

## References

1. Diagnosticul microbiologic al infecțiilor intestinale [Microbiological diagnosis of intestinal infections]. Indicații metodice aprobate de Medicul șef Sanitar de Stat al Republicii Moldova nr.08 din 24.08.12:83 [Methodological guidelines approved by the Chief Sanitary Doctor of the State of the Republic of Moldova No. 08 of 24.08.12:83].
2. Volcovschi Olga, Iularji Natalia, Cotelea Adrian. Particularități ale procesului epidemic prin salmoneloză în mun. Chișinău la etapa actuală [Features of the salmonellosis epidemic process in Chisinau at the present stage]. Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională [Materials of scientific and practical conference with international participation]. Chișinău, 2009;224-229.
3. Hotărârea nr.2 din 26 ianuarie 2006 a Medicului șef Sanitar de Stat al

Republicii Moldova „Despre aprobarea și implementarea indicațiilor metodice privind informarea, cercetarea și înregistrarea izbucnirilor de boli provocate de produsele alimentare” [Decision No. 2 of the Chief Sanitary Doctor of the Republic of Moldova on the approval and implementation of methodical indications on informing, research and registration of outbreaks of illnesses, caused by food dated from January 26, 2006]. 2006;37.

4. Epidemiologia salmonelozelor la om și animale. Măsurile de profilaxie și combatere [Epidemiology of salmonellosis in humans and animals. Prophylaxis and fighting measures]. Indicații metodice aprobate de Medicul șef Sanitar de Stat al Republicii Moldova nr. 08c-1/2573 din 23 decembrie 2005 [Methodical indications approved by the Chief Sanitary Doctor of the Republic of Moldova No.08c-1/2573 dated from December 23, 2005:29].

## REVIEW ARTICLE

## Myocardial infarction: progress and achievements

A. Grosu

Department of Emergency and Cardiac Rhythm Disorders, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: grosuaa@gmail.com. Manuscript received March 21, 2013; accepted January 27, 2014

## Abstract

**Background:** Myocardial infarction (MI) remains a major health care and economic burden in Moldova. In the last decades in many countries the epidemiological studies have shown the reduction of MI related mortality. This reduction has partially been attributed to the new pharmacological and medical equipment advances that have been used during MI treatment. Despite a tangible improvement in the outcomes, MI remains a frequent cause of morbidity and mortality, what justifies the quest to find the new therapeutic approaches. Many patients with MI die from sudden death, which occurs outside the medical institutions.

**Conclusions:** At present there are fewer chances of the extensive infarctions complicated with severe heart failure and ventricular wall rupture. The methods of early reperfusion have resulted in a marked improvement in the treatment of myocardial infarction associated with ST segment elevation, but have only slightly influenced the prognosis of extensive infarctions associated with ST segment depression. The ways to reduce the delay in doing coronary angioplasty after MI onset include the early recognition of symptoms by patients and by means of prehospital diagnosis. A major problem still remains the problem of late coming to the clinics of the patients with acute myocardial infarction. The low level of health education of the population, its ignorance of the disease onset signs has a negative impact on the possibility of preventing the severe complications.

**Key words:** myocardial infarction, acute coronary syndrome, management, percutaneous coronary intervention.

## Infarctul miocardic: progrese și realizări

## Introducere

Prima descriere detaliată a infarctului miocardic (IM) este atribuită celebrului internist american James B. Herick și a fost publicată în revista Journal of the American Medical Association (JAMA), în 1912. În baza examinării clinice și morfopatologice, autorul a stabilit legătura dintre manifestările clinice ale IM și ocluzia unei artere coronare prin tromboză. De atunci, IM se diagnostică tot mai frecvent, fiind considerat una dintre cauzele importante de deces în populație [1, 2]. În 1920, Harold Pardee a publicat prima electrocardiogramă înregistrată la un pacient cu infarct miocardic acut, identificând modificările electrocardiografice ale ocluziei coronariene acute care, ulterior, au fost acceptate drept criterii grafice pentru diagnosticarea infarctului miocardic. În această comunicare, pentru prima dată a fost descrisă supra-

denivelarea segmentului ST în infarctul miocardic acut. La începutul anilor treizeci, Charles Wolferth și Francis Wood au implementat utilizarea clinică a derivațiilor precordiale în IM, iar Frank Wilson a introdus derivațiile unipolare [3].

