

Intrakoronární aplikace kmenových buněk u nemocných s akutním infarktem myokardu, dosavadní klinické zkušenosti a perspektiva

Hana Skalická jr., Jan Horák, Michael Aschermann, Aleš Linhart, Petr Kobyłka*

2. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,

*Oddělení buněčné terapie, Ústav klinické a experimentální hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, Česká republika

Skalická H jr, Horák J, Aschermann M, Linhart A, Kobyłka P. **Intrakoronární aplikace kmenových buněk u nemocných s akutním infarktem myokardu, dosavadní klinické zkušenosti a perspektiva.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8): ...

Sdělení uvádí přehled výsledků nejdůležitějších a nejvýznamnějších klinických studií, zabývajících se problematikou implantace mononukleárních kmenových buněk kostní dřeně u nemocných s velkým akutním infarktem myokardu s poinfarktovou těžkou systolickou dysfunkcí levé komory. Celosvětově se výzkum zaměřuje na tuto oblast již několik let. Naděje se vkládá především do možnosti zabránit procesu progresivní remodelace levé komory nahrazením nekrotického či fibroticky změněného myokardu kontraktilní tkání, a tím zabránit vzniku a rozvoji srdečního selhání. Středem pozornosti jsou především ti pacienti, u kterých k obnově kontraktilní funkce bezprostředně po příhodě nedošlo; jejich dlouhodobá prognóza je dosud, i přes pokroky v současné medicíně, často velmi nepříznivá.

Klíčová slova: Akutní infarkt myokardu – Kmenové buňky – Remodelace levé komory – Mononukleární buňky kostní dřeně – Ejekční frakce levé komory.

Skalická H jr, Horák J, Aschermann M, Linhart A, Kobyłka P. **Intracoronary delivery of stem cells in patients with acute myocardial infarction. The clinical experience obtained to date and prospects.** *Cor Vasa* 2009;51(7–8): ...

The paper is an overview of results of landmark clinical trials addressing the issue of mononuclear bone marrow stem cell implantation in patients with a major acute myocardial infarction and severe post-MI left ventricular dysfunction. Worldwide research has focused on this topic for a couple of years. Most importantly, it is hoped to be able to block the process of progressive left ventricular remodeling by replacing the necrotic or fibrotic myocardium by contractile tissue thereby precluding the development of heart failure. Attention has particularly centered on patients not resuming contractile function immediately after the event; despite all recent advances in medicine, their long-term prognosis is often fairly poor.

Key words: Acute myocardial infarction – Stem cells – Left ventricular remodeling – Mononuclear bone marrow cells – Left ventricular ejection fraction

Adresa: MUDr. Hana Skalická, 2. interní klinika Kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, 128 00 Praha 2, Česká republika, e-mail: skal-dah@seznam.cz

Přehled zkratk

| | | | |
|-------|--|-------|--|
| BMSCs | Mononukleární buňky kostní dřeně (bone marrow-derived mononuclear cells) | ICHS | Ischemická choroba srdeční |
| CM | Kardiomyocyt (cardiomyocyt) | KB | Kmenové buňky |
| EF | Ejekční frakce | LK | Levá komora |
| EPCs | Endoteliální progenitorové kmenové buňky (endoteliální progenitor stem cells) | RIA | Ramus interventricularis anterior |
| | | STEMI | Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST |

Úvod

Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST (STEMI) je dynamický, komplexně probíhající proces, při kterém dochází k omezení až přerušení perfuze myokardu, a s tím související irreverzibilní ztrátě kontraktálních elementů – kardiomyocytů (CM).^(1,2) Současná strategie léčby STEMI se zaměřuje hlavně na snížení ztráty CM dosažením co nejčasnější reperfuze myokardu,⁽³⁾ především díky perkutánní koronární angioplastice.^(4,5) Využití této metody k obnovení perfuze myokardu, jako metody volby, vedlo k poklesu mortality u těchto nemocných na 6–10 %.⁽⁶⁾ I přesto u nemocných s velkým infarktem myokardu (ztráta kolem 25–40 % CM) dochází často k rozvoji dysfunkce levé komory (LK) – s postupným poklesem ejekční frakce (EF) – a následnou progresí onemocnění do chronického srdečního selhání se všemi jeho důsledky pro kvalitu života i prognózu nemocného.^(3,7-9) Prozatím žádná konvenční medikamentózní léčba nebo klinicky používaná procedura neumožňuje nahradit nekrotický či fibroticky změněný myokard kontraktální tkání. Naději do této oblasti vnesly v posledním desetiletí první experimentální a klinické práce, které se zabývají aplikací kmenových buněk (KB) do myokardu.⁽¹⁰⁾ Předpokládáný účinek vychází z pluripotence KB, tedy schopnosti diferencovat se v různé typy buněk včetně CM.⁽¹¹⁻¹³⁾ Reparační a regenerační procesy v myokardu za účasti KB jsou fyziologickým mechanismem zachování jeho dlouhodobé homeostázy. Při masivním poškození jako u STEMI je ale kapacita těchto mechanismů za přirozených podmínek zanedbatelná. Tato skutečnost však tvoří teoretickou bázi pro pokusy o buněčnou léčbu akutních a chronických forem ischemické choroby srdeční (ICHS). Cílem je zvýšit počet KB v myokardu, schopných diferenciaci v infarktovém ložisku natolik, aby byl navozen proces novotvorby kontraktálních a cévních struktur, nebo alespoň zabránit pokračující ztrátě buněčných elementů, a tím podpořit stabilizaci celkové funkce levé komory.⁽¹⁴⁾ Možnost regenerace poškozeného myokardu a zlepšení jeho funkce po aplikaci rozdílných typů KB již byla prokázána v řadě experimentálních prací na různých zvířecích modelech.⁽¹⁵⁻²²⁾

