



ARTICOL SPECIAL

Concepte de suport în boala arterială coronariană și pandemia COVID-19

Natalia Caproș

Disciplina de sinteze clinice, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Natalia Caproș, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de sinteze clinice

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, Chișinău, Republica Moldova, MD-2068

e-mail: natalia.capros@usmf.md

SPECIAL ARTICLE

Concepts of support in coronary artery disease and COVID-19 pandemic

Natalia Capros

Discipline of clinical synthesis, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Natalia Capros, PhD, assoc. prof.

Discipline of clinical synthesis

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si sfant bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: natalia.capros@usmf.md

Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) prezintă o problemă de sănătate majoră în întreaga lume, fiind cauză principală de deces, de morbiditate, de internare în spital și incapacitate de muncă în populația adultă. În structura acestor afecțiuni boala arterială coronariană (BAC) se plasează pe primul loc și după numărul de decese cardiovasculare (CV) [1].

Mileniul trei se caracterizează printr-o evoluție vertiginoasă a conceptelor, privind patogenia aterosclerozei – cauză primară a BAC, care se definește ca fiind un proces multifactorial, cronic, multifocal, imunoinflamator, fibroproliferativ, cu afectarea arterelor mari și de calibru mediu, ce se datorează primordial acumulării de lipide. Marele succes în scăderea ratelor mortalității CV din ultimele decenii ale secolului XX sunt secundare pașilor extraordinari făcuți în înțelegerea științelor fundamentale CV și în dezvoltarea de noi tehnici diagnostice și terapeutice [2].

Descoperiri notorii internaționale făcute în domeniul BAC

Cele mai mari descoperiri ale cardiologiei din secolul XX includ: (1) ipotezele lipidice în ateroscleroză; (2) cardiologia preventivă și studiul Framingham; (3) unitățile de îngrijire coronariană; (4) ecocardiografia; (5) terapia trombolitică; (6) cateterism cardiac și angiografia coronariană; (7) operațiile pe cord deschis; (8) defibrilatoarele cardiace automat implantabile; (9) angioplastia coronariană; (10) secvențierea geno-

Introduction

Cardiovascular disease is a major health problem worldwide, being the leading cause of death, morbidity, hospitalization and incapacity for work in the adult population. In the structure of these diseases, coronary artery disease (CAD) ranks first and by the number of CV deaths [1].

The third millennium is characterized by a dizzying evolution of opinions on the pathogenesis of atherosclerosis – the primary cause of BAC, which is defined as a multifactorial, chronic, multifocal, immunoinflammatory, fibroproliferative process affecting large and medium-sized arteries due primarily to the accumulation of lipids. The great success in lowering cardiovascular mortality rates during the last decades of the 20th century is secondary to the extraordinary strides made in the understanding of basic cardiovascular science and in the development of new diagnostic and therapeutic techniques [2].

Notorious international discoveries made in CAD

Cardiology's 10 Greatest Discoveries of the 20th Century include (1) lipid hypotheses in atherosclerosis; (2) preventive cardiology and the Framingham Study; (3) coronary care units; (4) echocardiography; (5) thrombolytic therapy; (6) cardiac catheterization and coronary angiography; (7) open-heart surgery; (8) automatic implantable cardiac defibrillators; (9) coronary angioplasty; (10) human genome sequencing; (11) development of angiotensin converting enzyme inhibitors [3].

mului uman; (11) dezvoltarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei [3].

1. Ipoteze lipidice în ateroscleroză

În timpul secolului al XIX-lea, arterioscleroza a fost bine recunoscută, însă semnificația etiologică și patologică nu a fost stabilită.

Cel mai important studiu pentru identificarea nivelului de colesterol din sânge ca factor de risc pentru BAC a fost Studiul Framingham, inițiat în 1951, care a arătat că riscul dezvoltării bolii coronariene semnificative clinic era o funcție curbilină continuă de colesterol din sânge.

Studiul a arătat că factorii de risc ai mediului inconjurător (hipertensiunea arterială, fumatul și nivelul ridicat de colesterol) și profilul genetic sunt factori majori în BAC. Din acest raport, a apărut conceptul factorilor de risc și, odată cu elaborarea suplimentară de-a lungul anilor, studiul a oferit profiluri multifactoriale de risc pentru BAC [4].

Premiul Nobel pentru medicină din 1964 a fost acordat pentru doi chimiști germani, Konrad Bloch și Feodor Lynen. Chiar și fără a efectua o adevărată lucrare comună, ambii cercetători au efectuat descoperiri importante în universitățile lor cu privire la mecanismul de reglare a colesterolului și la metabolismul acizilor grași [5].

În anii '70, Michael Brown și Joseph Goldstein au descoperit receptorii pentru LDL și au împărțit Premiul Nobel pentru medicină din 1985. O altă descoperire majoră în managementul farmacologic al hipercolesterolemiei a fost descoperirea statinelor (inhibitori de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază). Akira Endo, din Japonia a descoperit cea mai timpurie statină, compactina, în 1976 [3, 6].

2. Unitățile de îngrijire coronariană

La începutul anilor '60, tehnica resuscitării cardiopulmonare și monitorizarea continuă a telemetriei cu sistem de alarmă a pus bazele unităților de îngrijire coronară – unități de terapie intensivă specializată pentru pacienții cu infarct miocardic (IM). Aceste evoluții au fost combinate cu o strategie simplă – gruparea pacienților cu IM într-o singură unitate spitalicească, în cazul în care echipamentele și medicamentele necesare sunt disponibile cu ușurință și unde personalul instruit ar putea fi accesibil în permanență [7].