Conduita terapeutică la această etapă, prevedea examinări clinice repetate, înregistrarea ECG, îndeosebi în primele zile ale bolii. Radiografia cutiei toracice se efectua de 1-2 ori pe săptămână. Depistarea anumitor semne și simptome permiteau medicului să estimeze evoluția bolii și prognosticul. Tratamentul includea un regim strict la pat, cu administrarea terapiei sedative și a oxigenului. În insuficiența cardiacă erau prescrise digitale, iar la apariția extrasistoliei ventriculare se indica chinidina. Durata aflării bolnavului în staționar, de obicei, era de 5-6 săptămâni. Subiectul central al discuțiilor, la această etapă, rămânea durata imobilizării bolnavului, care

varia de la o săptămână până la 2-3 săptămâni din momentul spitalizării [4].

Un impact relevant în tratamentul IM l-a avut descoperirea medicamentelor cu acțiune anticoagulantă, în special cumarina (1946) și heparina (1959). Aceste remedii, fiind incluse în schemele de tratament al infarctului miocardic, au contribuit la îmbunătățirea rezultatelor îngrijirii medicale în perioada respectivă prin scăderea ratei de mortalitate [1, 5].

Se observa, totuși, o divergență de opinii asupra indicațiilor de prescriere a anticoagulantelor, predestinate prevenirii tromboemboliei arterei pulmonare (una din complicațiile frecvente ale repausului la pat). Letalitatea spitalicească atingea 30%, iar după externare majoritatea bolnavilor nu-și reluau activitatea profesională. Circa 15% dintre ei decedau pe parcursul primului an după debutul infarctului miocardic [1, 4, 6].

În această perioadă, s-au inițiat studii ample epidemiologice referitoare la incidența factorilor de risc, care asociau IM. Trebuie de remarcat că în 1948, au fost raportate și primele date obținute în studiul Framingham, referitor la factorii comuni, care contribuie la dezvoltarea bolilor cardiovasculare familiale. Îar în anii 50, au fost date publicității numeroase studii clinice, care au analizat nivelul lipidelor și lipoproteinelor în sânge la bolnavii cu IM, au fost evaluați unii biomarkeri (în special transaminazele), în calitate de teste pentru diagnosticarea și aprecierea prognosticului IM [1, 5, 6].

Situația s-a schimbat esențial la începutul anilor 60, odată cu organizarea în spitale a unităților de îngrijire a coronarienilor. S-au perfecționat metodele de resuscitare cardiopulmonară, au fost create echipe de medici instruiți și antrenați pentru efectuarea complexului de măsuri terapeutice cu aplicare rapidă. Dotarea tehnică cuprindea sisteme de monitorizare ECG și hemodinamică, aparatură de conversie electrică a aritmiilor, de electrostimulare cardiacă artificială temporară, de asistare respiratorie.

James Herrick pentru prima dată a sugerat, că dezvoltarea infarctului miocardic este cauzată de formarea trombilor în artera coronară. Au urmat 68 de ani de controverse, subiectul cărora era semnificația trombozei coronariene în geneza IM. În 1980, DeWood și coaut. au raportat despre prezența trombilor în artera coronariană „vinovată” de infarct, la circa 90% dintre pacienții supuși intervenției chirurgicale, în primele ore de la debutul infarctului miocardic acut. Astfel, a devenit clar, că obiectivul terapeutic important în managementul IM acut este restabilirea precoce a perfuziei prin artera blocată, „vinovată” de infarct [7].

Prima utilizare a terapiei trombolitice la pacienții cu infarct miocardic acut a fost raportată de A. Fletcher și coaut. în 1958. Trebuie de remarcat și studiul realizat de E. Chazov (1969), care a administrat streptokinaza intracoronar, ca o modalitate de tratament al infarctului miocardic acut. În anii 1960-1970, au fost realizate 24 de studii, care au înrolat peste 200 000 de pacienți, având ca scop evaluarea eficacității streptokinazei administrate intravenos în IM acut [8, 9]. Astfel, streptokinaza și alți agenți trombolitici noi, în asociere cu remediile antiplachetare și antitrombotice sunt acceptate în tratamentul IM acut.

