

Insuficiența valvei mitrale gr.III, insuficiența valvei tricuspide gr.III. Fibrilație atrială cronică, formă normosistolice, risc tromboembolic înalt. Bloc de ram stâng a f. His. HTP severă. IC III NYHA.

Tratamentul. Sol. Izosorbid dinitrat 10 ml pe Sol. NaCl 0,9% - 20 ml intravenos prin liniomat, Sol Amiodaron 350 mg intravenos, Sol. Omnopon 1% - 1ml subcutanat, Clopidogrel – 0,075 per os., Atorvastatin – 40 mg/zi, Sol. Dexamlin - 2ml pe Sol. NaCl 0,9% - 20 ml intravenos, Sol. Furosemid 1% - 2ml intravenos, Sol. Ceftriaxon – 2gr intravenos, Cardiomagnil 75 mg/zi, Sol. Diazepam – 2 mg intramuscular, Amiodaron 200 mg per os.

Concluzii

Pacientul C., 76 ani, hipertensiv de 20 de ani, dezvoltă o angină pectorală stabilă, neregulat administrează tratamentul hipotensiv și antianginal și suportă un infarct miocardic cu clinică nemanifestă, care este diagnosticat ocazional pe traseul electrocardiografic, la agravarea anginei pectorale. Bolnavul este investigat prin coronarografie, unde se depistează leziuni aterosclerotice triconariene, care ulterior necesită intervenție chirurgicală.

Bibliografie

1. Cohn P.F, Fox K.M, Daly C. Silent myocardial ischemia. Circulation 2003;108:1263–1277.
2. Crea F., Gaspardone A. New look to an old symptom: angina pectoris. Circulation 1997; 96: 3766–3773.
3. Fox K., Angeles M. Guidelines on the management of stable angina pectoris European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehl002
4. Revenco V., Grăjdieru R. Protocol clinic național: Angina pectorală stabilă, Chișinău 2009, reactualizat în 2011.
5. Yamagishi M., Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Daikoku S. et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2000;35:106–111.

CELULELE STEM APLICATE ÎN TERAPIA INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

Maia Rusu, Nicolae Rusu

(Conducător științific – Viorel Nacu, dr. hab., profesor universitar)

Laboratorul Inginerie tisulară și culturi celulare, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Stem Cells Application In Myocardial Infarction Treatment

Stem cells therapy is a new method in myocardial infarction treatment. The purpose of this article is to clarify if stem cells therapy is efficient in treatment of patients with heart attack. A review of 7 randomized clinical trials was made, in which the patients with acute necrosis of myocardium were involved. It was established that stem cells therapy is a safety one, and needs only one time dosing, also functional improvements was founded, reducing the mortality and the recurrence of myocardial infarction. For now, the main challenge is to improve the translation of cellular concepts into clinical environment. Stem cells therapy in conjunction with current treatment modalities may help further to reduce mortality and improve the quality of life in patients with heart attack.

Rezumat

Terapia cu celule stem este o metodă nouă în tratamentul infarctului miocardic acut. Scopul acestui articol este de a descoperi dacă terapia celulară este eficientă în tratamentul pacienților ce au suferit un atac de cord. S-a efectuat o analiză retrospectivă a 7 studii clinice randomizate ce au folosit

terapia celulară la pacienții cu infarct miocardic. S-a stabilit că terapia cu celule stem este una sigură, mortalitatea și morbiditatea fiind mai reduse în grupa martor. La moment, obiectivul principal al terapiei celulare este de a asigura translarea de la nivelul studiilor clinice spre implimentarea în tratamentul de bază al infarctului miocardic. Terapia cu celule stem împreună cu tratamentul curent poate ajuta la reducerea mortalității și la îmbunătățirea calității vieții după suportarea unui infarct miocardic acut.