3. Ecocardiografia

În timpul celui de-al II-lea Război Mondial, domeniul ultrasonografiei a avansat rapid, datorită utilizării sale pentru detectarea submarinelor. Pionierii ecocardiografiei au fost Inge Edler, cardiolog la Universitatea Lund din Suedia, și Hellmuth Hertz, fizician suedez. Edler și Hertz au împrumutat un dispozitiv sonic de la un șantier naval local, l-au îmbunătățit și au înregistrat ecouri cardiace din inima lui Hertz. Odată cu dezvoltarea acestui „reflectoscop” ultrasonic, a apărut noul domeniu al ecocardiografiei. În 1977, Edler și Hertz au fost destinatari comuni ai premiului Lasker, care este echivalentul american al Premiului Nobel pentru medicină [8].

4. Terapia trombolitică

Una dintre cele mai interesante evoluții ale secolului trecut în domeniul cardiologiei a fost introducerea terapiei trombolitice pentru a fi utilizată la pacienții cu IM. În 1933, Tillet W. și Garner R. au descoperit că streptococii β -hemolitici din grupa

1. Lipid hypotheses in atherosclerosis

During the 19th century, arteriosclerosis was well recognized, but its etiologic and pathologic significance had not been established. The most important study to identify blood cholesterol level as a risk factor for coronary artery disease was the Framingham Study in 1951, which showed that the risk of developing clinically significant coronary artery disease was a continuous curvilinear function of blood cholesterol levels. The study showed that environmental (high blood pressure, smoking, and high cholesterol levels) and genetics were major factors in heart disease. From this report, the concept of risk factors emerged, and, with further elaboration through the years, the study provided health professionals with multifactorial risk profiles for CAD [4].

The Nobel Prize in Physiology or Medicine of 1964 was awarded jointly to two German chemists, Konrad Bloch and Feodor Lynen. Even without performing a real joint work, both researchers carried out important discoveries in their universities on the cholesterol regulation mechanism and the fatty acid metabolism [5].

During the 1970s, Michael Brown and Joseph Goldstein found the LDL receptor and the LDL pathway and shared the 1985 Nobel Prize in Medicine. Another major breakthrough in the pharmacologic management of hypercholesterolemia was the discovery of the statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors). Akira Endo, in Japan discovered the earliest statin, compactin, in 1976 [3, 6].

2. Coronary Care Units

In the early 1960s, the technique of closed-chest cardiopulmonary resuscitation and continuous telemetry monitoring with an alarm system laid the groundwork for coronary care units (CCUs), specialized intensive care units for patients with acute myocardial infarctions (MI). These developments were combined with simple strategy: the clustering of patients with MI on a single hospital unit, where necessary equipment and drugs were readily available and where trained personnel could be in continuous attendance [7].

3. Echocardiography

During World War II, the field of sonar ultrasonography advanced rapidly, because of its use for detecting submarines. The pioneers of echocardiography were Inge Edler, a cardiologist at Lund University in Sweden, and Hellmuth Hertz, a Swedish physicist. Edler and Hertz borrowed a sonar device from a local shipyard, improved it, and recorded cardiac echoes from Hertz's own heart. With the development of this ultrasonic “reflectoscope,” the new field of echocardiography emerged. In 1977, Edler and Hertz were joint recipients of the Lasker Prize, which is the American equivalent of the Nobel Prize in Medicine [8].

4. Thrombolytic therapy

One of the last century's most exciting developments in the field of cardiology was the introduction of thrombolytic therapy for use in patients experiencing MI. In 1933, William Tillet and R.L. Garner discovered that Group A β -hemolytic streptococci produced a fibrinolytic substance, which they called streptococcal fibrinolysin [9].

The importance of thrombolysis in such patients was high-

Au produs o substanță fibrinolică, pe care au numit-o fibrinolizina streptococică [9].

Importanța trombolizei la astfel de pacienți a fost evidențiată atunci când Marcus De Wood a furnizat dovezi angiografice ale unei incidențe foarte mari a ocluziei totale coronariene în perioada precoce a infarctului [10].

5. Cateterismul cardiac și angiografia coronariană

În 1844, Claude Bernard, fiziolog francez de cercetare, a folosit catetere pentru a înregistra presiunile intracardice la animale și a inventat termenul „*cateterism cardiac*” [11].

În 1929, un tânăr rezident chirurg, Werner Forssmann, a efectuat prima cateterizare cardiacă umană documentată pe sine în Eberswald, Germania. El și-a anesteziat cotul stâng, a introdus un cateter în vena antecubitală și a confirmat poziția vârfului cateterului în atriu drept prin utilizarea radiografiei. Scopul său a fost să găsească un mod sigur și eficient de a injecta medicamente pentru reanimarea cardiacă [12].

Forssmann și-a extins curând experimentele pentru a include injecția intracardică cu contrast printr-un cateter plasat în atriu drept. Pentru munca lor de reper au împărțit un premiu Nobel de medicină, în 1956. Contribuțiile sale, împreună cu dezvoltarea mediilor de contrast nontoxice și progresele constante în tehnicile radiologice au pregătit calea pentru dezvoltarea angiografiei coronariene [13].

6. Chirurgia pe cord deschis

Întemeietorul chirurgiei cardiovasculare pe cord deschis este recunoscut C. Walton Lillehei din Minneapolis (SUA), care, în anul 1954, a realizat cu succes o serie de operații în malformațiile cardiace congenitale la copil, folosind circulația extracorporală încrucișată de la părinte la copil (ulterior, aplicând eficace aparatul de circulație extracorporală). În 1964, Vasiliu Kolessov, chirurg cardiac rus, a efectuat prima anastomoza coronariană cu arteră mamară internă. Astăzi, by-passul arterelor coronare a devenit una dintre cele mai comune operații și este efectuată în întreaga lume [14].

7. Defibrilatoarele cardiace automate implantabile

Michel Mirowski, Morton Mower și William Staewen din Baltimore au colaborat la defibrilatorul cardiac automat implantabil (AICD), în 1969. Conceptul defibrilatorului cardiac a generat multe critici, însă echipa lui Mirowski a tratat cu succes 50 de pacienți, rata mortalității fiind mai mică de 10%. În curând, defibrilatorul cardiac automat implantabil a devenit tratamentul de elecție pentru pacienții cu tahiaritmii ventriculare, depășind constant cele mai bune medicamente disponibile pentru acești pacienți [15].

