

INFARCTUL MIOCARDIC: CUM S-A AJUNS LA O NOUĂ DEFINIȚIE?

Grosu Aurel – doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Institutul de Cardiologie

grosuaa@gmail.com

Rezumat

S-au scurs 100 de ani de când James B. Herrick a publicat prima descriere a infarctului miocardic (IM) stabilind legătura dintre prezentarea clinică a IM și tromboza coronariană, drept cauză a acestui proces. Este un prilej pentru a trece în revistă etapele de acumulare a cunoștințelor despre mecanismele fiziopatologice ale IM, evoluția abordărilor diagnostice și terapeutice a acestei patologii pe parcursul unui secol. Constatăm că și până în prezent IM continuă să rămână una din cauzele principale de deces cardiovascular.

Summary: Myocardial infarction we Get to new definition

A century has passed since James B. Herrick published the first description of myocardial infarction link the clinical presentation of myocardial infarction and coronary thrombosis as a cause of this process. This review presents the stages of accumulation of knowledge about the pathophysiological mechanisms of myocardial infarction, the development of diagnostic and therapeutic approaches to this disease over a century. Myocardial infarction until now has remained one of the main causes of cardiovascular death.

Резюме: Инфаркт миокарда: новое универсальное определение

Прошло столетие с тех пор как Джеймс Херрик опубликовал первое описание инфаркта миокарда установив четкую связь между клинической картиной инфаркта миокарда и наличием коронарного тромбоза как причина этого процесса. В этой публикации рассматриваются основные этапы накопления знаний о патофизиологических механизмов инфаркта миокарда, развития диагностических и терапевтических подходов этого заболевания на протяжении одного века. Отметим, что до настоящего времени инфаркт миокарда остается одной из основных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Prima descriere detaliată a infarctului miocardic (IM) este atribuită celebrului internist american James B. Herrick și a fost publicată în revista *JAMA*, în anul 1912. În baza examinării clinice și morfopatologice autorul a stabilit legătura dintre manifestările clinice ale IM și ocluzia unei artere coronare prin tromboză.

De la acel moment, IM se diagnostica 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 coronarie-

ne acute, care ulterior au fost acceptate drept criterii grafice pentru diagnosticarea infarctului miocardic. În această comunicare pentru prima dată a fost descrisă supradenivelarea segmentului ST în infarctul miocardic acut. La începutul anilor treizeci, Charles Wolferth and 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 1-2 ori pe săptămână. Evidențierea anumitor semne și simptome permiteau medicului să estimeze evoluția bolii și prognosticul. Tratamentul includea un regim strict la pat cu administrarea terapiei sedative, oxigenului. În insuficiența cardiacă erau prescrise digitalice, 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 la avut descoperirea medicamentelor cu acțiune anticoagulantă în special cumarină (anul 1946) și heparină (anul 1959). Aceste remedii, fiind incluse în schemele de tratament a 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% din ei decedau pe parcursul primului an după debutul infarctului miocardic [1, 4, 6].

În această perioadă s-au inițiat studii ample epidemiologice privitor la incidența factorilor de risc, ce asociau IM. Este remarcabil că în 1948, au fost raportate și primele date obținute în studiul Framingham referitor la factorii comuni care contribuie la dezvoltarea bolilor cardiovasculare familiare. 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 coronarienelor. 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.

De la momentul când 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” pentru 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. Este de remarcă și studiul realizat de E.Chazov (1969), care a administrat streptokinază intracoronar, ca o modalitate de tratament al infarctului miocardic acut. În anii 1960 - 1970, au fost realizate 24 de studii, ce 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 devin acceptate în tratamentul IM acut.

În 1961, James Black a descoperit propranololul, reprezentant al unei clase noi de medicamente numite blocante ale receptorilor beta-adrenergice, 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 finisarea 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 în 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 al 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 Christiaan 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 nouă tehnică chirurgicală a contribuit atât la creșterea calității cât și a speranței de viață a pacienților coronarieni [11, 12].