Pro využití KB je nezbytné vyřešit následující klíčové problémy

1. Výběr vhodných KB pro regeneraci myokardu.
2. Určit množství KB nezbytných pro účinnou léčbu.
3. Výběr metody aplikace KB.
4. Načasování podání KB po STEMI.
5. Mechanismus působení KB v infarktovém ložisku.

1. Výběr vhodných kmenových buněk pro regeneraci myokardu

Kmenové buňky jsou nediferencované progenitorové buňky s vysokou mitotickou a proliferační aktivitou.⁽²³⁾ Mají schopnost sebeobnovy, klonogenicity a multipotence.^(24,25) Jednot-

livé KB jsou charakterizovány svými povrchovými antigeny – markery určujícími schopnost kumulace a diferenciaci.^(26,27) Představují heterogenní skupinu pluripotentních, multipotentních a unipotentních buněk,⁽²⁸⁾ viz *obrázek 1*.

Vzhledem k velkému množství různých typů buněk a s ohledem na množnost jejich separace je klíčovým momentem výběr typu implantovaných buněk.⁽²⁸⁾ Nejjednodušší a nejpřehlednější je dělení podle zdroje KB (viz *tabulka 1*).

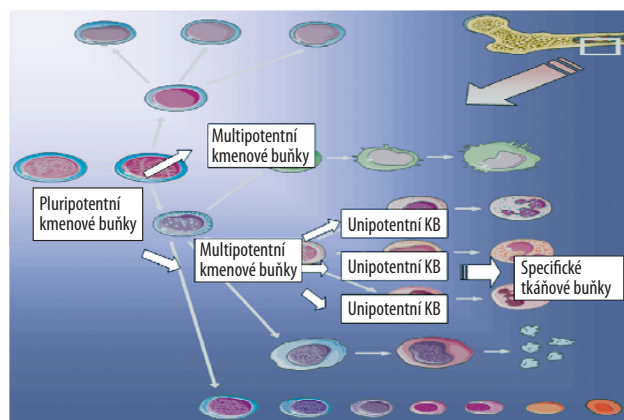
Pro experimentální a klinické využití je spíše vhodné rozdělení vycházející z jejich dostupnosti, afinity k myokardu a endotelu cév a schopnosti mitotického dělení. Vychází z fyziologických a patofyziologických dějů poškození myokardu, ztráty specifického typu elementů a nutnosti jejich náhrady,^(29,30) viz *obrázek 2*.

V pozdní fázi plně rozvinutého srdečního selhání jsou pro zrestaurování myokardu vhodné buňky potenciálně schopné aktivovat kontraktilitu a myogenezi myokardu, tedy mezenchymální buňky a skeletální myoblasty. Časně po STEMI je pro zlepšení průběhu angiogeneze a pro zachranu hibernovaného myokardu výhodnější podat kmenové buňky kostní dřene, ke kterým jsou řazeny endoteliální progenitorové buňky (EPC), mononukleární buňky kostní dřene (BMSCs) a multipotentní buňky.^(20,32) Z hlediska klinického použití je nejslibnější aplikace BMSCs. Jde totiž o buňky relativně snadno dostupné, které lze získat v dostatečném množství trepanobiopsií z lopaty kosti kyčelní ve směsných populacích buněk (viz *obrázek 3*).

