

GHIDUL OPIE **MEDICAMENTE** **CARDIOVASCULARE**

ASOCIAT TRATATULUI *BRAUNWALD'S*
HEART DISEASE

EDIȚIA A NOUA

DEEPAK L. BHATT

Coordonatorul ediției
în limba română:
ADINA POPA

Prior.



GHIDUL OPIE MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE

ASOCIAT TRATATULUI **BRAUNWALD'S**
HEART DISEASE

EDIȚIA A NOUA

DEEPAK L. BHATT, MD, MPH

Executive Director of Interventional Cardiovascular Programs
Brigham and Women's Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School

COORDONATORUL EDIȚIEI ÎN LIMBA ROMÂNĂ

Adina Popa, conferențiar dr.

Disciplina Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de
Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“ Cluj-Napoca

Prior.
București, 2023

Cuprins

- 1** *Medicația bolii coronariene ischemice, 1*
WILLIAM E. BODEN
- 2** *Medicamente antihipertensive, 97*
LUKE J. LAFFIN • GEORGE L. BAKRIS
- 3** *Medicația insuficienței cardiace, 147*
JEFFERSON L. VIEIRA • MANDEEP R. MEHRA
- 4** *Medicamente antidiabetice, 231*
CARA REITER-BRENNAN • OMAR DZAYE •
MICHAEL J. BLAHA • ROBERT H. ECKEL
- 5** *Medicamente pentru obezitate, 277*
BENJAMIN M. SCIRICA
- 6** *Medicamente normolipemiante, 299*
ALIZA HUSSAIN • CHRISTIE M. BALLANTYNE
- 7** *Medicamente care țintesc inflamația, 359*
PETER LIBBY • AHMED A.K. HASAN • ANJU NOHRIA
- 8** *Medicamente antitrombotice, 387*
RICHARD C. BECKER • SREEKANTH VEMULAPALLI •
VLAD COTARLAN • MOHAMMED A. EFFAT
- 9** *Medicamente antiaritmice, 533*
ATUL VERMA
- 10** *Medicația afecțiunilor vasculare, 593*
MARC P. BONACA

11 *Medicamente indicate în hipertensiunea pulmonară, 623*

STEPHEN Y. CHAN • MICHAEL V. GENUARDI

Index, 657

Cuvânt-înainte

Lionel Opie a fost un om de știință strălucit, ingenios, un spirit renașcentist în adevăratul sens al cuvântului. Cercetările sale asupra metabolismului cardiac, asupra rolului sistemului nervos simpatic în insuficiența cardiacă și în ischemia miocardică au fost apreciate de fiziologi și admirate de cardiologi. Dr. Opie a fost un lider al cărui Institut de Cercetare Cardiovasculară din Cape Town, Africa de Sud, s-a remarcat și a primit respectul cuvenit la nivel mondial. Pe cât de influente au fost cercetările sale, pe atât de extraordinare au fost abilitățile acestuia de a transmite informații – fie la patul bolnavului sau pe podiumul de conferințe. Lucrările sale au fost deosebit de importante. Cele 8 ediții ale lucrării *Drugs for the Heart* au avut cel mai mare impact la nivel mondial, dintre cele 31 de cărți ale sale. Dr. Opie a explicat, în termeni relativ simpli și cu ajutorul excelentelor sale figuri, mecanismele de acțiune ale medicamentelor cardiovasculare. Cartea a oferit clinicienilor o înțelegere solidă a acestui aspect din ce în ce mai important și în continuă expansiune al cardiologiei. În timp ce numeroșii săi prieteni și, literalmente, sute de mii de studenți ai săi deplâng dispariția lui Lionel, editorii cărții *Braunwald's Heart Disease* au dorit să continue abordarea sa, de mare succes, în ceea ce privește educația cardiologilor și a stagiariilor acestora. Din fericire, ambele cărți au fost publicate de aceeași editură, Elsevier, și același excelent director editorial, Dolores Meloni. Pentru a realiza acest lucru, editorii care s-au ocupat de *Heart Disease* l-au ales pe Dr. Deepak L. Bhatt, pentru a-și asuma responsabilitatea editorială în cazul acestei ediții (a noua) a cărții *Drugs for the Heart*, numită acum *Opie's Cardiovascular Drug*. La fel ca Dr. Opie, Dr. Bhatt a avut contribuții enorme cu privire la înțelegerea și utilizarea unei diversități de tratamente farmacologice actuale ale tulburărilor cardiovasculare. Bazându-se în mod cert pe punctele forte ale edițiilor precedente, cartea a fost rescrisă de un grup de specialiști talentați, nu doar cardiologi, ci și din domeniul endocrinologiei, hematologiei, nefrologiei și al medicinei vasculare, selectați cu grijă de Dr. Bhatt, a cărui coordonare de excepție este evidentă în întreaga carte. Acesta a păstrat utilizarea figurilor explicative și a fost ajutat de Dr. Bernard Bulwer, un excelent ilustrator medical, facilitând astfel accesul la informație, chiar și în cazul celor mai complexe concepte.

