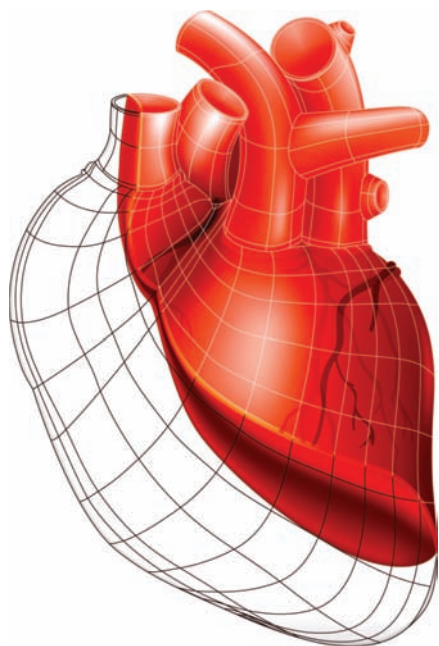


HARRISON

MEDICINĂ CARDIOVASCULARĂ



JOSEPH LOSCALZO

Traducere de
Radu-Emanuel Ion și Ana-Irina Gruescu



CUPRINS

Colaboratori	vii
Prefață	ix

SECȚIUNEA I INTRODUCERE ÎN MEDICINA CARDIOVASCULARĂ

1 Fiziologia sistemului cardiovascular	2
<i>Joseph Loscalzo, Peter Libby, Eugene Braunwald</i>	
2 Epidemiologia bolilor cardiovasculare	18
<i>Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano</i>	
3 Abordarea pacientului cu posibilă boală cardiovasculară	26
<i>Eugene Braunwald</i>	

SECȚIUNEA A II-A DIAGNOSTICUL BOLILOR CARDIOVASCULARE

4 Disconfortul toracic	32
<i>Thomas H. Lee</i>	
5 Dispneea și edemul pulmonar	40
<i>Richard M. Schwartzstein</i>	
6 Hipoxia și cianoza	47
<i>Eugene Braunwald</i>	
7 Edemul	52
<i>Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo</i>	
8 Palpitațiile	60
<i>Joseph Loscalzo</i>	
9 Examinarea fizică a sistemului cardiovascular	62
<i>Robert A. O'Rourke, Eugene Braunwald</i>	
10 Abordarea pacientului cu un suflu cardiac	72
<i>Patrick T. O'Gara, Eugene Braunwald</i>	
11 Electrocardiografia	86
<i>Ary L. Goldberger</i>	
12 Evaluarea cardiacă prin metode imagistice neinvazive: ecocardiografia, cardiologia nucleară și RMN/CT	99
<i>Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glockner, A. Jamil Tajik</i>	

13 Cateterizarea cardiacă și angiografia diagnostică	112
<i>Donald S. Baim</i>	

SECȚIUNEA A III-A TULBURĂRILE DE RITM CARDIAC

14 Principii de electrofiziologie	122
<i>Gordon F. Tomaselli</i>	
15 Bradiaritmiile	132
<i>Gordon F. Tomaselli</i>	
16 Tahiaritmiile	147
<i>Francis Marchlinski</i>	

SECȚIUNEA A IV-A BOLILE INIMII

17 Insuficiența cardiacă și cordul pulmonar	178
<i>Douglas L. Mann</i>	
18 Transplantul cardiac și circulația asistată prelungită	198
<i>Sharon A. Hunt</i>	
19 Boala cardiacă congenitală la adult	203
<i>John S. Child</i>	
20 Valvulopatiile cardiace	215
<i>Patrick O'Gara, Eugene Braunwald</i>	
21 Cardiomiopatia și miocardita	241
<i>Joshua Wynne, Eugene Braunwald</i>	
22 Boala pericardică	254
<i>Eugene Braunwald</i>	
23 Tumorile și traumatismele cordului	265
<i>Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci</i>	
24 Manifestări cardiace ale bolilor sistemice	270
<i>Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci</i>	
25 Endocardita infecțioasă	275
<i>Adolf W. Karchmer</i>	
26 Reumatismul articular acut	290
<i>Jonathan R. Carapetis</i>	
27 Boala Chagas	297
<i>Louis V. Kirchhoff</i>	

28 Șocul cardiogen și edemul pulmonar. 302
Judith S. Hochman, David H. Ingbar

29 Colapsul cardiovascular, stopul cardiac
și moartea subită de cauză cardiacă 311
Robert J. Myerburg, Agustín Castellanos

SECȚIUNEA A V-A BOLI VASCULARE

30 Patogeneza, profilaxia și tratamentul
aterosclerozei. 322
Peter Libby

31 Tulburările metabolismului lipoproteinelor 335
Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

32 Sindromul metabolic 358
Robert H. Eckel

33 Boala cardiacă ischemică 366
*Elliott M. Antman, Andrew P. Selwyn,
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo*

34 Angina instabilă și infarctul miocardic
fără supradenivelare de segment ST. 387
Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

35 Infarctul miocardic cu supradenivelarea
segmentului ST 395
Elliott M. Antman, Eugene Braunwald

36 Intervenția coronariană percutanată 414
Donald S. Baim

37 Boala vasculară hipertensivă 422
Theodore A. Kotchen

38 Afecțiunile aortei. 445
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

39 Bolile vasculare ale extremităților 454
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

40 Hipertensiunea pulmonară 467
Stuart Rich

SECȚIUNEA A VI-A ATLAS CARDIOVASCULAR

41 Atlas de electrocardiografie. 478
Ary L. Goldberger

42 Atlas de imagistică noninvazivă cardiacă 495
*Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons,
James F. Glockner, A. Jamil Tajik*

43 Atlas de aritmii cardiace 504
Ary L. Goldberger

44 Atlas de revascularizare percutanată 517
Donald S. Baim

Anexe

Valori de laborator de importanță clinică. 523
*Alexander Kratz, Michael A. Pesce,
Daniel J. Fink*

Recapitulare și autoevaluare 545
*Charles Wiener, Gerald Bloomfield,
Cynthia D. Brown, Joshua Schiffer,
Adam Spivak*

Index 593

COLABORATORI

ELLIOTT M. ANTMAN

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Samuel L. Levine Cardiac Unit, and Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 33, 35]

ERIC H. AWTRY

Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston [Capitolele 23, 24]

DONALD S. BAIM†

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Vice President, Chief Medical and Scientific Officer, Boston Scientific Corporation, Natick [Capitolele 13, 36, 44]

GERALD BLOOMFIELD

Department of Internal Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Evaluare]

EUGENE BRAUNWALD

Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 1, 3, 6, 7, 9, 10, 20, 21, 22, 33, 34, 35]

CYNTHIA D. BROWN

Department of Internal Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Evaluare]

CHRISTOPHER P. CANNON

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Cardiovascular Division, Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolul 34]

JONATHAN R. CARAPETIS, MBBS

Director, Menzies School of Health Research; Professor, Charles Darwin University, Australia [Capitolul 26]

AGUSTIN CASTELLANOS

Professor of Medicine; Director, Clinical Electrophysiology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami [Capitolul 29]

JOHN S. CHILD

Director, Ahmanson-UCLA Adult Congenital Heart Disease Center; Streisand Professor of Medicine and Cardiology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles [Capitolul 19]

WILSON S. COLUCCI

Thomas J. Ryan Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Cardiovascular Medicine, Boston University Medical Center, Boston [Capitolele 23, 24]

MARK A. CREAGER

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Simon C. Fireman Scholar in Cardiovascular Medicine; Director, Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 38, 39]

ROBERT H. ECKEL

Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics; Charles A. Boettcher II Chair in Atherosclerosis; Program Director, Adult General Clinical Research Center, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center; Director Lipid Clinic, University Hospital, Aurora [Capitolul 32]

DANIEL J. FINK†

Associate Professor of Clinical Pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York [Anexe]

J. MICHAEL GAZIANO

Chief, Division of Aging, Brigham and Women's Hospital; Director, Massachusetts Veterans Epidemiology, Research and Information Center (MAVERIC) and Geriatric Research, Education and Clinical Center (GRECC), Boston VA Healthcare System; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [Capitolul 2]

THOMAS A. GAZIANO

Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolul 2]

RAYMOND J. GIBBONS

Arthur M. and Gladys D. Gray Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester [Capitolele 12, 42]

JAMES F. GLOCKNER

Assistant Professor of Radiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester [Capitolele 12, 42]

ARY L. GOLDBERGER

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, Division of Interdisciplinary Medicine and Biotechnology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [Capitolele 11, 41, 43]

HELEN H. HOBBS

Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Professor of Internal Medicine and Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [Capitolul 31]