Z experimentálních studií vyplývá jejich relativně dobrá schopnost diferenciaci v CM a endotelové buňky,⁽³³⁾ uspokojivá integrace v místě poškozeného myokardu a bezpečnost aplikace.^(26,34-36) Potencují jak myokardiální regeneraci, tak neoangiogenezi.⁽³⁷⁻⁴¹⁾

2. Množství aplikovaných buněk

Doposud nebylo jasné, jaký počet aplikovaných KB je pro ovlivnění funkce LK „ideální“. V publikovaných klinických studiích se počty aplikovaných buněk pohybují v řádu od 10^7 – do 10^9 .^(28,34,42-44) Závěr metaanalýzy⁽¹⁴⁾ ukazuje na významné zlepšení funkce levé komory při podání KB v množství minimálně 10^8 .^(36,45-48)



Obrázek 1 Typy kmenových buněk – rozdělení dle potence (pluripotentní, multipotentní a unipotentní buňky)

Tabulka 1 Rozdělení a typy kmenových buněk

| | |
|--|--|
| 1. Dospělé kmenové buňky | <p>A. skeletální myoblasty – získávají se biopsií kosterního svalstva</p> <p>B. buňky kostní dřeně – tvoří 20 % buněčného obsahu kostní dřeně</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ mezenchymální buňky ■ multipotentní progenitorové buňky ■ hematopoetické kmenové buňky ■ endoteliální progenitorové buňky (EPCs) ■ monoklonální buňky kostní dřeně (BMSCs) |
| 2. Embryonální kmenové buňky, fetální a neonatální KB | |
| 3. Ostatní typy buněk organismu (potencionální zdroj KB) | naivní kardiomyocyty, adipocyty |

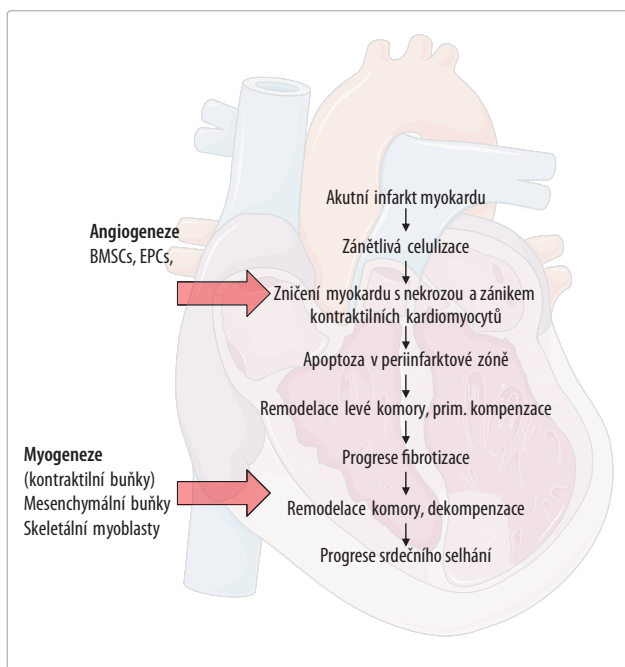
KB – kmenové buňky, EPCs – endoteliální progenitorové buňky, BMSCs – mononukleární buňky kostní dřeně

3. Výběr metody aplikace kmenových buněk

Způsob, jakým jsou KB do myokardu implantovány, může hrát důležitou roli z hlediska jejich integrace a ovlivnění myokardiální regenerace. Byla vyzkoušena řada různých metod aplikace (viz obrázek 4):

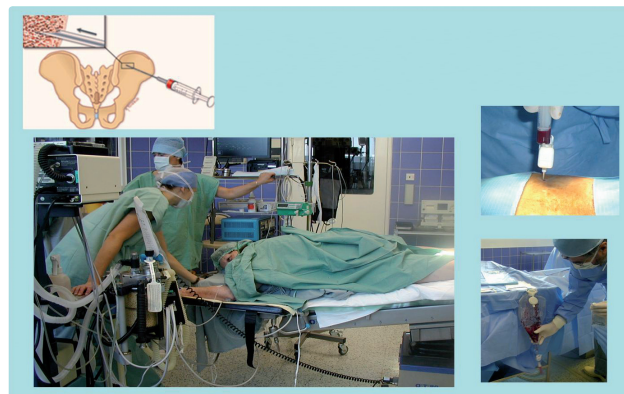
A. Intrakoronární aplikace

KB se aplikují katetrizační metodou s využitím balonkového katetru typu „over the wire“, který je zaveden standard-



Obrázek 2 Hypotéza výběru kmenových buněk vzhledem k jejich diferenciační schopnosti. Upraveno podle citací^(29,31)