8. Angioplastia coronariană

La Zurich, Andreas Gruentzig, după ce a obținut succesul cu angioplastia coronariană la animale, a efectuat prima angioplastie cu balon intraoperator pe inima umană. Curând, Gruentzig a realizat prima angioplastie coronariană transluminală percutanată la un pacient. Tehnica Gruentzig (1986) a luat comunitatea cardiologică prin surprindere, astfel, s-a născut epoca cardiologiei intervenționale. Această realizare extraordinară nu s-ar fi putut realiza fără dezvoltarea anterioară a angiografiei coronariene, a chirurgiei de by-pass coronarian și a dilatării vasculare periferice [16].

lighted when Marcus DeWood provided angiographic evidence of a very high incidence of total occlusion of infarct-related arteries during the early period of infarction [10].

5. Cardiac catheterization and coronary angiography

In 1844, Claude Bernard, a noted French research physiologist, used catheters to record intracardiac pressures in animals and coined the term “*cardiac catheterization*” [11].

In 1929, a young surgical resident, Werner Forssmann, performed the 1st documented human cardiac catheterization on himself in Eberswald, Germany. He anesthetized his left elbow, inserted a catheter into his antecubital vein, and confirmed the position of the catheter tip in the right atrium by use of radiography. His goal was to find a safe and effective way to inject drugs for cardiac resuscitation [12].

Forssmann soon extended his experiments to include the intracardiac injection of contrast material through a catheter placed in the right atrium. For their landmark work, they shared a Nobel Prize in Medicine with Forssmann in 1956. His contributions, along with the development of nontoxic contrast media and the steady advances in radiological techniques, prepared the way for the development of coronary angiography [13].

6. Open-heart surgery

The founder of open heart cardiovascular surgery is C. Walton Lillehei of Minneapolis (USA), who, in 1954, successfully performed a series of operations on congenital heart malformations in children, using cross-body circulation from parent to child (later effectively applying the extracorporeal circulation apparatus). In 1964, Vasiliu Kolessov, a Russian cardiac surgeon, performed the 1st internal mammary artery – coronary artery anastomosis. Today, coronary artery bypass grafting has become one of the most common operations and is performed all over the world [14].

7. Automatic implantable cardiac defibrillators

Michel Mirowski, Morton Mower, and William Staewen at Sinai Hospital of Baltimore collaborated on the automatic implantable cardiac defibrillator (AICD) in 1969. The concept of the AICD generated a lot of criticism, but Mirowski’s team successfully treated their 50 patients, the mortality rate was less than 10%. Soon the AICD became the treatment of choice for patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias by consistently outperforming the best medications available for these patients [15].

8. Coronary angioplasty

In Zurich, Andreas Gruentzig after achieving success with coronary angioplasty in animals, performed the 1st intraoperative balloon angioplasty on the human heart. Soon, Gruentzig accomplished the 1st percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient who was awake. The Gruentzig technique (1986) took the cardiologic community by storm, and the era of interventional cardiology was born. This extraordinary achievement could not have been accomplished without the previous development of coronary angiography, coronary bypass surgery and peripheral vascular dilatation [16].

9. Development of angiotensin converting enzyme inhibitors

In addition to the research on prostaglandins, English chemist and pharmacologist John Robert Vane is also consid-

9. Dezvoltarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei

Chimistul și farmacologul englez John Robert Vane este considerat descoperitorul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), în plus față de cercetările efectuate asupra prostaglandinelor. În anii 60-70, cu participarea brazilianului Sergio Ferreira, Vane și colegii săi au demonstrat pașii cheie în sinteza angiotensinei și bradikininei, iar în 1982, au culminat cu lansarea primului IECA – captopril [17].

10. Proiectul genomului uman

Proiectul genomului uman fost un efort internațional de cercetare pentru a determina succesiunea genomului uman și pentru a identifica genele pe care le conține, a fost coordonat de Institutul Național de Sănătate și Departamentul de Energie al SUA și finalizat în 2003. Proiectul genomului uman a permis cercetătorilor să înțeleagă funcțiile genelor și proteinelor cu un impact major în domeniile medicinei și biotehnologiei [18].

Contribuții autohtone

Realizările savanților autohtoni din RM în domeniul cardiologiei, înregistrate atât în sfera disciplinelor fundamentale, cât și a celor clinice, au oferit posibilitatea de a face față tuturor provocărilor mileniului.

Academicianul Nicolae Anestiadi, personalitate științifică și medicală remarcabilă, a determinat recunoașterea și impunerea necesității organizării secției de chirurgie cardiovasculară în RM, în 1964. Pe 20 noiembrie 1961, (doar peste 7 ani după prima operație cu circulație extracorporeală, realizată în SUA), profesorul Nicolae Anestiadi, a efectuat, cu succes prima comisurotomie mitrală. Prin cercetările sale științifice în domeniul patologiei cardiace, academicianul Vasile Anestiadi a dezvoltat teoria aterosclerozei incipiente, introducând noțiuni fundamentale în geneza acestui fenomen [19].

Cercetările ghidate de către academicianul Mihail Popovici și colaboratorii Institutului de Cardiologie: profesorii Valeriu Revenco, Aurel Grossu, Eleonora Vataman, nu puteau să ocolească problemele deosebite ale cardiologiei și a medicinei în general – dislipidemiile, hipertensiunea arterială, aritmiile și insuficiența cardiacă [20].