Introducere

Infarctul miocardic reprezintă astăzi o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în toată lumea. Incidența generală a infarctului miocardic acut alcătuiește 5/1000 populație pe an. Mai frecvent se întâlnește la bărbații după 40-50 de ani, variind de la 3/1000 până la 5,9/1000 anual. Incidența IMA (infarct miocardic acut), crește în funcție de vârstă, constituind 5,8/1000 printre bărbați de vârstă 50-59 ani și 17/1000 pe an la cei de 60-64 ani. Raportul morbidității bărbați/femei în vârstă de 41-50 ani este de 5:1 și de 2:1 printre cei de 51-60 ani. [9]. Infarctul miocardic acut este unul din cele mai frecvente diagnostice la pacienții spitalizați în țările industrializate. Sunt recunoscuți o mulțime de factori ce pot contribui la creșterea riscului de ischemie și necroză a miocardului, în care se includ: factori nemodificabili: vârsta (40-60 ani); sexul masculin; predispoziția genetică; factori modificabili: dislipidemia; tabagismul; hipertensiunea arterială; diabetul zaharat; obezitatea; sedentarismul; stresul; stări depresive; sindroame inflamatorii cu VSH mărit; fibrinogen și homocisteina crescute [27]. Din primele rapoarte pe modele animale cu mai mult de 10 ani în urmă, cercetările efectuate cu celule stem au dus la progrese semnificative, datele preclinice au demonstrat siguranță, credibilitate, eficacitate ceea ce justifică cercetările curente: terapia pacienților cu celule stem [10].

Materiale și metode

S-a efectuat un reviu al publicațiilor moderne în domeniul terapiei infarctului miocardic cu celule stem. S-au analizat materiale despre tipurile celulare utilizate, metodele de administrare a celulelor stem, doza și timpul optim pentru administrarea acestora. Metodele paraclinice necesare pentru a evalua eficacitatea celulelor stem. S-a evaluat retrospectiv 7 studii clinice randomizate, cu un număr total de 563 de pacienți, care au suferit un atac de cord. În toate studiile s-au folosit celule stem derivate din măduva osoasă, metoda de administrare a fost injecția intracoronariană, doza între 10^8 - 10^{10} celule. Metoda primară de tratament în 2 studii a fost angioplastia percutană împreună cu tromboliză, iar în 5 studii s-a folosit numai angioplastie percutană coronariană. În acest studiu am evaluat mortalitatea și morbiditatea pe termen lung și scurt la pacienții care au primit celule stem comparativ cu cei la care metoda nu s-a administrat.

Rezultate și discuții

Câteva tipuri de animale, ca viermii plăți, amfibiile, au capacitatea de a-și reânoi părțile corporale pierdute rapid și cu precizie. Acest proces fiziologic remarcabil este numit regenerare. Salamandrele pot să-și regenereze părțile de corp pierdute, de exemplu membrele, prin diferențierea celulelor specializate în celule stem și apoi aceste celule stem se vor diferenția în celule specializate pentru a regenera organul [4]. Peștele zebra este capabil să-și regenereze complet inima [21]. Oamenii în majoritatea cazurilor au pierdut capacitatea de regenerare cu excepția: vindecării rănilor și regenerarea ficatului după hepatectomie parțială. Întotdeauna s-a crezut că inima este un organ complet diferențiat, însă cu mai mult de 10 ani în urmă s-a demonstrat că cardiomiocitele se pot divide [2], și în special acest proces apare după suportarea unui infarct miocardic, cu toate acestea capacitatea intrinsecă de regenerare a inimii este insuficientă, atunci când este afectată substanțial ca în cazul IMA [3].

Celulele stem au 3 caracteristici importante: se autoreînnoiesc, au capacitatea de a se diferenția în tipuri celulare specializate și capacitatea de a reconstrui un țesut. După capacitatea de diferențiere deosebit celule: a) Totipotente- conceptul fertilizării și descendenții acestuia până la stadiul de 8 celule; b) celule stem pluripotente- capabile să se diferențieze în celulele celor 3 învelisuri

germinative (endo, ecto și mezoderm) din această clasă fac parte celule stem embrionare; c) celule stem multipotente- capabile să se diferențieze în mai mult de o linie celulară, celulele stem mezenchemale și celulele stem hematopoietice aparțin acestei grupe; d) celule stem unipotente- celule capabile să se diferențieze într-un singur tip de celule, fac parte celule stem progenitor endoteliale, celule stem cardiace, mioblastele scheletale [1, 17]. În terapia infarctului miocardic pot fi utilizate următoarele tipuri de celule: celule stem embrionare, celule stem derivate din măduva osoasă, celule stem cardiace rezidente, celule stem progenitoare endoteliale, mioblaste scheletale, celule stem mezenchemale, celule stem din cordonul ombelical.