Întâmpinăm cu mare entuziasm *Ghidul Opie de medicamente cardiovasculare*, ca nou însoțitor al cărții *Heart Disease*.

Eugene Braunwald, MD
Peter Libby, MD
Robert O. Bonow, MD

Douglas L. Mann, MD
Gordon F. Tomaselli, MD
Scott Solomon, MD

Prefața ediției în limba engleză

Când eram student la medicină, obișnuiam să am la mine a doua ediție a textului clasic al doctorului Opie despre medicamentele pentru afecțiuni cardiace. Prin urmare, a fost o onoare deosebită pentru mine când Dr. Braunwald m-a rugat să preiau funcția de editor al acestei ediții (a noua), care se alătură seriei de cărți care însoțesc *Braunwald's Heart Disease*.

Odată cu această ediție, titlul se schimbă din *Drugs for the Heart în Opie's Cardiovascular Drugs*, recunoscând în același timp moștenirea bogată transmisă de Dr. Opie, precum și o evoluție prin care nu se mai pune accentul doar pe inimă, ci se ia în considerare întregul sistem cardiovascular. Cu siguranță, anumite subiecte precum medicamente pentru angină pectorală, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, aritmii, tromboză și dislipidemie încă sunt abordate. Cu toate acestea, extinderea către obezitate, medicină vasculară, hipertensiune pulmonară, inflamație și întregul spectru al bolilor cardiometabolice reflectă transformarea cardiologiei atât în privința practicii clinice, cât și a studiilor clinice.

Colectivul de autori include experți în cardiologie și subspecialități ale acesteia, precum și în medicină vasculară, nefrologie, endocrinologie și hematologie. Această abordare multidisciplinară ilustrează interconexiunea dintre specialitățile medicale și este cea care a condus la studiile ample asupra rezultatelor cardiovasculare în diabet, care au făcut ca domeniul să avanseze la un alt nivel, dincolo de simpla reducere a glicemiei, urmărind obiective cardiovasculare – și nu doar cele privind ischemia, ci și insuficiența cardiacă, despre care am aflat că reprezintă o problemă cel puțin la fel de supărătoare precum infarctul miocardic la persoanele cu diabet. Așadar, orice domeniu poate progresa în mod real pe baza acestui principiu de schimb prolific de informații, iar cartea de față încearcă să urmeze această filosofie. Pe lângă prezentarea și interpretarea datelor, acești distinși autori au folosit din plin grafica, după modelul „Opiegramelor” care au făcut ca edițiile anterioare să fie atât de populare nu numai printre medicii în formare, ci și printre practicienii cu experiență. Sper ca această carte să fie educativă pentru cititori, plăcută la citit, utilă din punct de vedere clinic și un companion valoros pentru aceia care-și croiesc drum în lumea din ce în ce mai complexă și în continuă evoluție a medicamentelor cardiovasculare.

Deepak L. Bhatt, MD, MPH

Prefața ediției în limba română

Potrivit numeroaselor rapoarte publicate, bolile cardiovasculare constituie și azi principala cauză de deces la nivel mondial și în România. Ca urmare, cercetarea intensă în acest domeniu, orientată spre identificarea de noi ținte terapeutice, a condus la progrese în dezvoltarea medicamentelor cardiovasculare în ultimii ani. Noile medicamente și strategii terapeutice au transformat peisajul tratamentelor cardiovasculare, abordând noile medicale nesatisfăcute sau sprijinind terapiile existente.