Realizarea Proiectelor ce țin de domeniul medicinei preventive: Lăpușna, sub auspiciile Programului CINDI (2000) în Institutul de Cardiologie, STEPS (2013) în Centrul Național de Sănătate Publică al Ministerului Sănătății, cu sprijinul tehnic al Organizației Mondiale a Sănătății și financiar al Uniunii Europene în cadrul proiectului „Asistență tehnică în cadrul suportului bugetar pentru sectorul sănătății”, au constituit puncte de pornire pentru RM de a iniția activități de supraveghere și control a bolilor cronice netransmisibile de prevalență majoră [21].

Evaluarea diferitelor tehnici de revascularizare chirurgicală în BAC, profilaxia și tratamentul insuficienței cardiace acute în operațiile pe cord deschis, problemele actuale de tratament chirurgical al complicațiilor mecanice după infarct miocardic, problemele protecției fiziologice a miocardului în timpul circulației extracorporeale sunt proiecte științifice de valoare consacrate problemelor actuale în cardiochirurgie, îndeplinite

ered one of the discoverer of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI). During the 1960s and 1970s, and with the participation of Brazilian Sergio Ferreira, Vane and his colleagues demonstrated key steps in the synthesis of angiotensin and bradykinin, which, in 1982, culminated in the launching of the first ACEI, captopril [17].

10. Human Genome Project

Was an international research effort to determine the sequence of the human genome and identify the genes that it contains. The Project was coordinated by the National Institutes of Health and the US Department of Energy. The work of the Human Genome Project was completed in 2003 and has allowed researchers to begin to understand the functions of genes and proteins, this knowledge will have a major impact in the fields of medicine and biotechnology [18].

Indigenous contributions

The achievements of local scientists from the Republic of Moldova (RM) in the field of cardiology, registered in both the fundamental and clinical disciplines, offered the opportunity to face all the challenges of the millennium.

Academician Nicolae Anestiadi, a remarkable scientific and medical personality, determined the recognition and imposition of the need to organize the cardiovascular surgery department in the RM in 1964. On November 20, 1961 (just over 7 years after the first extracorporeal operation in the USA) successfully the first mitral commissurotomy. Through his scientific research in the field of cardiac pathology, academician Vasile Anestiadi developed the theory of incipient atherosclerosis, introducing fundamental notions in the genesis of this phenomenon [19].

Research led by academician M. Popovici and collaborators of the Institute of Cardiology: professors Valeriu Revenco, Aurel Grossu, Eleonora Vataman, could not avoid the special problems of cardiology – dyslipidemia, hypertension, arrhythmias and heart failure. Another project of caliber guided with scrupulousness and deep commitment by academician Mihail Popovici focused on an alert problem in interventional cardiology from the beginning of the third millennium – the mechanisms of occurrence and predictors of intra-stent restenosis [20].

Realization of Projects related to the field of preventive medicine: Lăpușna, under the auspices of the CINDI Program (2000) in the Institute of Cardiology, STEPS (2013) in the National Center for Public Health of the Ministry of Health with the technical support of the World Health Organization and the European Union within the project “*Technical assistance within the budget support for the health sector*”, were a starting points for RM to initiate activities of surveillance and control of chronic non-communicable diseases of major prevalence [21].

Evaluation of various surgical revascularization techniques in ischemic heart disease, prophylaxis and treatment of acute heart failure in open heart surgery; current problems of surgical treatment of mechanical complications after myocardial infarction, the problems of the physiological protection of the myocardium during the extracorporeal circulation are

de Centrul de Chirurgie a Inimii (2003), condus de directorul Anatol Ciubotaru, cu colaboratorii Gheorghe Manolache, Aureliu Batrinac, Vitalie Moscalu, Oleg Repin. Realizările științifice obținute de Centrul de Chirurgie a Inimii sunt apreciate ca pioner științific în domeniul ingineriei tisulare pe plan mondial [22].

Pe parcursul anilor în Laboratorul științific Genetica (fondat în anul 1998) al USMF „Nicolae Testemițanu”, condus de profesorul Valeriu Istrati, în prezent de profesorul Gh. Curocichin s-au efectuat cercetări axate pe stabilirea markerilor molecular-genetici în prevenirea patologiilor cardio-vasculare, întruchipate în proiectele: studii de asociere la populația tinerilor din RM, identificarea locilor genetice asociate cu obezitatea, nivelul de colesterol, modificări metabolice legate de diabetul de tip 2, precum și factori de risc cardiovasculari. La această conotație s-a demonstrat riscul CV genetic înalt al populației RM și prezența locilor noi identificate prin studii de asociere, ale căror mecanisme funcționale rămân încă necunoscute [23, 24].

În studiul propriu pe un lot de 400 pacienții cu BC reparția predominantă a frecvențelor genotipurilor de risc implicate în BC s-a asociat cu concentrații circulante majorate de inhibitori ai fibrinolizei și contribuie la crearea stărilor prothrombotice și evenimentelor CV majore recurente la o vârstă de până la 50 de ani [25].

Oportunități, provocări, perspective

1. Încărcarea globală a BCV

În 2016, au murit de BCV 17,9 milioane de oameni, ceea ce a făcut-o, astfel, cauza principală a decesului la nivel global [1]. La nivel global, prevalența brută a BCV a fost de 485,6 milioane de cazuri (95CI: 468,0 – 505,0 milioane) în 2017, o creștere de 28,5% (95CI: 27,7% – 29,4%) față de 2007. Rata prevalenței în cazul ajustării la vârstă a fost de 6081,6 (95CI: 5860,8 – 6320,8) la 100.000, o creștere de 0,2% (95CI: 0,4% – 0,80%) din 2007. În 2017, 17,8 milioane decese au fost atribuite la BCV la nivel global, ceea ce a însemnat o creștere de 21,1% (95CI: 19,7% – 22,6%) din 2007 [26].

Cele mai mari rate de mortalitate atribuite BCV datează în Europa de Est și Asia Centrală. Prevalența BCV este ridicată în Statele Unite, Europa Centrală, Africa de Nord și Orientul Mijlociu. CVD este principala cauză globală de deces și este de așteptat să reprezinte >22,2 milioane de decese până în 2030 [26].