Tipul celular cel mai eficient în terapia IMA necesită a fi găsit prin studii și experimente viitoare. Celulele izolate din măduva osoasă rămân a fi cele mai utilizate tipuri pentru studiile umane. Au un șir de avantaje: nu au nevoie de expansiune *in vitro*, conțin populații de celule ce se pot diferenția în diverse tipuri de celule inclusiv cardiomiocite, nu apar probleme etice și morale, sunt tolerate de sistemul imun [29].

Metode de administrare: injectarea intramiocardică directă este un proces simplu ce permite direct vizualizarea zonei țintă. Injectarea directă în țesutul afectat a celulelor stem este utilizată mai des în experiențe pe animale [6]. Oarecum această metodă a terapiei celulare este asociată cu un risc operator și necesită o intervenție pe cord deschis [13].

Injecția intracoronariană cu cateter cu balon reprezintă un mod sigur de livrare a celulelor stem. Administrate intracoronarian în artera ce a produs infarctul, determină o concentrație celulară maximă în zona infarctului și țesutului din jur, aceasta permite celulelor stem să se stabilească și să se integreze în zona de hotar cu cea infarctizată într-o manieră omogenă. Până acum, tehnica intracoronariană a fost utilizată de obicei la pacienți cu IMA cu elevație de segment ST, tratat cu succes prin implantarea de stent, și efectuarea angiografiei imediat după stentare. De la 2 la 7 zile după stentare măduva osoasă este aspirată sub anestezie generală din creasta iliacă de la pacienții ce sunt supuși terapiei celulare. Măduva osoasă este prelucrată după anumite reguli, și după 4-6 ore, suspensia finală de celule este injectată în artera ce a cauzat infarctul. Procedura începe cu angiografia ventricolului stâng, pentru obținerea funcției bazale a ventricolului stâng. Cateterul cu balon intrat în arteră este plasat mai sus de zona infarctizată, înaintea stentului implantat [28]. Apoi balonul se umflă și suspensia celulară se difuzează în condițiile de circulație stopată, în așa fel celulele sunt transplantate în zona infarctului prin vasele legate de această arie. Pentru a facilita contactul maxim a celulelor stem derivate din măduva osoasă cu microcirculația din zona infarctizată, balonul rămâne umflat timp de 3-4 minute. Toată cantitatea de suspensie celulară este infuzată timp de 4-6 ocluzii coronare, arterele coronare sunt reperfuzate după fiecare doză timp de 3 minute, și în total durata unei asemenea proceduri este de 45-60 de minute. După procedură se efectuează angiograma ventricolului stâng, monitorizarea EKG 18-24 ore, enzimele cardiace verificate de 2 ori la un interval de 6-8 ore [25].

La introducerea celulelor stem pe calea intra-venoasă apare o incertitudine: dacă vor traversa zona de necroză a inimii. Implantarea de celule stem în zona necrotizată după administrarea intravenoasă v-a fi mică din cauza implantării și în alte organe [23]. Utilizarea intravenoasă ar putea fi o metoda mai efektivă din considerentele că celulele au proprietatea de a îmbogați țesutul din afara zonei de necroză cu noi vase sanguine [18].

Nu este cunoscut până la moment modelul optimal de livrare a celulelor stem. Prin injectarea intracoronariană ele se pot pierde în capilare sau în circulația sistemică, fără a îmbogați miocardul. În unele studii pe câini, administrarea intracoronariană a celulelor stem mezenchemale a declanșat formarea de microinfarcte, la oameni așa reacții nu s-au atestat [16]. Ruta optimală ar fi cea care ar oferi o concentrație înaltă de celule în miocard și să prevină instalarea acestora în alte organe. Studii care ar compara diferite căi de administrare sunt foarte puține. Hou și al, au comparat eficacitatea injecției intramiocardice, intracoronariene, venoase coronare retrograde în livrarea celulelor stem derivate din măduva osoasă pe un model ischemic la porc. Cea mai mare retenție s-a observat la injecția intramiocardică (11%+, -3%), intracoronariană (2,6%+ -0,3%), venoasă retrogradă (3,2%+ -1%) [11].