În 1961, James Black a descoperit propranololul, repre-

zentant al unei clase noi de medicamente numite blocante ale receptorilor beta-adrenergici, tot mai larg utilizate în tratamentul IM. În 1971, farmacologul John Vane, a dezvoltat efectul antiplachetar al aspirinei, manifestat prin inhibarea producerii prostaglandinei și tromboxanului. Aceste realizări au îmbunătățit semnificativ tratamentul IM, iar după finalizarea studiului ISIS-2, aspirina a devenit un remediu de primă linie în tratamentul IM [1, 10].

În aceeași perioadă de timp, s-au început cercetări îndreptate spre elaborarea medicamentelor cu efect de inhibare a enzimei de conversie a angiotenzinei (IEC), care s-au dovedit a fi un instrument esențial în prevenirea remodelării ventriculare post-infarct și prevenirii dezvoltării insuficienței cardiace. Totodată, tratamentul de bază în faza acută a infarctului miocardic rămânea tromboliza în faza precoce și repausul la pat [1, 4, 6].

Rezultatul acestor realizări a fost spectaculos, demonstrând o reducere a letalității spitalicești cu circa 50%. În același timp, în infarctele miocardice vaste, rata complicațiilor tardive, în special a insuficienței cardiace și a tulburărilor de ritm, rămânea neschimbată. Prin urmare, atât mortalitatea generală cât și gradul de invalidizare a bolnavilor după infarctul miocardic, se mențineau înalte [4].

Odată cu progresele remarcabile obținute în dezvoltarea terapiei medicamentoase, au apărut relatări promițătoare despre posibilitatea aplicării metodelor chirurgicale în tratamentul cardiopatiei ischemice, inclusiv IM. Astfel, în 1967, Christian Barnard a efectuat cu succes primul transplant de cord la om, demonstrând fezabilitatea acestei metode. De asemenea, la sfârșitul anilor 60, Favaloro R. a descris tehnica de revascularizare chirurgicală prin șuntarea arterelor coronariene. Această tehnică nouă chirurgicală a contribuit atât la creșterea calității, cât și a speranței de viață a pacienților coronarieni [11, 12].

În 1960, J. Dreyfus și coaut. au demonstrat creșterea nivelului circulant al creatinkinazei (CK) la pacienții cu IM, iar în 1966, van der K. Ween a dovedit că CK-MB are un conținut mai abundent în miocard față de mușchii scheletali, fiind astfel un biomarker mai specific al afectării miocardice. La scurt timp, atunci când metoda de măsurare a creatinkinazei-MB devine fiabilă și disponibilă în practica clinică, aceasta înlocuiește rapid CK totală, devenind standardul de aur în diagnosticarea precoce și mult mai specifică a IM acut [4, 5].

Începând cu anii 1980, laboratorul de cateterism cardiac devine veriga cea mai importantă, în care se realizează inovații remarcabile. Cu siguranță se poate afirma, că cardiologia intervențională a apărut ca parte componentă notabilă a cardiologiei clinice, numai după efectuarea și descrierea de către cardiologul german Andreas Roland Grüntzig a primei angioplastii coronariene transluminale percutanate (PTCA). Într-o perioadă scurtă de timp, această metodă a fost preluată și implementată în spitalele din întreaga lume. După mai multe studii comparative cu alte metode de tratament, angioplastia coronariană primară devine procedura de elecție în faza acută a infarctului miocardic [13, 14, 15].

Anii 1990 au adus noi realizări în intervențiile coronariene percutanate (PTCA), în special la etapa inițială prin imple-

mentarea stenturilor coronariene metalice, iar mai târziu – a stenturilor acoperite cu substanțe imunosupresorii pentru reducerea complicațiilor de restenoză.

O altă realizare valoroasă la această etapă, reieșită din progresele tehnologiilor înalte, a fost elaborarea și implementarea în practica clinică a defibrilatorului cardioverter implantabil automat, dezvoltat de M. Mirowski și coaut., destinat convertirii aritmiilor maligne post-infarct [16].