JUDITH S. HOCHMAN

Harold Synder Family Professor of Cardiology; Clinical Chief, the Leon H. Charney Division of Cardiology; New York University School of Medicine; Director, Cardiovascular Clinical Research, New York [Capitolul 28]

SHARON A. HUNT

Professor, Cardiovascular Medicine, Stanford University, Palo Alto [Capitolul 18]

DAVID H. INGBAR

Professor of Medicine, Physiology & Pediatrics; Director, Pulmonary, Allergy, Critical Care & Sleep Division; Executive Director, Center for Lung Science & Health, University of Minnesota School of Medicine; Co-Director, Medical ICU & Respiratory Care, University of Minnesota Medical Center, Fairview [Capitolul 28]

ADOLF W. KARCHMER

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [Capitolul 25]

LOUIS V. KIRCHHOFF

Professor, Departments of Internal Medicine and Epidemiology, University of Iowa; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City [Capitolul 27]

†Decedat

THEODORE A. KOTCHEN

Associate Dean for Clinical Research; Director, General Clinical Research Center, Medical College of Wisconsin, Wisconsin [Capitolul 37]

ALEXANDER KRATZ

Assistant Professor of Clinical Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Associate Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital; Director, Allen Pavilion Laboratory, New York [Anexe]

THOMAS H. LEE

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief Executive Officer, Partners Community Health Care, Inc; Network President, Partners Health Care, Boston [Capitolul 4]

PETER LIBBY

Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 1, 30]

JOSEPH LOSCALZO

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine, Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 1, 7, 8, 33, 38, 39]

DOUGLAS L. MANN

Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics; Chief, Section of Cardiology, Baylor College of Medicine, St. Luke's Episcopal Hospital and Texas Heart Institute, Houston [Capitolul 17]

FRANCIS MARCHLINSKI

Professor of Medicine; Director of Cardiac Electrophysiology, University of Pennsylvania Health System, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [Capitolul 16]

ROBERT J. MYERBERG

Professor of Medicine and Physiology; AHA Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami [Capitolul 29]

RICK A. NISHIMURA

Judd and Mary Morris Leighton Professor of Cardiovascular Diseases; Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester [Capitolele 12, 42]

PATRICK T. O'GARA

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston [Capitolele 10, 20]

ROBERT A. O'ROURKE

Distinguished Professor of Medicine Emeritus, University of Texas Health Science Center, San Antonio [Capitolul 9]

MICHAEL A. PESCE

Clinical Professor of Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director of Specialty Laboratory, New York Presbyterian Hospital, Columbia University Medical Center, New York [Anexe]

DANIEL J. RADER

Cooper-McClure Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [Capitolul 31]

STUART RICH

Professor of Medicine, Section of Cardiology, University of Chicago, Chicago [Capitolul 40]

JOSHUA SCHIFFER

Department of Internal Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Review and Self-Assessment]

RICHARD M. SCHWARTZSTEIN

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Chair, Pulmonary and Critical Care Medicine; Vice-President for Education, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [Capitolul 5]

ANDREW P. SELWYN

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [Capitolul 33]

ADAM SPIVAK

Department of Internal Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Evaluate]

A. JAMIL TAJIK

Thomas J. Watson, Jr., Professor; Professor of Medicine and Pediatrics; Chairman (Emeritus), Zayed Cardiovascular Center, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; Consultant, Cardiovascular Division, Mayo Clinic, Scottsdale [Capitolele 12, 42]

GORDON F. TOMASELLI

David J. Carver Professor of Medicine, Vice Chairman, Department of Medicine for Research, The Johns Hopkins University, Baltimore [Capitolele 14, 15]

CHARLES WIENER

Professor of Medicine and Physiology; Vice Chair, Department of Medicine; Director, Osler Medical Training Program, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [Evaluate]

JOSHUA WYNNE

Executive Associate Dean, Professor of Medicine, University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences, Grand Forks [Capitolul 21]

AVERTISMENT

Medicina este un domeniu aflat în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe medicale practice ne măresc cunoașterea, sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei cărți au verificat toate sursele considerate a fi de încredere, în efortul de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea existenței erorii umane sau a modificării conceptelor științelor medicale, nici autorul, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea lucrării curente nu pot garanta în totalitate că toate aspectele sunt precise sau complete, și își declină orice responsabilitate pentru orice eroare ori omisiune sau pentru rezultatele obținute din folosirea informațiilor conținute de această lucrare. De aceea, cititorii sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare informațiile incluse în cutia fiecărui medicament, pentru a fi siguri că datele conținute de lucrarea de față sunt exacte și că nu au fost realizate modificări în doza recomandată sau în contraindicațiile administrării. Aceste recomandări sunt în special importante în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.

Întrebările și răspunsurile din capitolul „Recapitulare și autoevaluare“ au fost preluate din Wiener C., Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., Hauser S.L., Longo D. L., Jameson J. L., Loscalzo J. (editori) Bloomfield G., Brown C. D., Schiffer J., Spivak A. (editori colaboratori). *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review*, 17th ed. New York, McGraw-Hill, 2008, ISBN 978-0-07-149619-3.



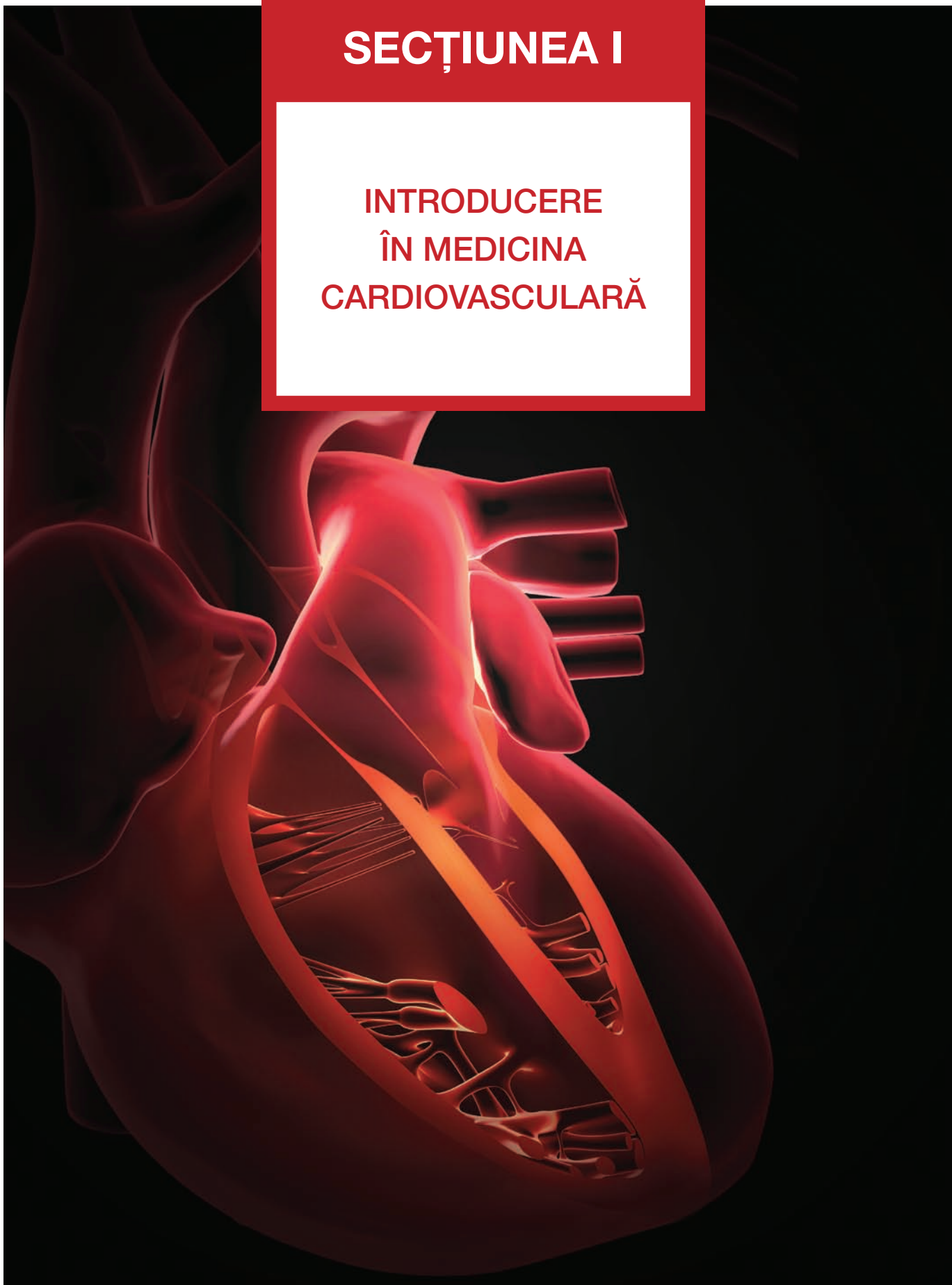
Imaginile globale necesită o atenție sporită pentru a marca diferențele clinice și epidemiologice în practica medicală din întreaga lume.