În contextul acestor noi provocări și descoperiri, cunoașterea în profunzime a terapiilor cardiovasculare, de către fiecare medic, este esențială pentru a asigura o asistență medicală personalizată, de înaltă calitate, pacienților. *Ghidul Opie. Medicamente cardiovasculare* reprezintă o resursă prețioasă în acest demers, oferind o perspectivă echilibrată asupra mecanismului de acțiune, a eficacității, a siguranței și a indicațiilor terapeutice ale fiecărui agent farmacologic. Cu o abordare bazată pe dovezi științifice, cartea oferă o perspectivă cuprinzătoare asupra claselor terapeutice. Sunt prezentate date clinice relevante privind medicamentele cardiovasculare, precum și informații privind utilizarea practică a acestora.

Conștientizând valoarea acestei lucrări de referință, ajunsă la ediția a noua, editura PRIOR a inițiat traducerea ei pentru a o pune la dispoziția profesioniștilor din domeniul medical din România, facilitând, astfel, accesul la informații actualizate privind farmacologia și utilizarea medicamentelor cardiovasculare. Cartea oferă o bază solidă și de încredere pentru învățare, dar și pentru luarea deciziilor terapeutice informate, reprezentând, astfel, un instrument util atât pentru studenți și rezidenți, cât și pentru medicii specialiști cu experiență. De asemenea, informațiile conținute sunt de ajutor și farmaciștilor clinicieni, membri ai echipei medicale, pentru a evalua eficacitatea și siguranța terapiei cardiovasculare.

Doresc să le mulțumesc colegilor mei, cadre didactice ale Facultății de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, farmaciști clinicieni la Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, care s-au implicat în acest proiect și au realizat traducerea cărții *Ghidul Opie. Medicamente cardiovasculare*.

Bineînțeles, orice traducere este perfectibilă, erorile de traducere și adaptare a textului fiind inerente. Ne-ar bucura să ne transmiteți observațiile, corecturile și sugestiile dumneavoastră, acelea pe care le considerăm utile pentru optimizarea ediției următoare.

Conf. dr. Adina Popa

Medicația bolii coronariene ischemice

WILLIAM E. BODEN

Introducere

Managementul actual al bolii coronariene ischemice necesită o bună înțelegere a fiziopatologiei factorilor precipitanți, atât ai anginei pectorale, cât și ai ischemiei miocardice de la care principiile farmacoterapiei pot fi aplicate și adaptate cauzelor specifice care stau la baza acestor dezechilibre între necesarul și oferta de oxigen la nivelul miocardului. Acest capitol detaliază mai multe clase mari de medicamente, care țintesc atât ameliorarea simptomelor, cât și a consecințelor reducerii fluxului sanguin coronarian și a dezechilibrelor cerere-ofertă miocardică pentru care sunt vizate tratamente specifice, inclusiv compușii tradiționali (β -blocante, nitrați, blocante ale canalelor de calciu), precum și noile antianginoase, cum ar fi ranolazina, dar și agenți care nu sunt disponibili în Statele Unite, însă sunt disponibili la nivel internațional. Aceste medicamente sunt discutate detaliat, atât pentru sindroamele coronariene acute, cât și pentru cele cronice, cu o atenție sporită asupra alegerii medicamentelor, a aspectelor legate de doze, de interacțiunile medicamentoase și de efectele secundare comune, care pot influența alegerea tratamentului.

β -blocante

Introducere

Antagoniștii receptorilor β -adrenergici rămân o piatră de temelie în gestionarea bolii coronariene ischemice, cu excepția anginei Prinzmetal sau a ischemiei miocardice datorate vasospasmului coronarian. În ghidurile societăților de cardiologie, blocarea receptorilor β încă este considerată, pe scară largă, terapie standard pentru angina de efort, angina