În 1960, Dreyfus J. și coaut. au demonstrat creșterea nivelului circulant al creatinkinazei (CK) la pacienții cu IM, iar în 1966, van der Ween K. a arătat 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 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 devenit 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 tip această metodă a fost preluată și implementată în spitale 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 de miocard [13, 14, 15].

Anii 1990 au adus noi realizări în intervențiile coronariene percutanate (PTCA), în special la etapa inițială prin implementarea 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 Mirowski M. și coaut. predestinate pentru convertirea aritmiilor maligne post-infarct [16].

Realizările cele mai recente obținute la această etapă, considerate fundamentale în stabilirea diagnosticului de infarct miocardic sunt implementarea biomarkerilor noi, nonenzimatici. Cummins B. și coaut. în 1987 și Katus H. și coaut. în 1989, respectiv, au raportat despre posibilitatea de măsurare prin teste radioimunologice a nivelului troponinei I și detectarea troponinei T prin teste imunoenzimatică [17, 18]. Aceste informații apărute în premieră au impulsionat 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 atât a 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 excepția unor condiții 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 anul 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 biomarkerul de elecție în diagnosticarea IM. Conform consensului internațional, diagnosticul de infarct miocardic, se bazează în principal pe creșterea troponinei peste percentila a 99-a și pe variabilitatea ei în timp. În definiția universală a infarctului de miocard 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 seriată 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 clasifică infarctul miocardic 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 de rup-tură, fisurare sau disecția ei.

Tipul 2 - infarct miocardic secundar ischemiei ca urmare a necesarului crescut de oxigen sau de aportul scăzut (insuficient), ca de exemplu: spasmul corona-rian, embolism coronarian, anemie, aritmie, hipertensiune sau hipotensiune arterială.

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

Tipul 4 - asociată cu angioplastie coronariană sau stenturi: Tip 4a - infarct miocardic asociat cu PTCA.

Tip 4b - infarct miocardic asociat cu tromboză de stent, documentate de angiografie sau la autopsie.

Tip 5 - infarct miocardic asociat cu bypass 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 incidență și prevalență IM în țările în curs de dezvoltare. Este esențial, însă, ca decalajul între 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 MI 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 a fost 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 preconditionat 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 subdenivelarea 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 multor ani în trierea diagnostică și stratificarea riscului, sunt necesare cercetări ulterioare pentru o înțelegere mai profundă a corelațiilor fiziopatologice și modificările ECG, care sunt observate la acești pacienți.

Utilizarea altor tehnici imagistice în primul rând al ecocardiografiei, scintigrafiei cu izotopi, iar mai recent al tomografiei computerizate spirale și imagistice prin rezonanță magnetică (RMN) au permis evaluarea mai perfectă a caracteristicilor anatomice și funcționale ale ventriculului stâng, precum și evaluarea non-invasivă a arterelor coronariene. Este foarte probabil ca în viitorul apropiat valoarea tehnicilor imagistice moderne în diagnosticarea IM va crește considerabil.

Așa dar, 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 continuare ameliorate, 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 coronarangiografia 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 erau implicați un număr impunător de personal medical. Costul tratamentului a crescut enorm, deși durata spitalizării s-a redus considerabil [4]. De exemplu, în infarctul de miocard necomplicat durata medie a spitalizării a scăzut de la 21 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 atât din punct de vedere al eficienței cât și costului, în acordarea asistenței medicale bolnavilor cu infarct miocardic. În consecință cardiologia modernă a intrat într-o etapă nouă, care poate fi numită “asistența cardiologică bazată pe dovezi” [21, 22].

Etapa implementării asistenței cardiologice bazate pe dovezi este determinată de 2 factori principali. Către anii '90 practic toți cliniciștii au recunoscut și au acceptat ideea că aplicarea metodelor de diagnosticare și tratament numai în baza experienței personale sau rezultatelor studiilor retrospective în cohorte este inadmisibilă, îndeosebi 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 diagnosticare și tratament, impactul cărora asupra rezultatelor clinice este confirmat și dovedit prin studii clinice randomizate.