În 2013, ≈70% din decesele cu BCV au avut loc în țările cu venituri mici sau medii. În mai 2012, în cadrul Asamblei Mondiale a Sănătății, miniștrii sănătății au convenit să adopte un obiectiv global de reducere a mortalității prin boală noncomunicabilă prematură (30-70 de ani) cu 25% până în 2025 [27].

Obiectivele pentru 6 factori de risc (consumul de tutun și alcool, aportul de sare, obezitate, hipertensiune și glucoză) au fost convenite pentru a aborda acest obiectiv. S-a proiectat că, dacă obiectivele sunt îndeplinite, decesele premature atribuite BCV în 2025 vor fi reduse cu 34%, cu 11,4 milioane și 15,9 milioane de decese amânate sau prevenite la vârsta cuprinsă între 30 și 69 de ani și respectiv 70 de ani [28].

valuable scientific projects dedicated to the current problems in cardiac surgery, fulfilled by the collaborators of the Heart Surgery Center (2003): director Anatol Ciubotaru, Gheorghe Manolache, Aureliu Batrinac, Vitalie Moscalu. The scientific achievements obtained by the Heart Surgery Center are appreciated as a scientific pioneer in the field of tissue engineering worldwide [22].

Over the years in the Genetics Scientific Laboratory (founded in 1998) of USMF „Nicolae Testemitanu” led by professor Valeriu Istrati, currently by professor Gh. Curocichin research has been conducted focused on establishing molecular-genetic markers in the prevention of cardiovascular diseases, embodied in projects: association studies in the young population of the RM, identification of genetic sites associated with obesity, cholesterol levels, metabolic changes related to type 2 diabetes, as well as cardiovascular risk factors. At this connotation was demonstrated the high CV genetic risk of the population of the RM and the presence of new loci identified by association studies, whose functional mechanisms remain unknown [23, 24].

In our own study on a group of more than 400 patients with BC, the predominant frequency distribution of risk genotypes involved in CAD was associated with increased circulating concentrations of fibrinolysis inhibitors and contributes to the creation of prothrombotic states and major CV recurrent events up to the age of 50 years [25].

Opportunities, challenges, perspectives

1. Global burden of CVD

In 2016, ≈17.9 million people died of CVD, thus making it the predominant cause of death globally [1]. Overall, the crude prevalence of CVD was 485.6 million cases (95CI: 468.0 to 505.0 million) in 2017, an increase of 28.5% (95CI: 27.7% to 29.4%) compared with 2007. However, the age-adjusted prevalence rate was 6081.6 (95CI: 5860.8 to 6320.8) per 100 000, an increase of 0.2% (95CI: 0.4% to 0.80%) from 2007. In 2017, ≈17.8 million deaths were attributed to CVD globally, which amounted to an increase of 21.1% (95CI: 19.7% to 22.6%) from 2007 [26].

The highest mortality rates attributable to CVD were in Eastern Europe and Central Asia. CVD prevalence is high in the United States, Central Europe, North Africa, and the Middle East. CVD is the leading global cause of death and is expected to account for >22.2 million deaths by 2030 [26].

In 2013, ≈70% of CVD deaths occurred in low- to middle-income countries. In May 2012, during the World Health Assembly, ministers of health agreed to adopt a global target to reduce premature (30-70 years of age) non-communicable disease mortality by 25% by 2025 [27].

Targets for 6 risk factors (tobacco and alcohol use, salt intake, obesity, and raised BP and glucose) were also agreed on to address this goal. It was projected that if the targets are met, premature deaths attributable to CVD in 2025 will be reduced by 34%, with 11.4 million and 15.9 million deaths delayed or prevented in those 30 to 69 years of age and ≥70 years of age, respectively [28].

Conform datelor din Anuarul statistic al Republicii Moldova, numărul persoanelor cu BCV din 2017 au constituit 680,8, ceea ce reprezintă o creștere de 4,3% față de 2015, iar incidența a crescut cu 12,5%. Numărul persoanelor în vârstă de peste 18 ani, recunoscute ca având un handicap primar, a scăzut cu 2,34%, atât în sat, cât și în oraș [29].

2. Conceptele noi / revizuite în 2019 în clasificarea BAC

Spectrul prezentărilor clinice al BAC include 2 clustere mari – sindromul coronarian acut (SCA) și sindromul coronarian cronic (SCC). Categoriile de pacienți cu IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI), IM fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau angină instabilă sunt incluse în mod obișnuit în conceptul de SCA. Conceptele noi / revizuite în 2019 redefinesc a patra definiție universală a IM, în loc de a treia definiție universală a IM. Ghidul actual reflectă considerațiile, conform cărora leziunile miocardice detectate de biomarkerii anormali în setarea ischemiei miocardice acute ar trebui să fie etichetate ca IM. Principiul a fost perfecționat în continuare de către grupul global de experți în IM, rezultând consensul definiției universale a infarctului miocardic apărut în 2007, care introduce un nou sistem de clasificare a IM cu 5 subcategorii [30].

Dacă ischemia miocardică este prezentă clinic sau identificată prin modificări ale ECG însoțite de injurie miocardică, manifestată prin creșterea și / sau scăderea valorilor cTn, atunci diagnosticul de IM este adecvat. Pacienții cu suspiciune de SCA, la care se exclude diagnosticul de IM, cu biomarkeri cardiaci în limite normale (LS a percentilei 99), pot prezenta angina instabilă sau un diagnostic alternativ. Pentru implementarea cât mai precoce a strategiilor de tratament, cum este terapia de reperfuzie, este o practică uzuală stabilirea diagnosticului de IM la pacienții care prezintă disconfort toracic sau alte simptome ischemice, care dezvoltă supradenivelare de segment ST în două derivații concordante sau un bloc de ramură nou, cu tipar ischemic de repolarizare ca un STEMI. Pe lângă aceste categorii, IM poate fi clasificat în mai multe subtipuri în funcție de modificările fiziopatologice, prezentarea clinică și diferențele de prognostic și strategiile terapeutice care pot fi aplicate [30].