instabilă și pentru angina cu prag variabil (angina mixtă), în special în cazul în care creșterea frecvenței cardiace și/sau a tensiunii arteriale (TA) (inclusiv creșterea produsului rată–presiune care are loc în timpul exercițiilor fizice sau al stresului) determină o creștere a consumului de oxigen. β -blocantele au un rol important în reducerea mortalității, atunci când sunt utilizate ca prevenție secundară după infarctul miocardic (IM), deși datele care să susțină rolul benefic al blocantelor β la pacienții cu boală cardiacă ischemică fără IM prealabil lipsesc. Și, cu toate că β -blocantele exercită efecte benefice semnificative în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă (în special la pacienții cu insuficiență cardiacă cu FE redusă) și au un rol important ca antiaritmice pentru a controla frecvența ventriculară în fibrilația atrială cronică, precum și pentru a trata ca adjuvanți hipertensiunea arterială, administrarea β -blocantelor în aceste afecțiuni nu va fi discutată în acest capitol. Indicațiile stabilite și aprobate pentru β -blocante în SUA sunt prezentate în Tabelul 1.1.

Complexitatea extraordinară a sistemului de semnalizare β -adrenergic a evoluat probabil cu milioane de ani în urmă, când activarea rapidă era necesară pentru a vâna și a opune rezistență animalelor, fiind nevoie de inactivare rapidă în timpul repausului și al refacerii. Aceste mecanisme sunt acum analizate.¹

Tabel 1.1

| Indicații pentru β-blocare și medicamentele aprobate de FDA în SUA | |
|--|---|
| Indicații pentru β-blocare | Medicamente aprobate de FDA |
| 1. Boală cardiacă ischemică | |
| Angina pectorală | Atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol |
| Ischemia silențioasă | Niciunul |
| IMA, fază timpurie | Atenolol, metoprolol |
| IMA, perioadă de urmărire | Propranolol, timolol, metoprolol, carvedilol |
| Ischemia perioperatorie | Bisoprolol ^a , atenolol ^a |
| 2. Hipertensiune arterială | |
| Hipertensiune, sistemică | Acebutolol, atenolol, bisoprolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, timolol |
| Hipertensiune, severă, urgență | Labetalol |
| Hipertensiune cu HVS | Se preferă BRA |
| Hipertensiune, izolată sistolică | Nu sunt studii, se preferă diuretic, BCC |
| Feocromocitom (care deja au primit alfa-blocare) | Propranolol |
| Hipertensiune, severă, perioperatorie | Esmolol |

| Indicații pentru β -blocare | Medicamente aprobate de FDA |
|---|--|
| 3. Aritmii | |
| Tahicardie sinusală urgentă în exces | Esmolol |
| Tahicardii (sinusală, TSV și TV) | Propranolol |
| Supraventriculară, perioperatorie | Esmolol |
| Recurența FA, FLA | Sotalol |
| Controlul ritmului ventricular în FA, FLA | Propranolol |
| Tahiaritmii induse de digitale | Propranolol |
| Aritmii din anestezie | Propranolol |
| Controlul CVP | Acebutolol, propranolol |
| Tahicardie ventriculară severă | Sotalol |
| 4. Insuficiență cardiacă congestivă | Carvedilol, metoprolol, bisoprolol ^a |
| 5. Cardiomiopatie | |
| Cardiomiopatia obstructivă hipertrofică | Propranolol |
| 6. Alte indicații cardiovasculare | |
| STP | Propranolol la doze mici ^a |
| Disecția de aortă, sindrom Marfan, prolaps de valvă mitrală, prelungirea congenitală QT, tetralogia lui Fallot, tahicardie fetală | Toate? ^a Doar unele testate ^a |
| 7. Indicații centrale | |
| Anxietate | Propranolol ^a |
| Tremor esențial | Propranolol |
| Profilaxia migrenei | Propranolol, nadolol, timolol |
| Sindrom de abținere la alcoolici | Propranolol ^a , atenolol ^a |
| 8. Endocrin | |
| Tireotoxicoză (aritmii) | Propranolol |
| 9. Gastrointestinal | |
| Varice esofagiene? (rezultatele nu sunt bune) | Propranolol? ^a Timolol, studiu negativ ^a |
| 10. Glaucom (administrare locală) | Timolol, betoxalol, carteolol, levobunolol, metipranolol |

^aBine testate, dar nu au fost aprobate de FDA.