Imaginile genetice identifică o problemă medicală cu o relație genetică explicită.

SECȚIUNEA I

INTRODUCERE ÎN MEDICINA CARDIOVASCULARĂ





CAPITOLUL 1

FIZIOLOGIA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Joseph Loscalzo ■ Peter Libby ■ Eugene Braunwald

■ Vasele sangvine	2	Procesul contractil	10
Ultrastructura vaselor sangvine	2	Activarea cardiacă	12
Originea celulelor vasculare	2	■ Controlul performanței și al debitului cardiac	13
Fiziologia celulelor vasculare	3	■ Evaluarea funcției cardiace	15
Celula musculară netedă vasculară	5	Funcția diastolică	15
Regenerarea vasculară	8	Metabolismul cardiac	16
Farmacogenomică vasculară	8	Regenerarea țesutului cardiac	17
■ Bazele celulare ale contracției cardiace	8	■ Bibliografie	17
Ultrastructura cardiacă	8		

VASELE SANGVINE

ULTRASTRUCTURA VASELOR SANGVINE

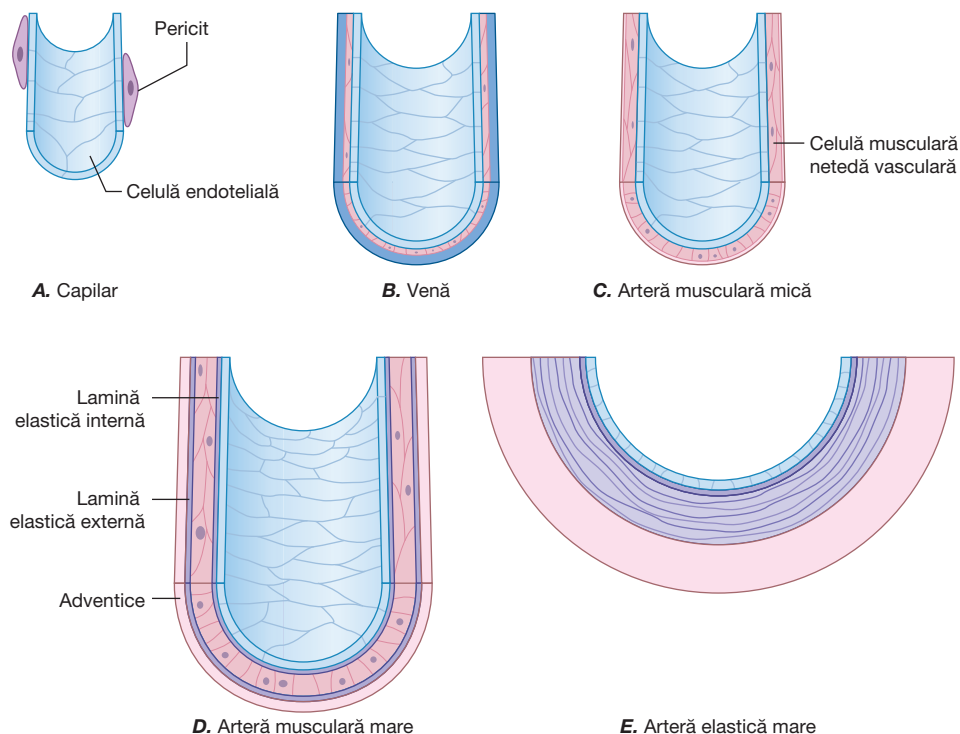
Vasele sangvine participă în mod continuu la homeostazie și contribuie la fiziopatologia tuturor afecțiunilor diferitelor sisteme de organe. Ca urmare, înțelegerea noțiunilor fundamentale de fiziologie vasculară este necesară pentru înțelegerea funcționării normale a tuturor sistemelor de organe și a mecanismelor implicate în numeroase boli. Cele mai mici vase sangvine sunt capilarele, formate dintr-un monostrat de celule endoteliale în vecinătatea cărora sunt dispuse celule numite *pericite*, similare celulelor musculare netede (Fig. 1-1A). Spre deosebire de situația întâlnită în cazul vaselor mai mari, la nivelul microvaselor pericitele nu formează un strat continuu. Venele și arterele au structură trilaminară (Fig. 1-1B-E). *Intima* este alcătuită dintr-un strat de celule endoteliale, care se continuă cu endoteliul capilar. Partea centrală, numită *tunică medie*, este compusă din straturi de celule musculare netede; în cazul venelor, aceste straturi sunt în număr redus (Fig. 1-1B). Tunica externă, numită *adventice*, este formată din matrice extracelulară cu structură laxă în care se găsesc dispersate mastocite, fibroblaști și terminații nervoase. Arterele mai mari au vascularizație proprie, numită *vasa vasorum*, care

irigă straturile externe ale tunicii medii. La majoritatea venelor adventicea este mai grosă decât intima.

Tonusul arteriolelor musculare are rol în reglarea presiunii sangvine și a fluxului sangvin la nivelul diverselor paturi arteriale. Tunica medie a acestor artere mai mici este relativ grosă comparativ cu adventicea (Fig. 1-1C). Tunica medie a arterelor musculare de calibru intermediar este de asemenea bine reprezentată (Fig. 1-1D). Aceste artere sunt afectate frecvent de ateroscleroză. În cazul arterelor mari, elastice, tunica medie este mult mai structurată, fiind alcătuită din benzi concentrice de celule musculare netede, cu dispunere continuă, între care sunt dispuse straturi de matrice extracelulară bogată în elastină (Fig. 1-1E). La nivelul arterelor mai mari se observă clar o structură numită lamină elastică internă, care formează o barieră între intimă și medie. La exterior, tunica medie este delimitată de adventice printr-o lamină elastică externă.

ORIGINEA CELULELOR VASCULARE

La om, intima arterială conține rare celule musculare netede dispuse sub stratul de celule endoteliale vasculare. Originea embriologică a celulelor musculare netede din diferite tipuri de artere diferă. Unele celule musculare netede localizate în paturile arteriale din jumătatea superioară a corpului sunt derivate din creasta neurală, pe când

**FIGURA 1-1**

Reprezentare schematică a structurii diverselor tipuri de vase sangvine. **A.** Capilarele sunt alcătuite dintr-un tub endotelial aflat în contact cu o populație discontinuă de pericite. **B.** Venele au de obicei tunică medie subțire și adventice groasă. **C.** Arterele musculare mici au o tunică medie bine reprezentată.

arterele din jumătatea inferioară a corpului recrutează în timpul dezvoltării celule musculare netede de la nivelul structurilor mezodermice din vecinătate, cum sunt somitele. Dovezi recente sugerează că măduva hematogenă poate da naștere atât la celule endoteliale, cât și la celule musculare netede, mai ales în condițiile reparării unor leziuni vasculare. Capacitatea măduvei osoase de a participa la repararea leziunilor monostratului endotelial contribuie la menținerea sănătății vaselor sangvine și conduce la afecțiuni arteriale atunci când funcționarea normală a acestui mecanism este afectată de stimuli nocivi sau de senescență. Originea exactă a celulelor progenitoare endoteliale și mezenchimale sau a celulelor stem precursorare acestora continuă să fie un domeniu de cercetare activă.

FIZIOLOGIA CELULELOR VASCULARE

Celula endotelială

Celula endotelială, elementul cheie al intimei vasculare, îndeplinește numeroase funcții atât în condiții normale, cât și în diferite stări patologice. Rolul cel mai evident al endoteliului vascular este cel de interfață între țesuturi și compartimentul sangvin. Ca urmare, endoteliul trebuie să regleze în mod selectiv pătrunderea moleculelor și a celulelor în țesuturi. În multe boli vasculare, precum ateroscleroza

D. Arterele musculare mari au tunică medie proeminentă, celulele musculare netede fiind incluse într-o matrice extracelulară complexă. **E.** Arterele elastice mari conțin straturi circulare de țesut elastic, dispuse alternativ cu inele concentrice de celule musculare netede.

și hipertensiunea arterială, capacitatea celulelor endoteliale de a funcționa ca barieră selectivă este afectată. Acest tip de dereglare este întâlnit, de asemenea, în edemul pulmonar și în alte situații caracterizate prin permeabilitate capilară crescută.