Conform recomandărilor acceptate de majoritatea cardiologilor date publicității 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 eficiența 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 eficiență 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: **agenții trombolitici, aspirina, beta-blocanții, inhibitorii enzimelor de conversie, statinele, angioplastia coronariană primară, defibrilarea** [21, 22].

Desigur, că progresele cucerite 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 de miocard.

Actualmente interes deosebit prezintă cercetările în domeniul regenerării miocardului, fie prin terapie celulară sau inginerie tisulară. Terapia cu celule

urmărește regenerescenta 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 (măduva osoasă, țesutul adipos derivate 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 acestor metode asupra parametrilor clinici și funcționali.

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

În final, poate fi notată și terapia genică, un domeniu multidisciplinar în curs de dezvoltare. Premizele terapiei genetice sunt bazate pe ideea corectării unor defecte genetice la nivelul moleculelor de ADN. Terapia genetică 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 curenți folosiți sunt versiuni modificate ale unor viruși. Virușii modificați genetic nu pot să se înmulțească în pacient, 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 pe 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 ciuda progreselor mari, care au fost realizate pe parcursul secolului trecut, în domeniul diagnosticării corecte, monitorizării, tratamentului, IM rămâne o boală severă. Deși în ultimii ani letalitatea spitali-

cească s-a redus cu aproape două treimi, mortalitatea globală prin infarct miocardic rămâne înaltă. Care sunt cauzele principale ale acestei situații? Un număr mare 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 taratamentului în infarctul miocardic asociat cu elevația segmentului ST, dar mai modest a influențat prognosticul în infarctele întinse 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 se răsfrânge negativ asupra posibilității de prevenire a multor complicații severe. Se propun modalități de depistare a persoanelor cu risc sporit, care ignorează sau neglijează sănătatea, pentru ai antrena în cadrul unor programe educaționale, cu scopul modificării comportamentului.

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

Bibliografie

1. BRAUNWALD E. - Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed., W.B.Saunders Company, Philadelphia, 2012.
2. Gálvez-Montón Carolina. One hundred years of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2012, 33, p.2888-2890.
3. Cooper J. "Electrocardiography 100 years ago. Origins, pioneers, and contributors". *N Engl J Med* 1986, 315 (7): 461-4.
4. Braunwald E., Antaman E.M. Evidence-based coronary care. *Ann Intern Med.*, 1997; 126; 551-3.
5. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. Braunwald E., Isselbacher K.J., 18th ed., McGraw-Hill, New York, 2012.
6. Alpert S., Fracis G.S. Nandbook of Coronary Care, 4th ed., Brown and Company, 1993.
7. DeWood MA, Spores J, Notske R (1980). Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* 303(16):897-902.
8. Maroo A, Topol EJ. The early history and development of thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2004;2: 1867-70.
9. Simoons M. L., Serruys P. W., van den Brand M. et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1829-1832.
10. 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 Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1988; 6 (Suppl A):3A-13A.
11. Barnard C.N. 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.
12. Favaloro R.G. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-339.
13. Corday E., CORDAY S.R. Advances in Clinical Management of Acute Myocardial Infarction in the Past 25 Years. *JACC*, 1983: I: 126-32.
14. Grüntzig A., Schneider H.J. The percutaneous dilatation of chronic coronary stenoses-experiments and morphology. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107:1588.
15. Hall D., Gruentzig A. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: current procedure and future direction. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:13-16.
16. Mirowski M., Reid P.R., Mower M.M., et al. Use of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in the treatment of malignant ventricular tachyarrhythmias. *Herz* 1984; 9:83-89.
17. Cummins B., Auckland M.L., Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *AmHeart J* 1987; 113:1333-1344.
18. Katus H.A., Remppis A., Looser S., Hallermeier K., Scheffold T., Kübler W. 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.
19. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. 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.
20. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur.Heart J* 2012; 33:2551-2567.
21. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *European Heart Journal* 2012; 33:2569-2619.
22. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2011) 32, 2999-3054.
23. Ishikawa K., Tilemann L., Fish K., Hajjar R.J. Gene delivery methods in cardiac gene therapy. *J Gene Med* 2011; 13:566-572.