FA, fibrilație atrială; FLA, flutter atrial; IMA, infarct miocardic acut; BRA, blocant al receptorului angiotensinei; BCC, blocant al canalelor de calciu; FDA, Food and Drug Administration; HVS, hipertrofia ventriculului stâng; STP, sindrom de tahicardie posturală; CVP, contracții ventriculare premature; TSV, tahicardie supraventriculară; TV, tahicardie ventriculară.

Mecanism de acțiune

Receptorul β_1 -adrenergic și transducția semnalului. Situat pe sarcolema cardiacă, receptorul β_1 face parte din sistemul adenilil (adenilat) ciclazei (Fig. 1.1) și este parte a grupului de receptori cuplați cu proteina G. Sistemul proteinei G leagă receptorul de adenilat ciclază (AC), atunci când proteina G se află în configurația stimuloare (G_s , numită și $G_{\alpha s}$). Legătura este întreruptă de forma inhibitoare (G_i sau $G_{\alpha i}$), a cărei formare rezultă din stimularea muscarinică după activarea vagală. Când este activată, AC produce adenzin monofosfat ciclic (AMPc) din adenzin trifosfat (ATP). Mesagerul secund intracelular al stimulării β_1 este AMPc; printrе acțiunile sale se numără „deschiderea” canalelor de calciu pentru a crește rata și forța contracției miocardice (efectul inotrop pozitiv) și recaptarea crescută a calciului citosolic în reticulul sarcoplasmatic (RS; efect relaxant sau lusitropic, vezi Fig. 1.1). În nodul sinusal, curentul pacemaker este crescut (efect cronotrop pozitiv), iar viteza de conducere este accelerată (efect dromotrop pozitiv). Efectul unui anumit compus β -blocant depinde de modul în care este absorbit de legarea de proteinele plasmaticе, de generarea de metaboliți și de măsura în care inhibă receptorul β (tip „potrivirea cheii în broască”).

Receptorii β_2 -adrenergici. În mod clasic, receptorii β sunt împărțiți în receptorii β_1 , care se găsesc în mușchiul inimii, și receptorii β_2 , care se găsesc în mușchiul neted bronșic și vascular. Dacă medicamentul β -blocant interacționează selectiv, mai mult cu receptorii β_1 , decât cu receptorii β_2 , atunci un astfel de *blocant β_1 selectiv* este mai puțin probabil să interacționeze cu receptorii β_2 din arborele bronșic, oferind un grad de protecție față de tendința β -blocantelor neselective de a provoca complicații pulmonare.

Receptorii β_3 -adrenergici. Receptorii β_3 -adrenergici endoteliali mediază vasodilatația indusă de oxidul nitric, ca răspuns la β -blocantul vasodilatator nebivolol (vezi Fig. 1.2).^{2,3}

Efecte secundare blocării receptorilor β -adrenergici. În timpul stimulării fiziologice β -adrenergice, activitatea contractilă crescută rezultată din creșterea mai mare și mai rapidă a calciului citosolic (Fig. 1.3) este cuplată cu scindarea crescută a ATP de către miozin adenzin trifosfataza (ATPaza). Rata crescută de relaxare este legată de activitatea crescută a pompei de calciu de la nivelul reticulului sarcoplasmatic/endoplasmatic. Astfel, este crescută preluarea calciului, cu o rată de scădere a calciului citosolic mai rapidă, ceea ce accelerează relaxarea. AMPc crescut va crește, de asemenea, fosforilarea troponinei I, astfel încât interacțiunea dintre capetele miozinei și ale actinei se termină mai rapid. Ca urmare, inima cu receptorii β blocați nu numai că bate mai lent prin inhibarea curenților depolarizanți în nodul sinoatrial