Realizările cele mai recente obținute la această etapă, considerate fundamentale în stabilirea diagnosticului de infarct miocardic, se focalizează în implementarea biomarkerilor noi, non-enzimatici. B. Cummins și coaut., în 1987, și H. Katus și coaut., în 1989, respectiv, au raportat despre posibilitatea de măsurare prin teste radioimunologice a nivelului troponinei I și detectarea troponinei T prin teste imunoenzimatiche [17, 18]. Aceste informații apărute în premieră au impulsivat continuarea cercetărilor în această direcție sub cele mai diverse aspecte fiziopatologice, metodologice și clinice. Impactul cercetărilor clinice ale troponinei cardiace (cTn) a fost resimțit foarte rapid, deoarece cTns s-a dovedit a fi un biomarker ideal pentru detectarea leziunilor miocardice. Troponinele cardiace au o sensibilitate diagnostică foarte înaltă, iar existența fracțiunilor cu eliberare rapidă și lentă permite diagnosticarea leziunii miocardice, de la câteva ore până la 2 săptămâni după un infarct. Acestea au, de asemenea, specificitate diagnostică înaltă deoarece sunt prezente numai în țesutul cardiac, cu unele excepții mai rare. În plus, cTns sunt extrem de utile din punct de vedere clinic pentru monitorizarea pacienților și stratificarea riscului (determinarea indicațiilor pentru PTCA primară), întrucât există metode simple automate disponibile pentru măsurători rapide repetate.

În 2000, a fost elaborat un document de consens pentru o nouă definiție a IM [19], iar în 2007, s-a propus definiția universală a infarctului miocardic, în care Tns este recomandată drept biomarker de elecție în diagnosticarea IM. Conform consensului internațional, diagnosticul de infarct miocardic se bazează, în esență, pe creșterea troponinei peste percentila 99 și pe variabilitatea ei în timp. În definiția universală a infarctului miocardic, se recomandă utilizarea troponinelor înalt sensibile (hsTn), care amplifică rata de detecție a sindroamelor coronariene acute. Cu toate că protocolul de evaluare a fost ameliorat, dezavantajul a constat în scăderea concomitentă a specificității, care a condus la creșterea substanțială a numărului de pacienți cu durere toracică și nivel crescut al troponinei, evaluați în departamentul de urgență. Drept soluție a fost propusă analiza în dinamică a hsTn, fie izolată, fie în combinație cu alți markeri de diagnostic al leziunilor cardiace. La pacienții cu suspiciune de sindrom coronarian acut, determinarea seriata a hsTnI sau a cTnI, la admitere și, ulterior, la 3 ore, face posibilă atât excluderea infarctului miocardic, cât și diagnosticarea precoce în cazul modificărilor dinamice ale enzimelor.

Definiția universală a infarctului miocardic îl clasifică în cinci tipuri principale: [20].

*Tipul 1* – infarct miocardic spontan, asociat ischemiei din cauza unui eveniment coronarian primar, cum ar fi de exemplu: erodarea plăcii și/sau ruptura, fisurarea, disecția ei.

*Tipul 2* – infarct miocardic secundar ischemiei ca urmare a necesarului crescut de oxigen sau de aportul lui insuficient, cum ar fi: spasmul coronarian, embolismul coronarian, anemia, aritmia, hipertensiunea sau hipotensiunea arterială.

*Tipul 3* – moarte cardiacă subită, incluzând stopul cardiac, de multe ori însoțit de simptome sugestive de ischemie miocardică, de supradenivelare recentă de segment ST (pe EKG), sau BRS nou apărut, respectiv, probe de tromboză proaspăt într-o arteră coronariană, depistat de angiografie și/sau la autopsie, dar decesul producându-se înainte de prelevarea probelor de sânge, sau înainte de apariția biomarkerilor cardiaci.

*Tipul 4* – infarct miocardic asociat cu angioplastie coronariană sau stenturi:

*Tip 4a* – infarct miocardic asociat cu PTCA.

*Tip 4b* – infarct miocardic asociat cu tromboză de stent, depistate de angiografie sau la autopsie.

*Tip 5* – infarct miocardic asociat cu *by-pass* coronarian.

Experții consideră că modificarea definiției infarctului miocardic va avea un impact substanțial asupra identificării, prevenției și tratamentului acestei boli cardiovasculare la nivel global. Se conștientizează faptul că noua definiție va modifica datele epidemiologice referitoare la incidența și prevalența IM în țările în curs de dezvoltare. Este esențial, însă, faptul ca decalajul dintre progresele terapeutice și diagnostice să fie abordat prin prisma extinderii acestei boli cardiovasculare.