Endoteliul participă și la reglarea locală a fluxului sanguin și a calibrului vascular. Diferite substanțe endogene produse de celulele endoteliale, cum sunt prostaciclina, factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu și oxidul nitric (NO), reprezintă in vivo stimuli vasodilatatori fiziologici cu acțiune continuă (Tabelul 1-1). Scăderea producției sau intensificarea catabolismului NO influențează efectul vasodilatator exercitat de endoteliu și contribuie la vasoconstricția excesivă, prezentă în diferite situații patologice. Totodată, celulele endoteliale sintetizează într-o manieră controlată substanțe vasoconstrictoare cu potență mare, cum este endotelina. În condiții patologice (de exemplu, expunere excesivă la angiotensină II), celulele endoteliale și celulele musculare netede produc în cantități mari specii reactive de oxigen, precum anionul superoxid (O_2^-), care intensifică stresul oxidativ local și inactivează NO.

Monostratul endotelial deține un rol central în procesele inflamatorii activate în cadrul mecanismelor normale de apărare ale organismului și în diferite stări patologice. Endoteliul normal este rezistent la contactul prelungit cu

4 TABELUL 1-1

FUNCTIILE ENDOTELIALE ÎN CONDIȚII NORMALE ȘI PATOLOGICE

FENOTIP HOMEOSTATIC	FENOTIP DISFUNCȚIONAL
Vasodilatație	Afectarea dilatației, vasoconstricție
Antitrombotic, profibrinolic	Protrombotic, antifibrinolic
Antiinflamator	Proinflamator
Antiproliferativ	Proproliferativ
Antioxidant	Prooxidant

leucocitele sangvine; totuși, când este activat de produși cu origine bacteriană (cum sunt endotoxinele) sau de citokine proinflamatorii eliberate în cursul infecțiilor sau al traumatismelor, celulele endoteliale încep să exprime o gamă largă de molecule de adeziune leucocitară la nivelul cărora se pot atașa diverse clase de leucocite. Se pare că celulele endoteliale recrutează în mod selectiv tipuri leucocitare distincte, în funcție de tipul stării patologice. Ansamblul moleculelor de adeziune și al chemokinelor generate în cursul infecțiilor bacteriene acute recrutează predominant granulocite. În bolile inflamatorii cronice, precum tuberculoza sau ateroscleroza, celulele endoteliale exprimă molecule de adeziune care recrutează în special leucocite mononucleare, a căror acumulare este caracteristică în aceste afecțiuni.

De asemenea, monostratul endotelial reglează în mod dinamic tromboza și hemostaza. Pe lângă efectul vasodilatator, NO limitează activarea și agregarea plachetară. La fel ca NO, prostaciclina produsă de celulele endoteliale în condiții normale reprezintă un stimul vasodilatator și totodată antagonizează activarea și agregarea plachetară. Celulele endoteliale exprimă pe suprafața lor trombomodulină, care leagă trombina aflată la concentrații joase și inhibă coagularea prin activarea căii proteinei C, fapt care conduce la creșterea catabolismului factorilor de coagulare V_a și VIIIa (astfel încât combate formarea trombilor). Suprafața celulelor endoteliale este acoperită cu glicozaminoglicani de tip heparan sulfat, care alcătuiesc un strat antitrombinic endogen al patului vascular. Totodată, celulele endoteliale participă în mod activ la procesul de fibrinoliză și la reglarea acestuia. Ele exprimă receptori pentru activatorii plasminogenului și produc activator de tip tisular al plasminogenului. Prin generarea locală de plasmină, monostratul endotelial normal stimulează liza trombilor în curs de formare.

Când sunt activate de citokine inflamatorii (de exemplu, endotoxine bacteriene, angiotensină II), celulele endoteliale pot produce în cantități mari un inhibitor major al fibrinolizei, numit inhibitorul de tip 1 al activatorilor plasminogenului (PAI-1; **plasminogen activator inhibitor 1**). Așadar, în condiții patologice, celulele endoteliale pot chiar stimula tromboza locală, în loc de a o combate. Stimulii inflamatori induc și expresia factorului tisular, un element procoagulant cu potență mare, care contribuie la apariția coagulării intravasculare diseminate, întâlnite în sepsis.

De asemenea, celulele endoteliale sunt implicate în fiziopatologia a numeroase boli care includ o componentă imunologică. Liza celulelor endoteliale mediată de complement reprezintă un exemplu de leziune tisulară mediată imunologic. Celulele endoteliale din vasele alogrefelor solide exprimă antigene ale complexelor de histocompatibilitate care sunt diferite de cele exprimate în organismul gazdă (nonsell), astfel încât induc reacția de respingere a grefeii. Leziuni endoteliale mediate imunologic sunt întâlnite și la pacienții cu purpură trombocitopenică sau cu sindrom hemolitic uremic. Așadar, pe lângă rolul deținut în cadrul răspunsurilor imune innăscute, celulele endoteliale participă activ atât la răspunsul imun umoral, cât și la răspunsul imun celular.

Un alt rol al celulelor endoteliale este reglarea creșterii celulelor musculare netede subiacente. Glicozaminoglicanii de tip heparan sulfat, elaborați de celulele endoteliale au rol antiproliferativ. Prin contrast, în urma expunerii la diverși stimuli nocivi, celulele endoteliale au capacitatea de a produce factori de creștere și substanțe chemoattractante, cum este factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), care stimulează migrarea și proliferarea celulelor musculare netede vasculare. Dereglarea producției acestor molecule stimulative ale creșterii conduce la acumularea excesivă de celule musculare netede, caracteristică bolilor arteriale hiperplazice, cum sunt ateroscleroza și stenoza de stent.

Evaluarea clinică a funcției endoteliale

Funcția endotelială poate fi evaluată neinvaziv și invaziv, iar de obicei aceasta se realizează prin măsurarea vasodilatației dependente de endotelium. Folosind agoniști farmacologici sau mecanici, este stimulată eliberarea endotelială acută de efectori moleculari care modifică tonusul celulelor musculare netede subiacente. Funcția endotelială poate fi evaluată invaziv prin folosirea unor substanțe care cresc eliberarea endotelială de NO, cum sunt agoniștii colinergici acetilcolină și metacolină. Abordarea tipică presupune măsurarea cantitativă a variației diametrului arterelor coronare, ca răspuns la infuzia intracoronariană a acestor agenți cu acțiune rapidă și timp de înjumătățire scurt. Neinvaziv, funcția endotelială se evaluează la nivelul antebrățului prin blocarea fluxului sangvin în artera brahială folosind manșeta tensiometrului, după care manșeta este dezumflată și variația fluxului și a diametrului arterial se măsoară ecografic (Fig. 1-2). Această abordare are la bază modificarea eliberării endoteliale de NO (după reluarea fluxului sangvin), secundară stresului mecanic vascular, precum și eliberarea (tranzitorie) de adenzină din țesuturile ischemice ale antebrățului.

În mod normal, variația diametrului vascular, detectată prin aceste abordări invazive și neinvazive, este de aproximativ 10%. La persoanele cu ateroscleroză sau cu factori de risc pentru ateroscleroză (în special hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, diabet zaharat și fumat), evaluarea poate detecta disfuncția endotelială, definită ca variație

CELULA MUSCULARĂ NETEDĂ VASCULARĂ

Celulele musculare netede vasculare reprezintă tipul celular principal al tunicii medii și contribuie activ la fiziologia și fiziopatologia vasculară. Contractia și relaxarea celulelor musculare netede de la nivelul arterelor musculare controlează presiunea sangvină, deci reglează fluxul sangvin regional și postsarcina ventriculară (vezi mai jos). Tonusul vasomotor al venelor, aflat sub controlul tonusului celulelor netede vasculare, reglează capacitanța arborelui venos și influențează presarcina ambelor ventricule. Celulele musculare netede din peretele vaselor mature se replică rar. Această stare de repaus homeostatic a celulelor musculare netede dispare în cazul leziunilor arteriale sau al activării inflamatorii. Proliferarea și migrarea celulelor musculare netede arteriale pot contribui la apariția stenozelor arteriale din ateroscleroză, la remodelarea arteriolară care susține și propagă hipertensiunea și la răspunsul arterial hiperplazic, secundar leziunilor arteriale produse prin angioplastie sau montare de stent. La nivelul circulației pulmonare, migrarea și proliferarea celulelor musculare netede contribuie decisiv la modificările patului vascular pulmonar care se instalează progresiv ca răspuns la stările de flux sangvin crescut în mod susținut, cum se întâmplă în șunturile stânga-dreapta. Acest tip de afectare vasculară pulmonară reprezintă un obstacol major pentru tratamentul multor pacienți adulți, cu boli cardiace congenitale.