Numărul necesar de celule pentru administrare. Miocardul conține aproximativ 20 mln cardiomiocite într-un gram de țesut [19]. Ventricolul stâng cântărește aproximativ 200 grame și conține aprox 4 miliarde de cardiomiocite. Pentru apariția Insuficienței Cardiace este nevoie de o pierdere >25% din celule musculare cardiace, de ex: necroza a mai mult de 40% din cardiomiocite cauzează șoc cardiogen acut [5]. Regenerarea cardiacă adevărată o să apară atunci când vor fi inoculate 1 miliard de celule care vor fi capabile să se contracte sincron prin joncțiunile electromagnetice cu întreg miocardul. Două studii care s-au ocupat cu dozajul celulelor au raportat următoarele: Hamamoto și alții au efectuat un studiu în care a fost injectate unei oi o doză din patru (25,75, 225, 450 mln celule stem mezenchemale alogenice) după o oră de la infarct. Comparate cu grupa control, dozele joase (25-75mln) au atenuat semnificativ expansiunea infarctului și au majorat volumul end diastolic și cel end-sistolic al ventricolului stâng. Un alt studiu Schulni a raportat o reducere semnificativă a zonei infarctizate cu o doză mare (200mln celule stem mezenchemale autologe) comparativ cu 20 mln celule. Contractilitatea miocardului a fost îmbunătățită la animalele tratate cu o doză mai mare de celule. La moment cercetătorii s-au oprit la doza de 10^7 - 10^9 celule [7, 24].

Timpul ideal pentru transplantarea celulelor după prima cateterizare înca nu a fost complet identificat, dar studiile efectuate evidențiază că dacă așteptăm mai mult de 4 zile vom primi un beneficiu mai mare, decât dacă le vom administra imediat. Aceasta a fost observat mai evident în studiul REPAIR-AMI când pacienții au fost tratați în primele 4 zile după infarctul miocardic fără beneficiu, pe când un tratament mai tardiv (4-8 zi) a dus la majorarea fracției de ejeecție a ventricolului stâng. Cel mai optim moment ar fi între a 7-a și a 14-a zi [22].

Cum confirmăm efectul tratamentului prin celule stem? Multe studii clinice care au studiat efectele terapiei celulare la pacienți cu patologie cardiacă au invocat schimbări în fracția de ejeecție a ventricolului stâng. Această alegere a fost rezonabilă fiindcă așteptările de a majora lucrul inimii se datorează regenerării miocardice. Frația de ejeecție a ventricolului stâng este o măsură globală pentru a determina funcția miocardului și pot apărea erori din cauza hipercontractilității zonelor neafectate. Cercetarea funcțiilor regionale ar putea fi mai informative: indicele de scor al motilității peretelui ventricular, masurarea funcției sistolice regionale, par a fi indicatori de un prognostic mai bun decât fracția de ejeecție a ventricolului stâng [15].

Pentru a determina viabilitatea celulelor stem și îmbunătățirea funcției cardiace după utilizarea acestora sunt folosite mai multe metode de investigare. Ecocardiografia și angiografia sunt cele mai folosite metode pentru determinarea funcției cardiace a pacientului. Alte metode pentru detectarea celulelor stem includ: imagistica prin rezonanță magnetică, emisie singulară de fotoni prin computer tomografie (SPECT), emisie de pozitroni prin computer tomografie (PET). Aceste metode pot asigura determinarea volumelor cardiace și fracția de ejeecție similar sau chiar mai precis decât ecocardiografia, dar sunt prea scumpe pentru a fi folosite pentru determinarea uzuală a funcției cardiace [8].

Tabelul 1

Reprezentarea studiilor clinice randomizate

Studii	Nr pacienților		Timpul administrării celulelor după IMA	Doza celulelor administrate	Metoda primară de tratament
	Martor	Control			
Huikuri 2008 [12]	40	40	36 ore	$< 1 \times 10^9$	Tromboliză și PCI
Kang 2006 [14]	25	25	7 zile	$< 1 \times 10^{10}$	PCI
Meyer 2006 [28]	30	30	6 zile	$< 1 \times 10^{10}$	PCI
Piepoli 2010 [20]	19	19	4-7 zile	$< 1 \times 10^9$	PCI
Schachinger 2006 [22]	101	103	5 zile	$< 1 \times 10^9$	PCI
Tendera U 2009 [26]	80	40	3-12 zile	$< 1 \times 10^8$	PCI
Zhukova 2009 [30]	8	3	19 zile	$< 1 \times 10^8$	Tromboliză și PCI

Efectuarea unei analize a 7 studii clinice randomizate (tab. 1) asupra mortalității și morbidității pe termen scurt (tab. 2, tab. 4) și lung (tab. 3, tab. 5) ce au folosit celule stem derivate din măduva osoasă.