Electrocardiografia, de asemenea, are un rol important în clasificarea IM acut și în luarea deciziilor pentru cel mai bun management. Actualmente, ECG permite distribuția pacienților cu IM în două grupuri: *cu supradenivelare de segment ST (STEMI)* și *fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI)* [21, 22]. În grupul STEMI, de obicei, artera coronariană este ocluzată complet, cauzând întreruperea inopinată a circulației într-o anumită zonă a miocardului, care anterior fusese relativ sau complet lipsită de ischemie. În această situație, dacă ocluzia nu este eliminată, există un risc iminent de necroză miocardică. Grupul STEMI include toate cazurile cu supradenivelare de segment ST sau echivalent.

Pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) au, de obicei, artera coronariană ocluzată parțial, sau în cazul când aceasta este blocată, în zona perfuzată, totuși, se menține un anumit flux sanguin prin intermediul circulației colaterale și/sau miocardul este precondiționat ischemic. Prin urmare, în aceste condiții, leziunea peretelui ventriculului stâng nu este transmurală. Deși riscul de necroză este vădit, totuși aceasta nu este iminentă și nu se dezvoltă atât de vertiginos. Grupul NSTEMI cuprinde toate variantele, în care necroza subendocardică este dominantă, fără implicare transmurală, inclusiv subdenivelare de segment ST cu sau fără unda T pozitivă; cu unde T aplatizate sau slab negative; modificări ale undei U sau chiar ECG neschimbată. Deși ECG în 12 derivații a fost utilizată cu succes pe parcursul mai multor ani, în trierea diagnostică și stratificarea riscului, sunt necesare cercetări ulterioare pentru o înțelegere mai profundă a corelațiilor fiziopatologice și modificărilor ECG, care sunt observate la acești pacienți.

Utilizarea altor tehnici imagistice, în primul rând a ecocardiografiei, scintigrafiei cu izotopi, iar mai recent a tomografiei

computerizate spiralate și imagisticii prin rezonanță magnetică (RMN), a permis evaluarea mai bună a caracteristicilor anatomice și funcționale ale ventriculului stâng, precum și evaluarea non-invazivă a arterelor coronariene. Este foarte probabil ca în viitorul apropiat, valoarea tehnicilor imagistice moderne în diagnosticarea IM va crește considerabil.

Așadar, în anii 80, asistența bolnavului cu infarct miocardic tot mai mult era bazată pe aplicarea rațională a principiilor fiziopatologice. Rezultatele clinice ale tratamentului infarctului miocardic erau în continuă ameliorare, letalitatea spitalicească s-a redus până la 10%. Repermeabilizarea cât mai rapidă a arterei coronare „vinovate” a sporit în mod semnificativ supraviețuirea pe termen scurt și la distanță. S-a conturat o tendință evidentă de reducere a riscului ulterior de dezvoltare a insuficienței cardiace și aritmiilor severe [21, 22].

De rutină au devenit testul cu efort, ecocardiografia, ventriculografia cu radioizotopi, scintigrafia miocardului în repaus și la efort fizic, ulterior, coronaroangiografia și revascularizarea miocardului. Se considera că majoritatea bolnavilor cu infarct miocardic necesită o examinare amplă și amănunțită prin aplicarea întregului arsenal de metode diagnostice enumerate. În îngrijirea bolnavului cu infarct miocardic era implicat un număr impunător de personal medical. Costul tratamentului a crescut enorm, deși durata spitalizării s-a redus considerabil [4]. De exemplu, în infarctul miocardic necomplicat, durata medie a spitalizării a scăzut de la 21 de zile în 1971, până la 7 zile în 1990. Discuțiile asupra termenilor de spitalizare continuă. În mod ideal, bolnavul trebuie spitalizat atât timp cât beneficiile spitalizării justifică cheltuielile. Singurul criteriu rezonabil de a decide momentul oportun de externare este aprecierea riscului de moarte sau complicații severe [4, 6].

La începutul anilor 90, a apărut problema elaborării unor recomandări optime referitoare la eficiență și cost, în acordarea asistenței medicale bolnavilor cu infarct miocardic. În consecință, cardiologia modernă a intrat într-o etapă nouă, care poate fi numită „asistență cardiologică bazată pe dovezi” [21, 22].