3. Conceptele noi / revizuite în 2019 se concentrează pe SCC în loc de BAC stabilă

BAC este un proces dinamic de acumulare a plăcii aterosclerotice și modificări funcționale ale circulației coronariene, care pot fi modificate prin stilul de viață, terapiile farmacologice și revascularizare, care duc la stabilizarea sau regresia bolii. Probabilitatea pre- test a BAC pe baza vârstei, sexului și naturii simptomelor au suferit revizii majore, care au inclus „*Probabilitatea clinică a BAC*” care utilizează diferiți factori de risc ai BAC ca modificatori ai probabilității înainte de testare [31].

Evaluarea diagnostică ulterioară a pacienților cu BAC obstructivă este critică pentru a identifica pacienții și a selecta leziunile specifice care ar putea beneficia de revascularizare miocardică, în plus față de terapia medicală optimă. Imagistica de stres non-invazivă (Rezonanța magnetică cardiacă, ecocardiografia de stres, scintigrafia miocardică de perfuzie, tomografia cu emisie de pozitroni CT: SPECT sau PET) poate fi considerată pentru evaluarea ischemiei miocardice și a viabi-

According to the data from the Statistical Yearbook of the Republic of Moldova Diseases of the circulatory system in 2017 listed 680.8 which is an increase of 4.3% compared to 2015, and the incidence increased by 12.5%. The number of people aged 18 and over, recognized as having a primary disability, decreased by 2.34%, both in the village and in the city [29].

2. New/revised concepts in 2019 in the CAD classification

The spectrum of clinical presentations of CAD includes 2 large clusters – acute coronary syndrome (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS). The categories of patients with STEMI, NSTEMI, or unstable angina are customarily included in the concept of ACS. The current Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document reflects considerations that myocardial injury detected by abnormal biomarkers in the setting of acute myocardial ischemia should be labeled as MI. The principle was further refined by the Global MI Task Force, leading to the Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document in 2007, introducing a novel MI classification system with five subcategories [30].

If myocardial ischaemia is present clinically or detected by ECG changes together with myocardial injury, manifested by a rising and/or falling pattern of cTn values, a diagnosis of acute MI is appropriate. Patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) that are ruled out for MI with normal cardiac biomarker values (≤ 99 th percentile URL) may have CCS or an alternative diagnosis. For the sake of immediate treatment strategies such as reperfusion therapy, it is usual practice to designate MI in patients with chest discomfort or other ischaemic symptoms, who develop new ST-segment elevations in two contiguous leads or new bundle branch blocks with ischaemic repolarization patterns as an ST-elevation MI (STEMI). In contrast, patients without ST-segment elevation at presentation are usually designated non-ST-elevation MI (NSTEMI). In addition to these categories, MI may be classified into various types based on pathological, clinical, and prognostic differences, along with different treatment strategies [30].

3. New/revised concepts in 2019 focus on CCS instead of stable CAD

CAD is a dynamic process of atherosclerotic plaque accumulation and functional alterations of coronary circulation that can be modified by lifestyle, pharmacological therapies, and revascularization, which result in disease stabilization or regression. The pre-test probability of CAD based on age, gender and nature of symptoms have undergone major revisions, that in addition, included Clinical likelihood of CAD that utilizes also various risk factors of CAD as pre-test probability modifiers [31].

The diagnostic assessment of patients with obstructive CAD is critical in order to identify patients and select specific lesions that are likely to benefit from myocardial revascularization, in addition to optimal medical therapy. Non-invasive stress imaging (CMR, stress echocardiography, single-photon emission CT: SPECT or PET) may be considered for the assessment of myocardial ischaemia and viability in patients with

lității la pacienții cu BAC și insuficiență cardiacă (considerate adecvate pentru revascularizarea coronariană) înainte de decizia privind revascularizarea [31, 32].

Evaluarea diagnostică non-invazivă a pacienților cu BAC care sunt luați în considerare pentru revascularizarea miocardică cuprinde evaluarea ischemiei și a viabilității la pacienții cu tulburări de cinetică regională sau fracție de ejeție (FE) redusă [31, 32].

La pacienții cu tulburare regională de cinetică parietală sau disfuncție ventriculară, insuficiența cardiacă (IC) poate fi cauzată de miocardul siderat sau hibernant, care poate fi recuperat prin revascularizare. Evaluarea viabilității miocardice se poate face pentru a selecta pacienții ce sunt mai susceptibili de a beneficia de revascularizarea miocardică și poate fi realizată cu mai multe metode imagistice: ecocardiografia miocardică cu contrast, CT cu emisie de un singur foton (SPECT) și rezonanța magnetică cu gadolinium (LGE-CMR) toate acestea, evaluând integritatea celulară; tomografia cu emisie de pozitroni (PET) evaluează metabolismul celular; și tehnicile cu dobutamină evaluează rezerva contractilă [32, 33].

Utilizarea rezervei fracționale de flux (FFR) la pacienți cu stenoză coronariană de grad intermediar inclusiv stenoză de trunchi comun stâng derivat din presiunea coronariană este standardul actual de îngrijire pentru evaluarea funcțională a severității leziunii [33].

Ecografia intravasculară (IVUS) este o metodă imagistică de ecografie intravasculară cu o rezoluție axială de 150 μm. IVUS permite evaluare tomografică în timp real a dimensiunii vasului, aria lumenului, compoziția plăcii și volumul [33].