De asemenea, celulele musculare netede secretă cea mai mare parte a matricei extracelulare. Producția excesivă de collagen și glicozaminoglicani contribuie la remodelarea arterială și la alterarea fiziologică și biomecanică a arterelor afectate de hipertensiune arterială sau ateroscleroză. În arterele elastice mari, elastina produsă de celulele musculare netede vasculare este importantă atât pentru menținerea structurii arteriale normale, cât și din punct de vedere hemodinamic. Capacitatea arterelor mari, cum este aorta, de a stoca energia cinetică eliberată în sistolă asigură perfuzia tisulară în cursul diastolei. Creșterea rigidității pereților arteriali, asociată cu senescența sau cu diferite stări patologice, se manifestă prin creșterea presiunii pulsului și a postsarcinii ventriculului stâng și reprezintă un factor de prognostic negativ.

Precum celulele endoteliale, celulele musculare netede vasculare nu doar răspund la stimulii vasomotori sau inflamatori elaborați de alte tipuri celulare, ci pot servi și ca sursă a unor astfel de stimuli. De exemplu, în urma stimulării de către endotoxine bacteriene, celulele musculare netede produc cantități mari de citokine proinflamatorii, cum este interleukina 6, precum și cantități mai mici de numeroși alți mediatori proinflamatori. La fel ca celulele endoteliale, celulele musculare netede arteriale eliberează în urma activării inflamatorii mediatori protrombotici, cum sunt factorul tisular, proteina antifibrinolitice PAI-1 și alte molecule care modulează tromboza și fibrinoliza. De asemenea, celulele musculare netede pot sintetiza factori

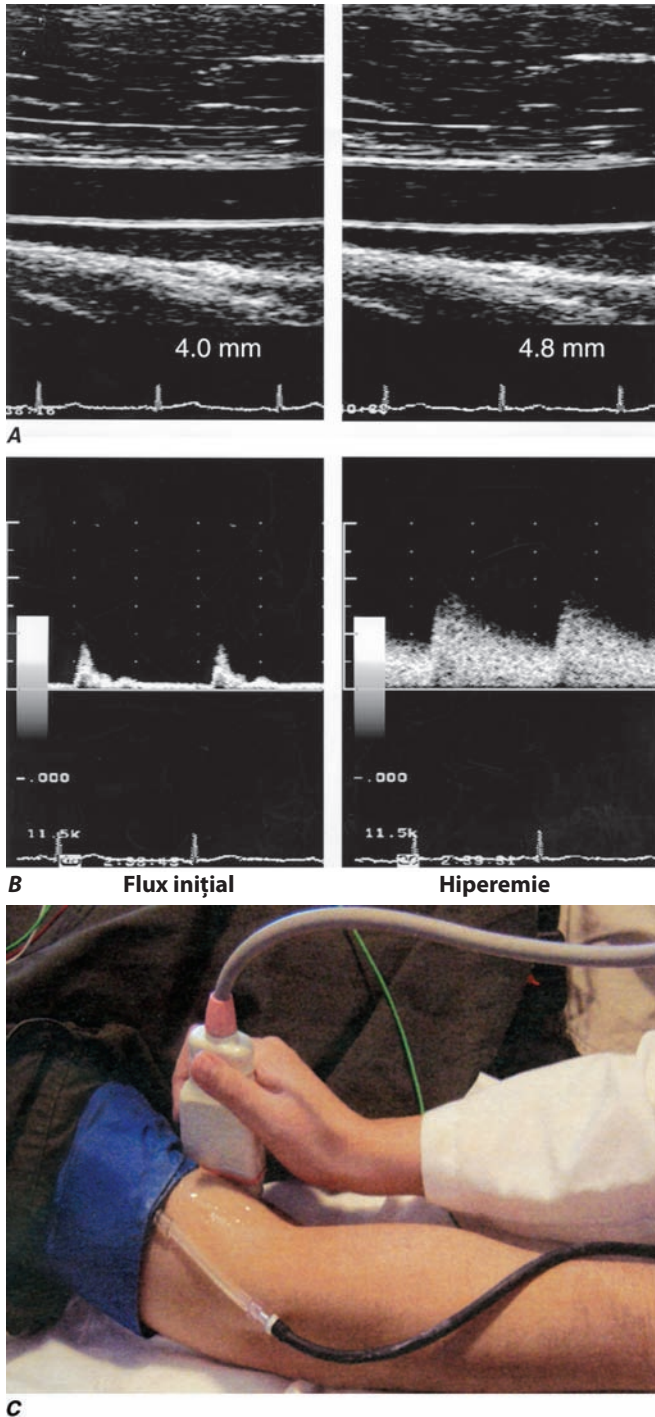
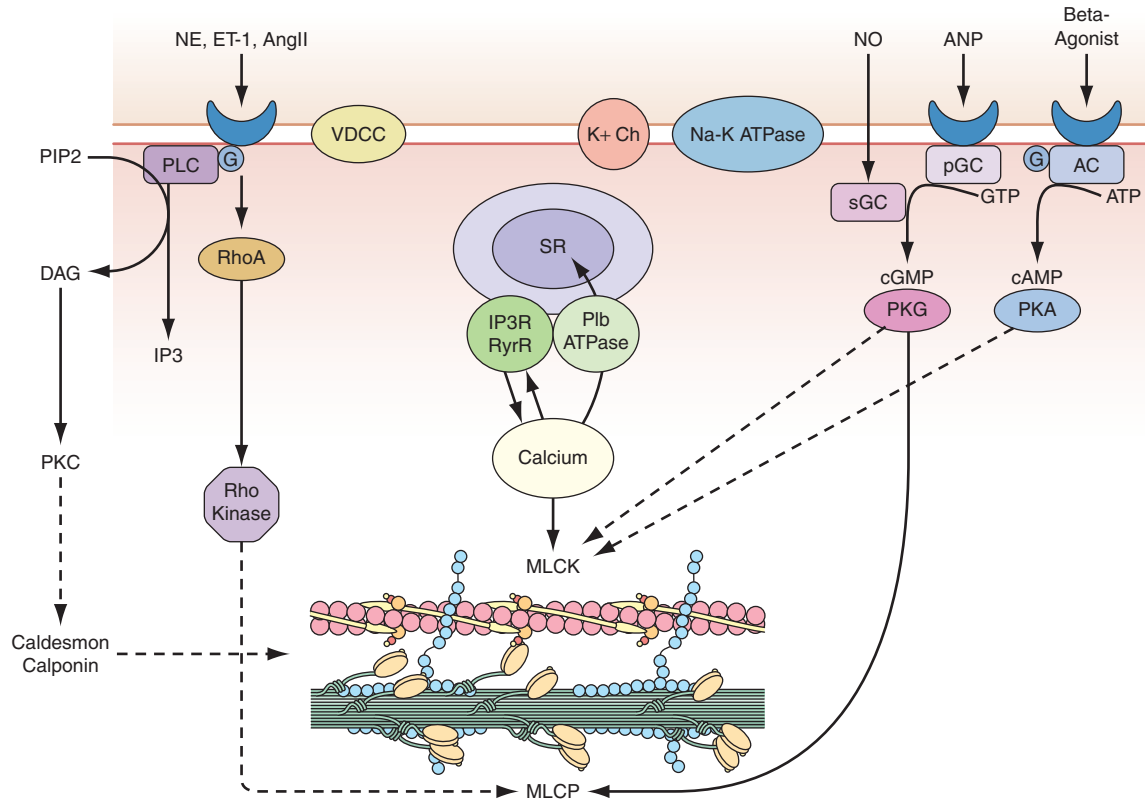


FIGURA 1-2

Evaluarea funcției endoteliale in vivo folosind manșeta tensiometrului pentru a opri și a relua fluxul arterial. După dezumflarea manșetei, variațiile diametrului (A) și ale fluxului sangvin (B) la nivelul arterei brahiale se monitorizează cu ajutorul unei sonde ecografice (C). (Reprodus cu permisiunea lui J. Vita, MD)

mai mică a diametrului arterial și, în cazuri extreme, răspuns vasoconstrictor paradoxal, secundar acțiunii directe a agonistilor colinergici asupra tonusului celulelor musculare netede vasculare.