Tabelul 2

Mortalitatea pe termen scurt <12 luni

Studii	Pacienți (mortalitatea <12 luni)		Rata mortalității (%)		Riscul Relativ
	Martor	Control	Martor	Control	
Huikuri 2008	0/40	1/40	0	2,5	0,97
Kang 2006	0/25	1/25	0	4	0,96
Meyer 2006	0/30	1/30	0	3,3	0,96
Piepoli 2010	2/19	4/19	10	21	0,88
Schachinger 2006	2/101	2/103	1,98	1,94	1
Tendera U 2009	1/80	1/40	1,25	2,5	0,99
Zhukova 2009	0/8	1/3	0	33	0,66
Total	5/303	11/260	1,65	4,2	0,97

Rata mortalității pe termen scurt este mai mică în studiile ce au folosit celule stem comparativ cu cei la care nu au fost administrate 1,65% și 4,2% . Intervenția dată : administrarea celulelor stem este un factor de protecție pentru prevenirea mortalității, riscul relativ în majoritatea studiilor fiind < 1.

Tabelul 3

Mortalitatea pe termen lung, > 12 luni

Studii	Pacienți (mortalitatea)		Rata mortalității (%)		Riscul Relativ
	Martor	Control	Martor	Control	
Meyer 2006	2/30	1/30	6,66	3,33	1,03
Schachinger 2006	1/99	6/101	1,01	5,9	0,95
Zhukova 2009	2/8	1/2	25	50	0,66
Total	5/137	8/133	3,64	6,06	0,97

Rata mortalității pe termen lung este mai mică în studiile ce au folosit celule stem comparativ cu cei la care nu au fost administrate 3,64% și 6,06%. Intervenția dată : administrarea celulelor stem este un factor de protecție pentru prevenirea mortalității, riscul relativ în majoritatea studiilor fiind < 1.

Tabelul 4

Morbiditatea prin reinfarct pe termen scurt < 12 luni

Studii	Pacienți (reinfarct)		Rata reinfarctului (%)		Riscul Relativ
	Martor	Control	Martor	Control	
Huikuri 2008	0/40	2/40	0	5	0,95
Kang 2006	0/25	2/25	0	8	0,92
Meyer 2006	1/30	0/30	3,33	0	1,04
Tendera U 2009	1/80	2/40	1,25	5	0,96
Total	2/175	6/135	1,14	4,44	0,98

Rata morbidității prin reinfarct pe termen scurt este mai mică în studiile ce au folosit celule stem comparativ cu cei la care nu au fost administrate 1,14% și 4,44%. Intervenția dată : administrarea celulelor stem este un factor de protecție pentru prevenirea reinfarctului, riscul relativ în majoritatea studiilor fiind < 1.

Morbiditatea prin reinfarct pe termen lung, > 12 luni

Studii	Pacienți (reinfarct)		Rata reinfarctului (%)		Riscul Relativ
	Martor	Control	Martor	Control	
Meyer 2006	1/30	1/30	3,33	3,33	1
Schachinger 2006	0/101	7/103	0	6,7	0,93
Zhukova 2009	1/8	1/3	12,5	33	0,76
Total	2/139	9/136	1,43	6,61	0,95

Rata morbidității prin reinfarct pe termen lung este mai mică în studiile ce au folosit celule stem comparativ cu cei la care nu au fost administrate 1,43% și 6,61%. Intervenția dată: administrarea celulelor stem este un factor de protecție pentru prevenirea reinfarctului, riscul relativ în majoritatea studiilor fiind < 1.

Concluzii

1. În calitate de grefe celulare pot fi utilizate: celule stem embrionare, celule stem cardiace rezidente, celule stem progenitoare endoteliale, mioblaste skeletale, celule stem mezenchemale, celule stem din cordonul ombelical, însă cu un efect mai pronunțat sunt celulele stem derivate din măduva osoasă.