Revascularizarea miocardică este cea mai bună strategie de management pentru un pacient individual coronarian. Atât PCI, cât și CABG sunt opțiuni în egală măsură fezabile și echipa cardiacă va elabora concepte de tratament individualizate, respectându-se preferințele pacientului, care a fost informat despre rezultatele pe termen scurt și lung. Revascularizarea promptă prin PCI a leziunii „culprit” rămâne un element de bază în tratamentul SCA. CABG pe cord bătând și tehnici fără manipularea aortei sunt recomandate la pacienții cu risc înalt atunci când există expertiza. Deși, se recomandă, în general 6 luni de DAPT după PCI, în boala coronariană aterosclerotică stabilă și 12 luni de DAPT după sindrom coronarian acut, tipul și durata DAPT trebuie individualizate în funcție de riscul ischemic și riscul de sângerare, și adaptate corespunzător în timpul urmăririi [33].

Pandemia generată de virusul SARS-COV-2 și maladia COVID-19

Pandemia COVID-19 reprezintă probabil cea mai mare amenințare cu care se confruntă societățile în secolul XXI și are multiple consecințe medicale, psihologice și socio-economice. Sistemul cardiovascular pare să aibă interacțiuni complexe cu COVID-19. Rapoarte publicate, medRxiv, bioRxiv, comunicările personale și experiența coautorilor detaliază dovezi ale prezenței comorbidităților, cele mai frecvente – hipertensiunea (57%), obezitatea (42%) diabetul (34%) și leziunii miocardice în 20-40% din cazurile spitalizate, care se manifestă ca

HF and CAD (considered suitable for coronary revascularization) before the decision on revascularization [31, 32].

Non-invasive diagnostic assessment of patients with CAD being considered for myocardial revascularization comprises the assessment of ischaemia and the evaluation of viability in patients with regional wall motion abnormalities or reduced ejection fraction (EF) [31, 32].

In patients undergoing coronary computed tomography (CT), both CT-derived fractional flow reserve (CT-FFR) and CT perfusion represent possible approaches to evaluate lesion-specific ischaemia. In patients with regional wall motion abnormalities or ventricular dysfunction, heart failure (HF) can be caused by stunned or hibernating myocardium and may be reversed by revascularization. Assessment of myocardial viability may be done in order to select patients that are more likely to benefit from myocardial revascularization and can be achieved with several imaging modalities: myocardial contrast echocardiography, single-photon emission CT (SPECT), and late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance (LGE-CMR) all assess cellular integrity; positron emission tomography (PET) assesses cellular metabolism; and dobutamine techniques assess contractile reserve [31, 32].

Use of fractional flow reserve in patients with intermediate-grade coronary stenosis including left main stenosis. Coronary pressure-derived FFR is the current standard of care for the functional assessment of lesion severity in patients with intermediate-grade stenosis (typically around 40-90% stenosis) without evidence of ischaemia in non-invasive testing, or in those with multivessel disease [33].

IVUS is an ultrasound-based modality of intravascular imaging with an axial resolution of about 150 μm. IVUS imaging allows real-time tomographic assessment of vessel size, lumen area, and plaque composition and volume [33].

Myocardial revascularization is the best management strategies for an individual patient with a given condition, taking into account the impact on outcome as well as the risk-benefit ratio of particular diagnostic or therapeutic means. In some instances, both PCI and CABG are equally reasonable, or sometimes even equally problematic, options. This calls for the Heart Team to be consulted to develop individualized treatment concepts, with respect for the preferences of the patient who has been informed about early and late outcomes. Timely PCI of the culprit lesion remains the mainstay of treatment of ACS. Even though 6 months of DAPT is generally recommended after PCI in SAD and 12 months of DAPT after ACS, the type and duration of DAPT should be individualized according to the ischaemic and bleeding risks, and appropriately adapted during followup [33].

Pandemy generated by SARS-COV-2 virus and COVID-19 disease

The pandemic of COVID-19 has multiple medical, psychological, and socio-economic consequences. COVID-19 represents probably the greatest threat that societies will face in the 21st century. The cardiovascular system appears to have complex interactions with COVID-19. Published reports, medRxiv,

durere toracică, insuficiență cardiacă fulminantă, aritmii cardiace și moarte cardiacă [34].

Patobiologia infecției cu coronavirus implică legarea SARS-CoV-2 la enzima 2 de conversie a angiotensinei (ACE2) a receptorului gazdă, pentru a media intrarea în celule. ACE2, care este exprimat în plămâni, inimă și vase, este un membru cheie al sistemului renin angiotensin (RAS), important în fiziopatologia BCV. BCV asociată cu COVID-19, implică o disfuncție a sistemului RAS/ACE2 din cauza infecției SARS-CoV-2 și din cauza comorbidităților, cum ar fi hipertensiunea [35].

Leziunile miocardice pot fi un fenomen primar în COVID-19, dar poate fi secundar unei leziuni pulmonare acute, ceea ce duce la creșterea volumului de muncă cardiac, potențial problematic la pacienții cu IC preexistentă. Furtuna de eliberare a citokinelor, care provine din dezechilibrul activării celulelor T cu eliberarea interleukinei (IL) -6, IL-17 și a altor citokine, poate contribui la BCV în COVID-19. Activarea sistemului imunitar împreună cu modificările metabolismului imun pot duce la instabilitatea plăcii, contribuind la dezvoltarea evenimentelor coronariene acute. Expresia genei ACE2 ar putea influența atât sensibilitatea la infecția cu SARS-CoV-2, cât și rezultatul bolii COVID-19 [36].

Concluzii

Creșterea sarcinii globale a BAC subliniază importanța necesității evaluării și tratamentului multidisciplinar, inclusiv evaluarea și terapia CV, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea prin CV. Explorarea ulterioară a relației dintre virus, funcția peptidazei ACE2 și nivelurile de angiotensină II la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 ar trebui să contribuie la o mai bună înțelegere a fiziopatologiei bolii și a insuficienței multiorganice, observate în cazurile severe de COVID-19.