**FIGURA 1-3**

Reglarea concentrației calciului citoplasmatic în celulele musculare netede vasculare și contracția dependentă de activitatea ATPazică a actomiozinei. NE, norepinefrină; ET-1, endotelină-1; AngII, angiotensină II; PIP₂, fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat; PLC, fosfolipază C; DAG, diacilglicerol; G, proteină G; VDCC, canal de calciu reglat de voltaj (*voltage-dependent calcium channel*); IP₃, inozitol 1,4,5-trifosfat; PKC,

protein-kinază C; SR, reticul sarcoplasmic; NO, oxid nitric; ANP, peptid natriuretic atrial; pGC, guanilat ciclază insolubilă; AC, adenilat ciclază; sGC, guanilat ciclază solubilă; PKG, protein-kinază G; PKA, protein-kinază A; MLCK, kinaza lanțului ușor al miozinei (*myosin light chain kinase*); MLCP, fosfataza lanțului ușor al miozinei (*myosin light chain phosphatase*). (Modificat din B. Berk, în *Vascular Medicine*, ed. 3, p. 23. Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2006)

de creștere cu efect autocrin, care amplifică răspunsurile hiperplazice la leziunile arteriale.

Fiziologia celulelor musculare netede vasculare

Una dintre principalele funcții ale celulelor musculare netede vasculare este menținerea tonusului vascular. Con tracția acestor celule este stimulată de creșterea concentrației calciului citoplasmatic prin influx la nivelul membranei plasmactice și prin eliberare din depozitele intracelulare (Fig. 1-3). Canalele de calciu tip L reglate de voltaj se deschid în momentul depolarizării membrane, care este controlată de pompe ionice energodependente (de exemplu, Na⁺,K⁺-ATPaza) și de canale ionice (de exemplu, canalele de Ca²⁺ sensibile la K⁺). Variațiile locale ale concentrației citoplasmatică a calciului, numite *impulsuri de calciu* (*calcium sparks*), sunt consecința influxului de calciu prin canale de calciu reglate de voltaj, care determină activarea coordonată a canalelor de calciu sensibile la ryanodină, dispuse în grupuri la nivelul reticulului sarcoplasmic (vezi mai

jos). Impulsurile de calciu amplifică mecanismul direct de creștere a calciului citoplasmatic și totodată acționează indirect prin activarea canalelor de clor. De asemenea, impulsurile de calciu reduc contractilitatea prin activarea canalelor de K⁺ cu conductanță înaltă sensibile la calciu, acest efect determinând hiperpolarizarea membranei celulare și limitarea consecutivă a influxului citoplasmatic de calciu prin canalele membranare de Ca²⁺ reglate de voltaj.

Concentrația intracelulară a calciului este crescută și de agoniști biochimici care acționează la nivelul receptorilor specifici și determină activarea fosfolipazei C, sub acțiunea căreia fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatul este hidrolizat cu generare de diacilglicerol (DAG) și inozitol 1,4,5-trifosfat (IP₃). Acești produși derivați din lipidele membranare activează protein-kinaza C și determină creșterea concentrației intracitoplasmatică a calciului. În plus, IP₃ acționează la nivelul receptorilor specifici, localizați în membrana reticulului sarcoplasmic și crește efluxul de calciu din acest depozit intracelular.

Con tracția celulelor musculare netede vasculare este controlată în principal de gradul fosforilării lanțului ușor al

miozinei, care în repaus depinde de echilibrul între acțiunile MLCK și MLCP (kinaza și respectiv fosfataza lanțului ușor al miozinei). Calciul activează MLCK prin formarea complexului calciu-calmodulină; în urma fosforilării lanțului ușor al miozinei de către această kinază, activitatea ATPazică a miozinei crește și contracția poate fi susținută. MLCP defosforilează lanțul ușor al miozinei, cu reducerea consecutivă a activității ATPazice a miozinei și a forței contractile. Rho kinaza fosforilează la treonina din poziția 695 (thr695) subunitatea de legare la miozină a MLCP, iar ca urmare inhibă activitatea fosfatazică a MLCP și crește sensibilitatea aparatului contractil la ionii de calciu. La rândul ei, Rho kinaza este activată de RhoA, o GTPază cu greutate moleculară mică, a cărei activitate este crescută de factorii care stimulează schimbul ribonucleotidelor guanozinice atașate de GTPaze (GEFs; **creșc rata de înlocuire a GDP cu GTP, reactivând aceste enzime**) și diminuată de proteinele care stimulează activitatea GTPazică a enzimei (GAPs; **creșc timpul în care enzima este inactivă, adică legată de GDP**).

Atât AMP ciclic (AMPc), cât și GMP ciclic (GMPc) determină relaxarea celulelor musculare netede vasculare, acționând prin mecanisme complexe. Beta-agoniștii își exercită efectul prin intermediul receptorilor specifici cuplați cu proteine G, care mediază activarea adenilat-ciclazei și deci conversia ATP în AMP ciclic; guanilat ciclaza este activată de NO direct și de peptidul natriuretic atrial indirect, prin intermediul receptorilor specifici cuplați cu proteine G, efectul fiind conversia GTP în GMP ciclic. Acești mediatori (AMPc și GMPc) activează la rândul lor protein-kinaza A și respectiv protein-kinaza G, care inactivează MLCK și reduc astfel tonusul celulelor musculare netede vasculare. În plus, protein-kinaza G poate interacționa direct cu subunitatea de legare la miozină a MLCP (fosfataza lanțului ușor al miozinei), efectul fiind creșterea activității fosfatazice și scăderea tonusului vascular. Totodată, în celulele musculare netede vasculare NO activează mai multe mecanisme care determină reducerea mediată de protein-kinaza G a concentrației citoplasmice a calciului, cum sunt: inactivarea dependentă de fosforilare a enzimei RhoA; scăderea formării de IP_3 ; fosforilarea substratului cGMP-kinazei asociat receptorului pentru IP_3 , cu inhibiția consecutivă a funcției acestui receptor; fosforilarea fosfolambanului, care determină creșterea activității Ca^{2+} -ATPazelor intracelulare și astfel intensifică transportul calciului în reticulul sarcoplasmic; și stimularea dependentă de protein-kinaza G a activității Ca^{2+} -ATPazei din membrana celulară, probabil prin activarea Na^+, K^+ -ATPazei sau prin hiperpolarizarea membranei celulare, secundară activării canalelor de calciu sensibile la K^+ .

Controlul tonusului celulelor musculare netede vasculare

Tonusul celulelor musculare netede vasculare este guvernat de sistemul nervos autonom și de endoteliu, care acționează prin intermediul unor rețele de control foarte bine reglate. Neuronii autonomi străbat adventicea și pătrund în

tunica medie, unde modulează tonusul celulelor musculare netede ca răspuns la stimularea baroreceptorilor și chemoreceptorilor din arcul aortic și din corpii carotidieni, precum și ca răspuns la stimularea termoreceptorilor tegumentari. Aceste componente reglatorii formează arcuri reflexe cu acțiune rapidă a căror activitate este modulată de impulsuri centrale, generate ca reacție la diverse impulsuri senzoriale (olfactive, vizuale, auditive, tactile) sau emoționale. Reglarea autonomă a tonusului vascular este mediată de trei clase de nervi: *simpatici*, ai căror neurotransmițători principali sunt epinefrina și norepinefrina; *parasimpatici*, având ca neurotransmițător principal acetilcolina; și *nonadrenergici/noncolinergici*, o clasă care include două subgrupuri – nervi nitrenergici, cu neurotransmițător principal NO și nervi peptidergici, ai căror neurotransmițători principali sunt substanța P, peptida intestinală vasoactivă (VIP), peptida înrudită genetic cu calcitonina (CGRP = **calcitonin gene-related peptide**) și ATP.

Fiecare dintre acești neurotransmițători acționează prin intermediul unor receptori specifici exprimați de celulele musculare netede vasculare și modulează nivelul calciului intracelular, deci tonusul contractil. Norepinefrina activează receptorii α și epinefrina activează receptorii α și β (receptori adrenergici); de obicei norepinefrina activează receptori postsinaptici α_1 în arterele mari și receptori postsinaptici α_2 în arterele mici și în arteriole, producând vasoconstricție. Celulele musculare netede din majoritatea vaselor sangvine exprimă receptori β_2 -adrenergici și răspund la β -agoniști prin relaxare mediată de AMP ciclic. Acetilcolina eliberată din neuronii parasimpatici se leagă de receptori muscarinici (există cinci subtipuri, M1-5) exprimați de celulele musculare netede vasculare, producând vasorelaxare. În plus, NO crește eliberarea de acetilcolină din neuronii presinaptici, care la rândul ei stimulează eliberarea endotelială de NO. Neuronii nitrenergici eliberează NO produs de NO sintetază, determinând relaxarea celulelor musculare netede vasculare prin mecanismele dependente și independente de GMP ciclic descrise mai sus. Toți neurotransmițătorii peptidergici au efect vasodilatator intens, reducând tonusul vascular în mod direct sau prin eliberarea endotelială de NO.