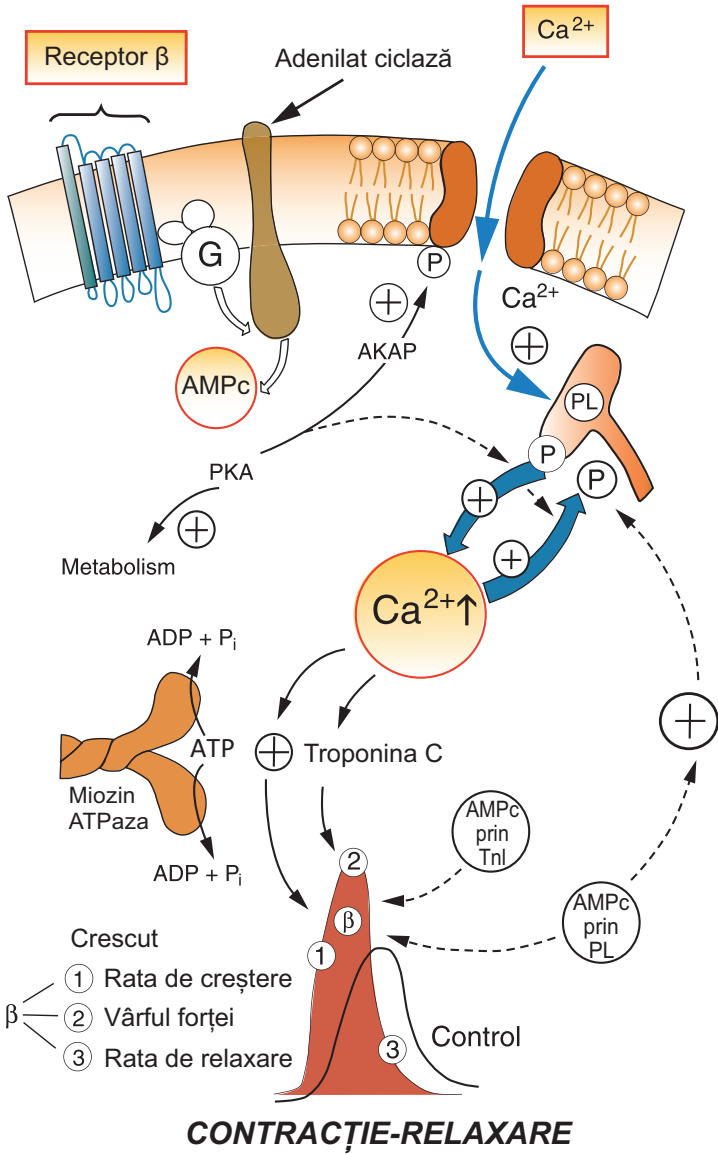


Fig. 1.1 Vezi explicația figurii pe pagina următoare

(NSA), dar are o forță de contracție scăzută și o rată scăzută de relaxare. Metabolic, blocarea β schimbă metabolismul miocardic de la utilizarea acizilor grași care consumă mai mult oxigen la utilizarea glucozei care conservă oxigenul.⁴ Toate aceste *proprietăți de conservare a oxigenului* au o importanță deosebită în terapia bolii cardiace ischemice. Inhibarea lipolizei în țesutul adipos explică de ce creșterea masei corporale poate fi un efect secundar al terapiei cronice cu β -blocante.

Efectele cardiovasculare ale β -blocării

β -blocantele au fost inițial concepute de câștigătorul premiului Nobel Sir James Black pentru a contracara efectele adverse cardiace ale stimulării adrenergice. Acestea din urmă, a argumentat el, creșteau cererea de oxigen miocardic și agravau angina. Munca sa a dus la proiectarea prototipului de β -blocant, *propranololul*. Prin blocarea receptorilor β cardiaci, el a arătat că acești agenți ar putea induce efectele inhibitoare bine cunoscute acum asupra nodului sinusal, asupra nodului atrioventricular (AV) și asupra contracției miocardice. Acestea sunt efectele cronotrop, dromotrop și, respectiv, inotrop negative (Fig. 1.4). Dintre acestea, bradicardia și efectele inotrop negative sunt relevante pentru efectul terapeutic în angina pectorală și la pacienții cu boală cardiacă ischemică, deoarece aceste modificări scad cererea de oxigen miocardic (Fig. 1.5). Efectul inhibitor asupra nodului AV este important în terapia tahicardiilor supraventriculare (TSV; vezi Capitolul 9) sau când blocarea β este utilizată pentru a controla rata de răspuns ventricular în fibrilația atrială.