BMSCs – mononukleární buňky kostní dřeně, EPCs – endoteliální progenitorové buňky kostní dřeně



Obrázek 3 Odběr kostní dřeně z lopaty kosti kyčelní

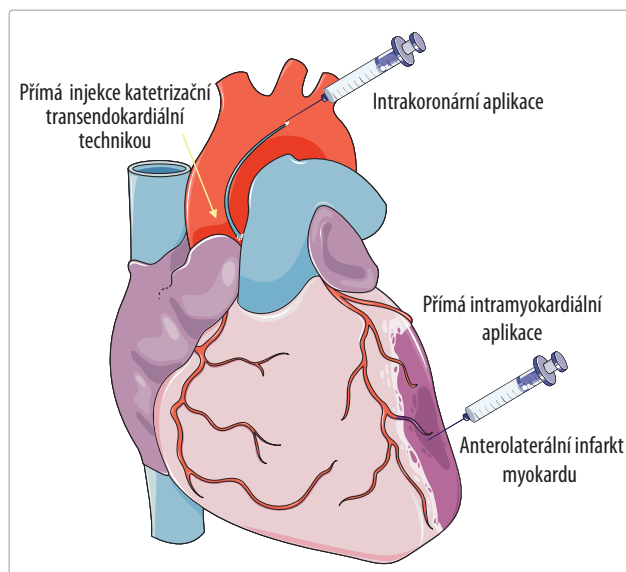
ní technikou do koronární tepny, kde na přechodnou dobu tepnu uzavírá. Luminem balonku jsou poté KB aplikovány za místo uzávěru tepny (viz obrázek 5). Tato metoda byla použita pro svoji relativní jednoduchost a minimální invazivitu ve velkém množství experimentálních i klinických studií.^(28,49)

B. Přímá intramyokardiální aplikace chirurgickou cestou menší písmo

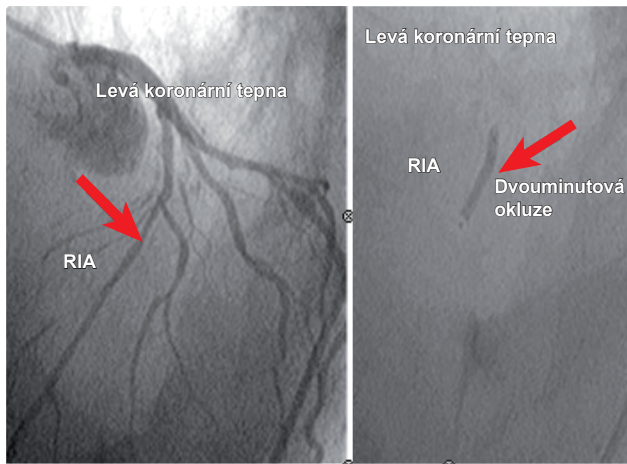
Tohoto postupu se využívá při kardiologických výkonech u nemocných indikovaných k chirurgické revaskularizaci myokardu – bypassové operace.^(45,50-58) Výhodou je možnost cílené přímé aplikace do ischemicky postiženého myokardu. Mezi nevýhody patří nízké množství aplikovaných buněk, potencionální arytmogenicita a vlastní invazivita chirurgické intervence.⁽⁵⁹⁾

C. Přímá injekce katetrizační transendokardiální technikou menší písmo

Jde o transendomyokardiální injekci KB z dutiny LK⁽⁵⁸⁾ s použitím tzv. techniky NOGA, která zároveň umožňuje



Obrázek 4 Metody aplikace kmenových buněk



Obrázek 5 Intrakoronární implantace kmenových buněk do ramus interventricularis anterior (RIA) metodou „over the wire PCI“ katetrem s balonkem o průměru 3,5 mm; aplikace 5 ml buněčného koncentráту během dvouminutové okluze tepny

elektromechanické mapování infarktového ložiska. Kmer-nové buňky jsou implantovány do ischemických oblastí myokardu pomocí speciálního katetru.^(60,61) Nevýhodou je finanční nákladnost a nutnost specializovaného technického zázemí. Probíhá několik studií využívajících tohoto způsobu aplikace; výsledky zatím nejsou k dispozici.

4. Načasování podání kmenových buněk po STEMI

Dosud není přesně znám optimální časový interval mezi STEMI a potencionálním nejdůležitějším účinkem podání buněčné terapie. Z metaanalýzy Martina-Rendona a spol.⁽¹⁴⁾ vyplývá lepší ovlivnění funkce komory, pokud byly buňky podány do sedmi dnů od STEMI. Podání KB v tomto časovém intervalu vedlo k signifikantnímu zlepšení EF LK ($p = 0,003$).