Etapă implementării asistenței cardiologice bazate pe dovezi este determinată de 2 factori principali. În anii 90, practic toți cliniciștii au recunoscut și au acceptat ideea că aplicarea metodelor de diagnostic și tratament numai în baza experienței personale sau rezultatelor studiilor retrospective în cohorte este inadmisibilă, îndeosebi atunci când este vorba de o boală atât de răspândită și bine studiată cum ar fi infarctul miocardic. În al doilea rând, s-a recunoscut și necesitatea unificării standardelor de acordare a asistenței medicale bolnavului cu infarct miocardic, care va lua în calcul și importanța costului tratamentului. Costul trebuie redus prin aplicarea strictă numai a acelor metode de diagnostic și tratament, impactul cărora asupra rezultatelor clinice este confirmat și dovedit prin studii clinice randomizate.

Conform recomandărilor acceptate de majoritatea cardiologilor, publicate în ghidurile respective (American College of Cardiology, American Heart Association 2012, European Society of Cardiology, 2012), actualmente, indicațiile pentru

aplicarea măsurilor terapeutice în infarctul miocardic sunt împărțite în 3 clase:

Clasa I – măsuri terapeutice cu eficiență evidentă, unanim acceptate.

Clasa II – măsuri terapeutice controversate:

A – coraportul evidențe/controverse este în favoarea utilității și eficienței aplicării.

B – utilitatea și eficiența aplicării nu au destule dovezi.

Clasa III – măsuri terapeutice eficiența cărora nu este demonstrată, iar aplicarea lor în unele cazuri poate fi dăunătoare.

Medicația de bază și procedeele curative, eficiența cărora în infarctul miocardic este confirmată prin dovezi, includ: agenți trombolitici, aspirină, beta-blocanți, inhibitori ai enzimelor de conversie, statine, angioplastie coronariană primară, defibrilare [21, 22].

Așadar, progresele obținute la etapa tehnologiilor avansate, în noile condiții, vor fi păstrate și chiar sporite, fiind îndreptate spre intensificarea procesului curativ și reinsertiei sociale și profesionale rapide a bolnavului după infarctul miocardic.

Actualmente, un interes deosebit prezintă cercetările în domeniul regenerării miocardului, fie prin terapie celulară sau inginerie tisulară. Terapia cu celule urmărește regenerarea organului sau țesutului disfuncțional prin administrarea celulelor viabile. Conform acestui concept, obiectivul de bază include revascularizarea miocardică, diminuarea remodelării ventriculare, reducerea apoptozei cardiomiocitelor și ameliorarea funcției electromecanice [1, 2]. Tratamentele regenerative în cardiologie par a fi promițătoare, întrucât numeroase studii clinice la om demonstrează siguranța și eficiența lor incontestabilă. Rămân însă și multe probleme nesoluționate, cum ar fi tipul de celule (măduvă osoasă, țesut adipos derivat din celule progenitoare, iPS, celule progenitoare cardiace rezidente sau celule embrionare stem), calea de administrare (intramiocardială, transendocardială sau intracoronariană), precum și perioada optimă de infiltrare după IM. Sunt în desfășurare câteva studii multicentrice care, posibil, vor putea răspunde la unele întrebări, aducând dovezi privitor la beneficiile acestei metode asupra parametrilor clinici și funcționali.

Ingineria tisulară este o altă opțiune terapeutică în restabilirea miocardului, studiată intens în ultimii ani. Provocările în acest domeniu sunt enorme, inclusiv alegerea optimă a sursei de celule, creșterea matricei de inginerie (biologice sau non-biologice; biocompatibile), racordarea funcției electromecanice a celei, asigurarea funcției de contracție eficientă și stabilă și vascularizării funcționale. Până când, aceste procedee au fost testate în număr redus doar în experiment pe animale.