Fig. 1.1 Sistemele de semnalizare β -adrenergice implicate în efectele inotrope și lusitrope pozitive (relaxare sporită). Acestea pot fi explicate prin modificări ale ciclului calciului cardiac. Când agonistul β -adrenergic interacționează cu receptorul β , o serie de modificări mediate de proteina G duc la activarea adenilat ciclazei și la formarea mesagerului secund adrenergic, adenosin monofosfat ciclic (AMPC). Acesta din urmă acționează prin intermediul protein kinazei A (PKA), pentru a stimula metabolismul și a fosforila (P) proteina canalului de calciu, crescând astfel probabilitatea de deschidere a acestui canal. Mai mulți ioni Ca^{2+} intră prin canalul de la nivelul sarcomelei, pentru a elibera mai mulți ioni Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic (RS). Astfel, ionii citosolici de Ca^{2+} cresc și rata de scindare a adenosin trifosfatului (ATP) la adenosin difosfat (ADP) și fosfat anorganic (P_i). Activitatea crescută a miozin adenosin trifosfatazei (ATPaza) explică rata crescută de contracție, cu creșterea activării troponinei C, explicând creșterea forței maxime de contracție dezvoltată. O rată crescută de relaxare (efect lusitropic) rezultă din fosforilarea proteinei fosfolamban (PL), situată pe membrana RS, care controlează rata preluării calciului în RS. AKAP, proteină de ancorare a kinazei A. (Figură © L. H. Opie, 2012.)

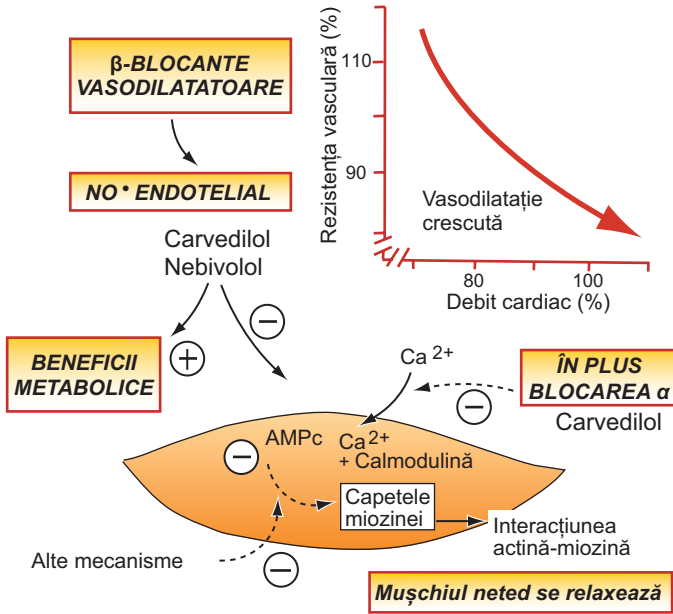
β -BLOCANTE VASODILATATOARE

Fig. 1.2 Mecanismele și efectele vasodilatatoarelor. β -blocantele vasodilatatoare tind să scadă mai puțin debitul cardiac, pe măsură ce rezistența vasculară sistemică scade. Mecanismele vasodilatatoare includ blocarea α (carvedilol), formarea oxidului nitric (nebivolol și carvedilol) și activitatea intrinsecă simpatomimetică intrinsecă (ASI). La fel ca în cazul pindololului, ASI contribuie la creșterea tonusului simpatic atunci când este scăzut, în timpul nopții, și la creșterea ritmului cardiac nocturn, care ar putea fi dezavantajos în angina nocturnă sau angina instabilă. AMPc, adenozin monofosfat ciclic; NO, oxid nitric. (Figură © L. H. Opie, 2012.)

Efectele asupra fluxului coronarian și a perfuziei miocardice.

Stimularea β -adrenergică crescută, cum ar fi în cazul exercițiilor fizice, duce la vasodilatație coronariană mediată de receptorii β . Sistemul de semnalizare în mușchiul neted vascular implică din nou formarea AMPc, dar în timp ce acesta din urmă crește calciul citosolic în inimă, scade paradoxal nivelul de calciu din celulele musculare vasculare (vezi Fig. 1.6). Astfel, în timpul exercițiului, inima pompează mai repede și mai puternic, în timp ce fluxul coronarian este mărit pentru a satisface cererea crescută datorată creșterii lucrului inimii. În schimb, în timp ce