții cu AM refractară la tratament [8, 10].
- Așadar, actualmente, beta-blocantele, aspirina și statinele sunt recunoscute ca și preparate de prima linie la pacienții cu AM primară stabilă.

Pronostic și concluzii

Deși anterior DMC fără boală coronariană epicardică obstructivă era considerată o afecțiune benignă, actualmente există numeroase date pentru un risc de evenimente cardiovasculare adverse similar afectării monocoronariene, iar însăși prezența DMC fie primară izolată, fie asociată altor stări patologice cardiovasculare determină un pronostic nefavorabil și progresiv în timp pentru riscul cardiovascular viitor [1, 8, 18]. Necesită a fi menționat faptul că, în general, majoritatea studiilor la problema DMC au fost mici, iar eterogenitatea în ceea ce privește selecția pacienților, definirea stării de DMC și metodologia utilizată, ar trebui să determine o interpretare cu prudență a rezultatelor acestora.

Criteriile standardizate pentru diagnosticarea AM formulate de COVADIS, oferă o structură de investigație pentru studii diagnostice, prognostice și studii clinice care vizează dezvoltarea unei baze de dovezi necesare pentru orientările în această populație de pacienți în creștere. Criteriile standardizate vor facilita înregistrarea diagnosticului de AM și recrutarea de pacienți adecvați în studiile clinice. Comunitatea științifică medicală promovează ideea de continuare a creșterii bazei de cercetare, care ar evalua etiologia, diagnosticul, tratamentul DMC și conduita acestor pacienți. Nu în ultimul rând, având în vedere că DMC afectează în

mod disproporționat femeile, este de asemenea importantă evaluarea mai minuțioasă a modului în care particularitățile biologice dependente de sex pot juca un rol în această condiție [6, 12].

În concluzie menționăm, morbiditatea pacienților cu angină microvasculară este înaltă, iar problema managementului acestor pacienți persistă, condiția respectivă fiind frecvent asociată cu episoadele continue de durere toracică, inclusiv cu spitalizări repetate după excluderea prin coronaroangiografie a leziunilor stenozante ale arterelor coronariene epicardice. În plus, deoarece mulți dintre bolnavii cu DMC prezintă concomitenți factori de risc aterosclerotic, este previzibil faptul ca boala coronariană aterosclerotică epicardică să se dezvolte ulterior pe parcursul evoluției bolii, lăsând astfel deschise discuțiile la capitolul perspectivei evaluărilor angiografice repetate, pentru a nu rămâne desconsiderat aspectul asocierii bolii coronariene obstructive. Deci este iminent necesară o bază de evidențe, clinic și științific argumentate, pentru a crea algoritmi unici de conduită curentă, de urgență și pe termen lung, pentru a fi aplicate atât la etapa stabilității clinice, cât și în episoadele de instabilitate clinică cu sindrom coronarian acut, inclusiv în infarctul miocardic acut la pacienții cu DMC și artere coronariene epicardice normale.

Bibliografie

1. Brainin Ph., Frestad D., Prescott E. *The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis*. Int. J. Cardiol. 2018, 254, p. 1–9.
2. Wang H., Naghavi M., Allen C., et al. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015*. Lancet. 2016, 388, p. 1459–544.
3. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur. Heart J. 2013, 34(38), p. 2949-3003.
4. Gürses K.M., Oto M.A. *Stable primary microvascular angina. E-Journal of ESC Council for Cardiology Practice*. 2014, 12(30).
5. Alrifai A., Kabach M., Nieves J., et al. *Microvascular Coronary Artery Disease: Review Article*. US Cardiology Review. 2018, 12(1), p. 41–45.
6. Ong P., Camici P.G., Beltrame J.F., et al. *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina*. Int. J. Cardiol. 2018, 250, p. 16–20.
7. Camici P.G., Crea F. *Coronary Microvascular Dysfunction*. N. Engl. J. Med. 2007, 356, p. 830-840.
8. Naderi S. *Microvascular Coronary Dysfunction – an Overview*. Curr. Atheroscler. Rep. 2018, 20, p. 7.
9. Herrmann J., Kaski J.C., Lerman A. *Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality*. Eur. Heart J. 2012, 33(22), p. 2771–2783.
10. Novo G., Novo S. *Coronary microvascular dysfunction: an update*. E-Journal of ESC Council for Cardiology Practice. 2014, 13(5).
11. Ford T.J., Corcoran D., Berry C. *Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need*. Heart. 2018, 104, p. 284-292.
12. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease — addenda*. Eur. Heart J. 2013, 32 p.
13. Lanza G.A., Crea F. *Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology, and management*. Circulation. 2010, 121, p. 2317-2325.
14. Task Force Members, Roffi M., Patrono C., Collet J.Ph., et al. *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur. Heart J. 2016, 37, p. 267–315.

15. Task Force Members, Roffi M., Patrono C., Collet J.Ph., et al. *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation –addenda*. Eur. Heart J. 2016, 14 p.
16. Task Force Members, Ibanez B., James S., Agewall S., et al. *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. Eur. Heart J. 2018, 39(2), p. 119–177.
17. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction 2018*. Eur. Heart J. 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
18. Pepine C.J., Ferdinand K.C., Shaw L.J., et al. *Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman’s problem and need for change in definition on angiography*. J. Am. Coll. Cardiol. 2015, 66, p. 1918–1933.
19. Radico F., Cicchitti V., Zimarino M., et al. *Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests*. JACC: Cardiovasc. Intervent. 2014, 7, p. 453-463.