Referințe / references

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet No. 317. World Health Organization (WHO) website. <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheets>. [Accesat 2020].
2. Weissberg P. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart*, 2000; 83: 247-52.
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014 [Accesat 2020].
4. Kannel W., Dawber T., Kagan A., Revotskie N. *et al.* Factors of risk in the development of coronary heart disease – six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1961; 55: 33-50.
5. Raju T. The Nobel chronicles. 1964: Konrad Bloch (b. 1912) and Feodor Lynen (1911-79). *Lancet*, 1999; 354 (9175): 347.
6. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA inhibitors. *J. Lipid Res.*, 1992; 33: 1569-82.
7. Braunwald E. Thirty-five years of progress in cardiovascular research. *Circulation*, 1984; 70 (5 Pt 2): III, 8-25.
8. Edler L, Hertz C. Use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of movements of heart walls. *Kungl Fysiogr Sallsk Lund Forh*, 1954; 24:40.
9. Tillet W.S., Garner R.L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.*, 1933; 58: 485-502.
10. De Wood M., Spores J., Notske R., Mouser L. *et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1980; 303: 897-902.
11. Mueller R., Sanborn T. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am. Heart J.*, 1995; 129: 146-72.

bioRxiv, and personal communications and experience of the co-authors detailed evidence of the most common comorbidities: hypertension (57%), obesity (42%), diabetes (34%) and myocardial injury in 20-40% data of hospitalized cases manifesting as cardiac chest pain, fulminant heart failure, cardiac arrhythmias, and cardiac death [34].

The pathobiology of coronavirus infection involves SARS-CoV-2 binding to the host receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) to mediate entry into cells. ACE2, which is expressed in the lungs, heart and vessels, is a key member of the renin angiotensin system (RAS) important in the pathophysiology of CVD. CVD associated with COVID-19, likely involves dysregulation of the RAS/ACE2 system due to SARS-CoV-2 infection and due to comorbidities, such as hypertension [35].

CVD may be a primary phenomenon in COVID-19, but may be secondary to acute lung injury, which leads to increased cardiac workload, potentially problematic in patients with pre existing HF, cytokine release storm, originating from imbalance of T cell activation with dysregulated release of interleukin (IL)-6, IL-17 and other cytokines, may contribute to CVD in COVID-19. Immune system activation along with immunometabolism alterations may result in plaque instability, contributing to development of acute coronary events. ACE2 gene expression and/or polymorphism could influence both the susceptibility of people to SARS-CoV-2 infection and the outcome of the COVID-19 disease [36].

Conclusions

The increased global burden of CVD emphasize the importance of the need for multidisciplinary assessment and treatment, including CV evaluation and therapy, to reduce CV morbidity and mortality. Further exploration of the relationship between the virus, the peptidase function of ACE2 and the levels of angiotensin II in SARS-CoV-2 infected patients should help to better understand the pathophysiology of the disease and the multiorgan failures observed in severe COVID-19 cases.

12. Forssmann W. Experiments on myself. Memoirs of a surgeon in Germany. New York, *St. Martin's Press*, 1974.
13. Abrams H. Angiocardiology and thoracic aortography. Bruwer A., editor: Classic descriptions in diagnostic roentgenology. Vol 1. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1964. p. 492-501.
14. Kolessov V. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1967; 54: 535-44.
15. Kastor J., Mirowski M. and the automatic implantable defibrillator. *Am. J. Cardiol.*, 1989; 63: 977-82. 78.
16. Hurst J. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am. J. Cardiol.*, 1986; 57: 185-6.
17. Chast F. [John Vane, 1927-2004, the pharmacologist of the vascular endothelium]. *Ann. Pharm. Fr.*, 2006; 64 (6): 416-24.
18. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/hgp/description>. [Accesat 2020].
19. [old.usmf.md ›in-visit-at-usmf› rector-gallery](http://old.usmf.md/in-visit-at-usmf/rector-gallery). [Accesat 2020].
20. [asm.md › uploads › Acad_M_Popovici](http://asm.md/uploads/ Acad_M_Popovici) [Accesat 2020].
21. <http://mednews.md/> [Accesat 2020].
22. Manolache Gh. Istoricul chirurgiei cardiovasculare in Republica Moldova. *Arta Medica*, 2012; 2 (49): 51-54.
23. <https://labgenetica.usmf.md> [Accesat 2020].
24. Istrati V., Manea D., Barbacar N. *et al.* Corelația unor marcheri polimorfi ai genelor enzimei de conversie a angiotensinei 1 și a receptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 cu extinderea procesului aterosclerotic în arterele coronariene. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2006; 1 (5): 64-69.
25. Caproș N., Barbacar N., Istrati V. *et al.* Molecular-genetic profile in patients with ischemic cardiopathy. *Revista Medico-Chirurgicală*, 2013; 1 (117): 78-83.
26. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017). Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2018. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. [Accesat 2020].
27. Smith S., Collins A., Ferrari R. *et al.* Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke), *Circulation.*, 2012; 126: 2769-2775.
28. Kontis V., Mathers C., Rehm J., Stevens G. *et al.* Contribution of six risk factors to achieving the 25×25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet.*, 2014; 384: 427-437.
29. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Anuarul Statistic al Republicii Moldova. <https://statistica.gov.md/newsview>. (vizitat 2020).
30. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* (2019) 40, 237-269. Expert consensus document. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
31. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 2020; 41: 407477.
32. Ponikowski P., Voors A., Anker S. *et al.* ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.*, 2016; 37: 2129-2200.
33. Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J.*, 2019; 40: 87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
34. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.*, 2020; 395: 497-506.
35. Richardson S., Hirsch J., Narasimhan M. *et al.* COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, Comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 2020; doi: 10.1001/jama.2020.6775.
36. Delanghe J., Speeckaert M., De Buyzere M. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clinica Chimica Acta*, 2020; 505: 192-193. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.031>.