Endoteliul modulează tonusul musculaturii netede vasculare prin eliberarea directă a mai multor efectori precum NO, prostaciclina și factor hiperpolarizant derivat din endoteliu (care produc vasodilatație) și endotelina (care produce vasoconstricție). Eliberarea acestor substanțe este stimulată de factori mecanici (stres parietal, variații ciclice ale calibrului vascular) și de mediatori biochimici (agoniști purinergici, agonști muscarinici, agonști peptidergici), aceștia din urmă acționând prin intermediul unor receptori endoteliali specifici fiecărei clase.

Pe lângă acești modulatori locali, cu efect paracrin, tonusul musculaturii netede vasculare poate fi influențat și de mediatori circulanți precum norepinefrină și epinefrină, vasopresină, angiotensină II, bradikinină sau peptide natriuretice (ANP, BNP, CNP, DNP), după cum a fost prezentat mai sus.

Creșterea unor vase sangvine noi se poate produce ca răspuns la situații precum hipoxia cronică sau ischemia tisulară. Diversi factori de creștere, cum este factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF), activează o cascadă de semnalizare care stimulează proliferarea endotelială și formarea de structuri tubulare, proces numit *angiogeneză*. Acest proces stă la baza dezvoltării rețelelor vasculare colaterale din miocardul ischemic și este inițiat de activarea selectivă a celulelor progenitoare endoteliale, care pot fi deja prezente în peretele vascular sau pot avea originea în măduva hematogenă și se acumulează în țesutul ischemic corespunzător unei artere obstruate sau cu stenoză severă. În mod normal, la mamifere nu se produce arteriogeneza adevărată (adică formarea unui vas sangvin alcătuit din toate cele trei straturi). Descoperiri recente ale factorilor moleculari importanți în acest proces și a unor celule progenitoare care pot iniția și finaliza dezvoltarea de novo a vaselor sangvine reprezintă un domeniu de cercetare care progresa rapid.

FARMACOGENOMICĂ VASCULARĂ

În ultima decadă s-au înregistrat progrese considerabile în definirea diferențelor genetice care stau la baza variabilității individuale a răspunsurilor farmacologice. Mulți investigatori și-au orientat eforturile în direcția receptorilor și a enzimelor asociate cu modularea neuromorală a

funcției vasculare, precum și asupra enzimelor hepatice care metabolizează medicamentele vasoactive. Polimorfismele genetice asociate cu diferențe de răspuns vascular au adeseori (dar nu întotdeauna) legătură cu variabilitatea activității unor enzime sau a expresiei unor receptori specifici. Unele dintre aceste polimorfisme par a fi distribuite diferențiat în funcție de etnie sau gen. În **Tabelul 1-2** sunt trecute în revistă polimorfismele recent identificate, care stau la baza diferențelor de farmacogenetică vasculară.

BAZELE CELULARE ALE CONTRACȚIEI CARDIACE

ULTRASTRUCTURA CARDIACĂ

Aproximativ trei sferturi din masa ventriculară este reprezentată de celule musculare striate (miocite), cu lungime de 60-140 μm și diametru de 17-25 μm (**Fig. 1-4A**). Fiecare celulă conține multiple structuri alungite cu aspect striat (miofibrile) și dispunere longitudinală, compuse din structuri repetitive numite sarcomere. Citoplasma dintre miofibrile conține alți constituenți celulari, cum sunt nucleul unic localizat central, numeroase mitocondrii și reticulul sarcoplasmic (un sistem membranar intracelular).

Sarcomerul, unitatea structurală și funcțională a contracției, este delimitat de două linii întinse adiacente, numite linii Z. Distanța dintre două linii Z succesive depinde de gradul de contracție sau alungire a mușchiului

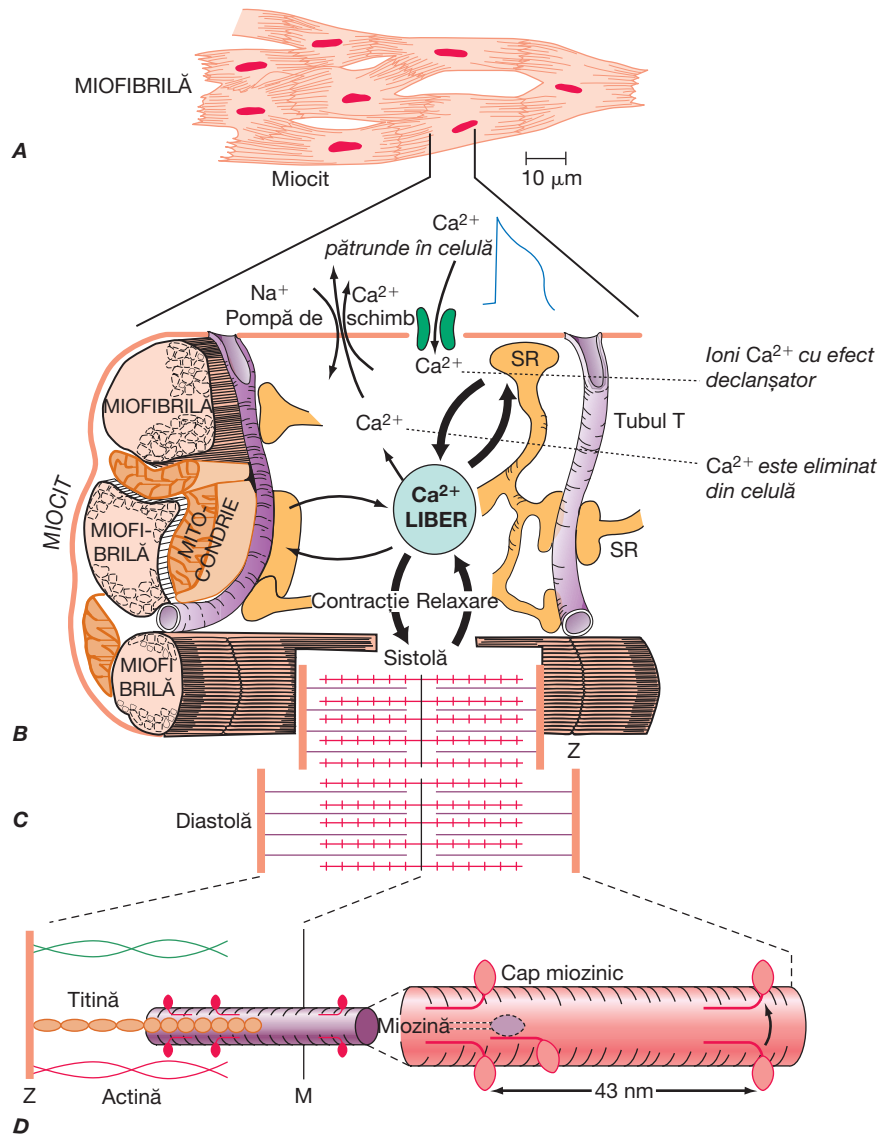
TABELUL 1-2

POLIMORFISME GENETICE ASOCIATE CU FUNCȚIONAREA VASCULARĂ ȘI CU RISCUL DE BOALĂ

GENA DE INTERES	MODIFICAREA PREZENTĂ ÎN ALELA POLIMORFĂ	IMPLICAȚII CLINICE
Receptori α-adrenergici		
α-1A	Arg492Cys	Niciuna
α-2B	Glu9/G1712	Creșterea incidenței CHD
α-2C	A2cDcl3232-325	Diferențe etnice în riscul de hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă
Enzima de conversie a angiotensinei (ACE = angiotensin converting enzyme)	Polimorfism de inserție/deleție la nivelul intronului 16	Alela D sau genotipul DD se asociază cu răspuns crescut la inhibitorii ACE; datele referitoare la creșterea riscului de boală cardiacă aterosclerotică și de hipertensiune arterială sunt inconsistente
Receptorul tip I al angiotensinei II	1166A→C Ala-Cys	Creșterea răspunsului la angiotensină II și creșterea riscului de hipertensiune arterială asociată cu sarcina
Receptori β-adrenergici		
β-1	Ser49Gly Arg389Gly Arg16Gly	Creșterea frecvenței cardiace și a riscului de CMD Creșterea riscului de IC la persoanele de rasă neagră Hipertensiune arterială familială, creșterea riscului de obezitate
β-2	Glu27Gln Thr164Ile	Hipertensiune arterială la persoanele de rasă albă cu diabet zaharat de tip 2 Scăderea afinității receptorilor pentru agoniști și prognostic rezervat la cei cu IC
Receptor tip B2 pentru bradikinină	Cys58Thr, Cys412Gly, Thr21Met	Creșterea riscului de hipertensiune arterială la persoanele din anumite grupuri etnice
Sintetaza endotelială a oxidului nitric (eNOS)	Secvențe nucleotidice repetate prezente în intronii 4 și 13, Glu298Asp Thr785Cys	Creșterea incidenței IM și a trombozei venoase Apariție precoce a bolii coronariene

Notă: CHD, boală cardiacă coronariană; CMD, cardiomiopatie dilatativă; IC, insuficiență cardiacă; IM, infarct miocardic.