2. Inocularea celulelor stem poate fi: injecția intracardiacă, administrarea intravenoasă, tehnici percutane de administrare ca injectarea intracoronariană.

3. În urma evaluării a 7 studii clinice randomizate, s-a observat că terapia cu celule stem derivate din măduva osoasă este una sigură, rata mortalității și morbidității este mai joasă comparativ cu grupa control, iar administrarea celulelor stem este un factor de protecție la pacienții ce suferă de infarct miocardic acut.

Bibliografie

1. Ababii I, Ciobanu P, Ghidirim G, Nacu V. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale 2010; p.1-325.

2. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res.* Jul 13 1998; p. 1-14.

3. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med.* Jun 7 2001; p. 1750-1757.

4. Brockes JP. Amphibian limb regeneration: rebuilding a complex structure. *Science.* Apr 4 1997; p. 81-87.

5. Caulfield J.B, R. Leinbach, and H. Gold, "The relationship of myocardial infarct size and prognosis," *Circulation*, vol. 53, no. 3, 1976; p.141-144.

6. Davani S, Marandin A, Mersin N, et al. Mesenchymal progenitor cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a rat cellular cardiomyoplasty model. *Circulation.* Vol. 108, 2003; p.253-258.

7. Emerson CP, Geng YJ, Willerson JT. Emerson CP, Gan YJ, Willerson JT. Adult stem cell therapy in perspective. *Circulation* 107, 2003; p. 935-938.

8. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* vol. 113, 2007; p.287-296.

9. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, vol. 28, 2007; p.1598-1660.

10. Histrov M, Weber C. The therapeutic potential of progenitor cells in ischemic heart disease: Past present and future. *Basic Res Cardiol*, vol.100, 2005; p.1-7.

11. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation* vol. 112, 2005; p.150-156.
12. Huikuri HV, Kervinen K, Niemelä M. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* vol. 29, 2008; p. 2723–2732.
13. Jain M, DerSimonian H, Brenner DA, et al. Cell therapy attenuates deleterious ventricular remodeling and improves cardiac performance after myocardial infarction. *Circulation* vol.103, 2001; p. 1920-1927.
14. Kang HJ, Lee HY, Na SH, Chang SA, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function. *Circulation* vol. 114, 2006; p. 145–151.
15. Moller J.E., Hillis GS, Oh JK, *et al* Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, vol.151, 2006; p. 419-425.
16. Murry EM, Field LJ, Menasche P. Cell-based cardiac repair: reflections at the 10-year point. *Circulation* vol.112, 2005; p. 3174-3183.
17. Nacu Viorel. Celule stem în terapia celulară. Optimizarea regenerării osoase posttraumatice dereglate 2010; p 71-81.
18. Nagaya N, Fujii T, Iwase T, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, vol.287, 2004; p. 2670-2675.
19. Olivetti G, J.M. Capasso, E. H. Sonnenblick, and P. Anversa. "Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats," *Circulation Research*, vol. 67, 1990; p. 23–34.
20. Piepoli MF. Transplantation of progenitor cells and regeneration of damaged myocardium: more facts or doubts? Insights from experimental and clinical studies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* vol.10, 2010; p. 624–634.
21. Poss KD. Getting to the heart of regeneration in zebrafish. *Semin Cell Dev Biol*.2006; p 24-30.
22. Schachinger, S. Erbs, et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial," *European Heart Journal*, vol. 27, 2006; p. 2775–2783.
23. Semsarian C. Stem cells in cardiovascular disease: from cell biology to clinical therapy. *Intern Med J* vol. 32, 2002; p.259 –265.
24. Stamm C, Westphal B, Kleine HD. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* vol.361, 2003; p. 45 –46.
25. Strauer BE, Brehm M, Zeus T. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* vol.106, 2002; p. 1913 –1918.
26. Tendera U, Wojakowski W, Ruzyllo W, Chojnowska L, Ratajczak MZ & REGENT Investigators. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI. *Eur Heart J* vol. 30, 2009; p. 1313–1321.
27. Wijeyesundera HC, Machado M, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994--2005. *JAMA* vol. 303, 2010; p.1841-1847.
28. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomized controlled clinical trial. *Lancet* vol. 364, 2006; p.141 –148.
29. Yousef M, Schannwell CM, Kosterling M. et al The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* vol. 53, 2009; p. 2262–2269.