În fine, poate fi menționată și terapia genică, un domeniu multidisciplinar în curs de dezvoltare. Premisele terapiei genetice sunt bazate pe ideea corectării unor defecte genetice la nivelul moleculelor de ADN. Terapia genică încearcă să găsească strategii viabile de livrare a genelor. Pentru a reuși acest lucru, s-au dezvoltat „vehicule” de livrare a genelor, așa numiții vectori, care încapsulează genele terapeutice pentru a le livra în celule. Mulți dintre vectorii folosiți în prezent, sunt versiuni modificate ale unor virusuri. Virusurile modificate genetic nu se pot înmulți în organismul pacientului, dar au

abilitatea de a livra materialul genetic. O altă strategie este bazată pe folosirea vectorilor non-virali, în care complexe de ADN, proteice, sau lipide formează particule capabile să transfere gene. Au fost testate pe modele de animale mici și mari diferite căi de administrare și de vectori virali, cu rezultate încurajatoare. Studiile clinice preliminare, efectuate prin livrarea AAV1-SERCA2 sau AD-HGF în perfuzie intracoronariană, au demonstrat beneficii la pacienții cu insuficiență cardiacă severă [23].

În pofida progreselor mari, realizate pe parcursul secolului trecut, în domeniul diagnosticării corecte, monitorizării, tratamentului, IM rămâne a fi o boală severă. Deși în ultimii ani, letalitatea spitalicească s-a redus cu aproape două treimi, mortalitatea globală prin infarct miocardic rămâne înaltă. Care sunt cauzele principale ale acestei situații? Un număr mare de pacienți decedează prin moarte subită, survenită în afara instituțiilor medicale. Sunt reduse posibilitățile de asistență medicală în infarctele vaste complicate cu insuficiență cardiacă severă, rupturi de perete ventricular. Aplicarea metodelor de reperfuzie precoce a condus la o ameliorare evidentă a tratamentului în infarctul miocardic, asociat cu elevația segmentului ST, dar mai modest a influențat prognosticul în infarctele întinse/largi, asociate cu subdenivelarea segmentului ST. O problemă majoră rămâne adresarea târzie a bolnavilor cu infarct miocardic acut. Nivelul redus de educație sanitară, necunoașterea de către populație a semnelor la debutul bolii are un impact negativ asupra posibilității de prevenire a complicațiilor severe. Se propun modalități de depistare a persoanelor cu risc sporit, care ignorează sau neglijează sănătatea, pentru a le antrena în cadrul unor programe educaționale, cu scopul modificării comportamentului.

Comunitatea științifică continuă să caute neconținut noi opțiuni terapeutice pentru a micșora semnificativ dimensiunea cicatricei, precum și pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la nivel global.

### References

- Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2012.
- Gálvez-Montón Carolina. One hundred years of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012;33:2888-2890.
- Cooper J. Electrocardiography 100 years ago. Origins, pioneers and contributors. *N Engl J Med.* 1986;315(7):461-4.
- Braunwald E, Antaman EM. Evidence-based coronary care. *Ann Intern Med.* 1997;126:551-3.
- Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. Braunwald E, Isselbacher KJ. 18<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
- Alpert S, Fracis GS. Nandbook of Coronary Care. 4<sup>th</sup> ed. Brown and Company, 1993.
- DeWood MA, Spores J, Notske R. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* 1980;303(16):897-902.
- Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1867-70.
- Simoons ML, Serruys PW, van den Brand M, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarction size and improved survival. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1829-1832.
- Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (second International Study of Infarction Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1988;6(Suppl A):3A-13A.
- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J.* 1967;41:1271-1274.
- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg.* 1968;5:334-339.
- Corday E, Corday SR. Advances in Clinical Management of Acute Myocardial Infarction in the Past 25 Years. *JACC.* 1983;1:126-32.
- Grüntzig A, Schneider HJ. The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses - experiments and morphology. *Schweiz Med Wochenschr.* 1977;107:1588.
- Hall D, Gruentzig A. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: current procedure and future direction. *Am J Roentgenol.* 1984;142:13-16.
- Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Use of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in the treatment of malignant ventricular tachyarrhythmias. *Herz.* 1984;9:83-89.
- Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987;113:1333-1344.
- Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immune assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21:1349-1353.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-969.
- Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal.* 2012;33:2551-2567.
- Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal.* 2012;33:2569-2619
- ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2011;32:2999-3054.
- Ishikawa K, Tilemann L, Fish K, et al. Gene delivery methods in cardiac gene therapy. *J Gene Med.* 2011;13:566-572.