Sursă: adaptat după B. Schaefer et al.: Heart Dis 5:129, 2003.

**FIGURA 1-4**

A. Miocite ramificate care formează miofibrilele cardiace. **B.** Rolul critic al variației concentrației citosolice a ionilor de calciu [Ca^{2+}]. Ionii de Ca^{2+} sunt reprezentați schematic cum pătrund în celulă printr-un canal de calciu deschis ca răspuns la sosirea unei de depolarizare propagate de-a lungul sarcolemiei. Aceștia declanșează eliberarea Ca^{2+} din depozitele reticulului sarcoplasmic (SR), ceea ce crește suplimentar concentrația citosolică a Ca^{2+} și inițiază astfel ciclul contracție-relaxare. În final, cantitatea mică de Ca^{2+} care a

pătruns în celulă de la exterior este eliminată predominant prin activitatea pompei de schimb Na^+/Ca^{2+} , pompele sarcolemice de Ca^{2+} fiind mai puțin implicate în acest proces. Gradul variabil de suprapunere a filamentelor de actină cu cele de miozină este ilustrat în sistolă (**B**), când concentrația calciului este maximă, și în diastolă (**C**), când concentrația calciului este minimă. **D.** Capetele moleculelor de miozină, localizate la nivelul filamentelor groase, interacționează cu filamentele de actină. (După L. H. Opie, *Heart Physiology, cu permisiune*. Copyright L. H. Opie, 2004.)

și variază între 1,6 și 2,2 μm . La interiorul sarcomerului se observă benzi luminoase dispuse alternativ cu benzi întunecate, caracteristică ce conferă fibrelor miocardice aspectul striat vizibil la microscopul optic. În centrul sarcomerului este o bandă întunecată cu lungime constantă (1,5 μm) numită bandă A, care se învecinează cu două benzi luminoase de lungime variabilă, numite benzi I. La fel ca în cazul mușchiului scheletic, sarcomerele miocardice conțin două tipuri de miofilamente care se întrepătrund. Filamentele groase, compuse predominant din miozină,

sunt localizate la nivelul benzii A. Acestea au grosimea de circa 10 nm (100 Å) și sunt efilate la capete. Filamentele mai subțiri, compuse predominant din actină, pornesc de la linia Z și traversează banda I pătrunzând în banda A. Au grosimea de aproximativ 5 nm (50 Å) și lungimea de 1 μm . Așadar, filamentele subțiri se suprapun cu cele groase numai la nivelul benzii întunecate (banda A), pe când banda luminoasă (banda I) conține doar filamente subțiri. Examinarea la microscopul electronic evidențiază în benzile A prezența unor punți care unesc filamentele groase cu

PROCESUL CONTRACTIL

La baza modelului filamentelor glisante pentru contracția musculară stă observația fundamentală că lungimea filamentelor groase și a celor subțiri rămâne constantă în cursul contracției și al relaxării. În momentul contracției filamentele de actină pătrund mai mult în banda A. Pe tot parcursul acestui proces lungimea benzii A rămâne constantă, în timp ce benzile I se scurtează și liniile Z se apropie între ele.

Molecula de *miozină* este o proteină fibroasă asimetrică, cu structură complexă și masă moleculară de aproximativ 500 000 Da; are o porțiune liniară cu lungimea de circa 150 nm (1 500 Å), la capătul căreia se găsește o porțiune globulară (capul miozinic). Aceste regiuni globulare formează punți între moleculele de miozină și cele de actină

și posedă activitate ATPazică. Miofilamentul gros este compus din aproximativ 300 de molecule de miozină suprapuse în sens longitudinal, cu porțiunile liniare dispuse ordonat, polarizat, și porțiunile globulare proiectate la exterior pentru a putea interacționa cu actina și genera astfel forța necesară scurtării sarcomerului (Fig. 1-4B).

Actina are masă moleculară de aproximativ 47 000 Da. Filamentul subțire este alcătuit din două lanțuri formate din molecule de actină, dispuse elicoidal unul în jurul celuilalt sub forma unui dublu helix și susținute de o moleculă mai mare, numită tropomiozină. Pe fiecare astfel de filament se găsesc la intervale regulate grupuri de proteine reglatorii numite troponine (C, I și T) (Fig. 1-5). Spre deosebire de miozină, actina nu are activitate enzimatică intrinsecă, dar se combină reversibil cu miozina în prezența ATP și Ca^{2+} . Ionii de calciu activează domeniul ATPazic al miozinei, crescând rata de scindare a ATP, sursa de energie pentru contracție (Fig. 1-5). Activitatea

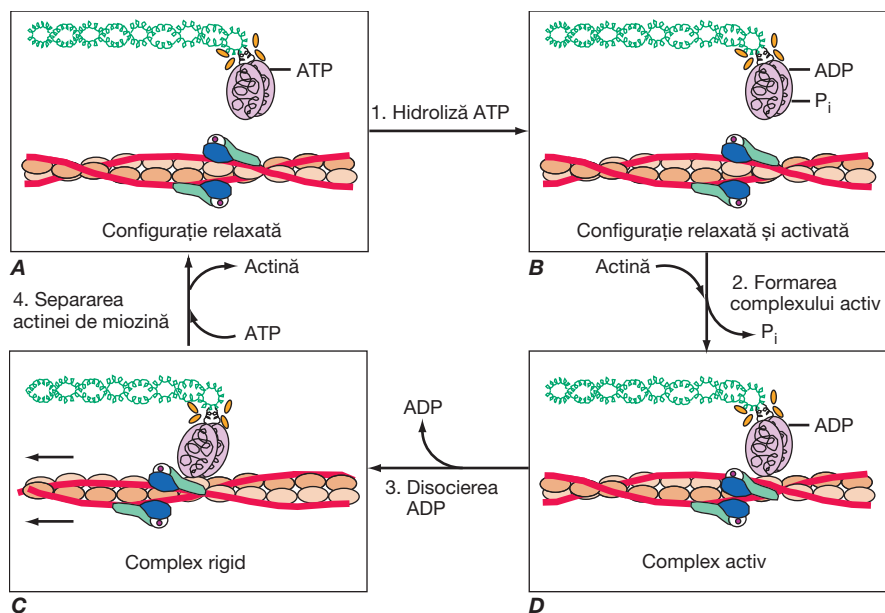


FIGURA 1-5

Patru etape ale contracției și relaxării mușchiului cardiac. În miocardul relaxat (A), legarea ATP de punțile transversale determină separarea capetelor miozinice de filamentele de actină. **Etapa 1.** Domeniul ATPazic al capului miozinic hidrolizează ATP-ul atașat, iar energia chimică a nucleotidei este transferată către puntea transversală, care astfel devine activată (B). Când concentrația citosolică a Ca^{2+} este scăzută, cum se întâmplă în mușchiul relaxat, reacția nu se poate desfășura, deoarece tropomiozina și complexul troponinic de pe filamentul subțire blochează interacțiunea situsurilor active ale actinei cu punțile transversale. Ca urmare, deși punțile transversale sunt activate, acestea nu pot interacționa cu actina. **Etapa 2.** Legarea Ca^{2+} de troponina C conduce la expunerea situsurilor active ale filamentelor subțiri, astfel încât punțile transversale ale miozinei interacționează cu actina și formează un complex activ (D) în care energia provenită din ATP este reținută în

structura punții transversale, a cărei orientare încă nu s-a modificat. **Etapa 3.** Mușchiul se contractă când ADP disociază de puntea transversală. Această etapă conduce la formarea unui complex rigid cu energie scăzută (C), în care energia obținută din ATP a fost utilizată pentru efectuarea de lucru mecanic (mișcarea de baleiere a punții transversale). **Etapa 4.** Puntea transversală revine la starea de repaus, iar ciclul se încheie când o nouă moleculă de ATP se leagă de complexul rigid și induce disocierea acesteia de filamentul de actină. Acest ciclu se repetă până când calciul nu mai interacționează cu moleculele de troponină C de pe filamentele de actină, ceea ce face ca proteinele contractile să revină la starea de repaus, cu puntea transversală activată. ATP, adenzin-trifosfat; ATPază, adenzin-trifosfatază; ADP, adenzin-difosfat. (După A. M. Katz, *Heart failure: Cardiac function and dysfunction, în Atlas of Heart Disease*, ed. 3, W. S. Colucci (ed). Philadelphia, Current Medicine, 2002)