5. Mechanismus účinku kmenových buněk, potenciace myokardiální regenerace růstovými faktory

Současný názor na mechanismus účinku KB není zcela jednotný, pravděpodobně jde o jejich multifaktoriální působení.^(62,63) Jedna z hypotéz regenerace myokardu pomocí KB je založena na jejich schopnosti transdiferenciace v kardiomyocyty a integraci do myokardu.^(63,64) Velmi pravděpodobně tento mechanismus není stěžejní. Podle publikovaných prací⁽⁶²⁾ v myokardu zůstává za 20 hodin od aplikace pouze asi 1–2 % i.c. podaných buněk, což bylo prokázáno i ve studii provedené v České republice.⁽⁶⁵⁾

Druhou možností působení KB je parakrinní intercelulární stimulace regenerace myokardu chemokiny, které jsou produkovány jak vlastními buňkami organismu, tak jejich uvolněním podanými KB. Experimentálně byl potvrzen regulační účinek některých cytokinů: vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), růstového faktoru hepatocytů (hepatocyte

growth factor – HGF) a faktoru stimulujícího kolonie (granulocyte-colony stimulating factor – G-CSF) u STEMI.⁽⁶⁶⁾ Dalším možným mechanismem je zabránění apoptotickému zániku kardiomyocytů v periinfarktové zóně, a tím zpomalení remodelace LK (viz obrázek 6).

Účinnost buněčné terapie, klinické studie

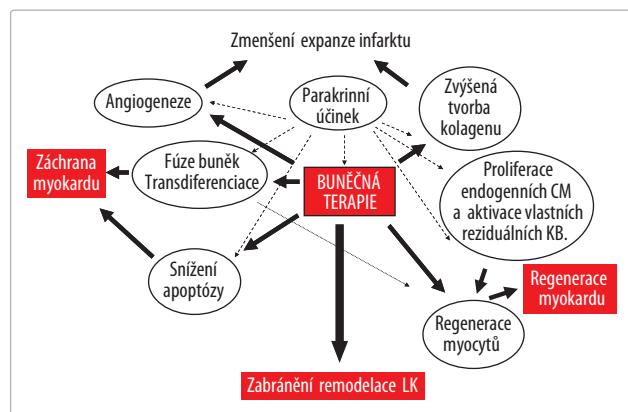
Experimentální studie prokazující určitou možnost regenerace myokardu přinesly převratnou změnu myšlení i v klinické sféře a vedly velmi brzy i k zahájení klinického výzkumu.

Studií bylo publikováno relativně velké množství, často však byly provedeny na malém souboru nemocných a mají velmi rozdílné uspořádání (rozdílné množství KB, způsob aplikace, načasování aplikace a také i variabilní indikace aplikace KB – STEMI, chronická ICHS, kardiomyopatie, terminální chronické srdeční selhání). Tento fakt výrazně limituje možnosti porovnat studie a provést jednoznačné závěry.

Z hlediska účinnosti buněčné terapie na zlepšení funkce LK jsou závěry studií rozporuplné. Některé prokázaly nevelký příznivý účinek,⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾ v jiných případech příznivý účinek nebyl prokázán.^(44,71) Přehled nejvýznamnějších randomizovaných studií uvádí *tabulka 2*.

V naší republice se této problematice věnovala dvě centra, a to v Praze (Všeobecná fakultní nemocnice ve spolupráci s nemocnicí na Vinohradech)^(65,72) a Brno (**kteřé pracoviště?**).^(65,69,72,73) Závěry jejich prací byly v souladu s výsledky zahraničních studií.

Výsledky a závěry všech těchto studií jsou velmi obtížně interpretovatelné pro velkou heterogenitu souborů. Za nejprehlednější komplexní shrnutí nejdůležitějších randomizovaných klinických prací týkajících se implantace KB u nemocných se STEMI, řešeným primárně koronární angioplastikou, lze považovat metaanalýzu Martina-Rendona a spol.⁽¹⁴⁾ Do této analýzy jsou zahrnuty větší randomizované studie s podobnou strukturou (13 studií, celkem zahrnuto 811 nemocných, BMSCs byly aplikovány po STEMI intrakoronárně). Medián sledování byl čtyři měsíce.



Obrázek 6 Pravděpodobné mechanismy působení KB na zlepšení funkce levé komory

KB – kmenové buňky, CM – kardiomyocyt, LK – levá komora

Tabulka 2 Souhrn nejdůležitějších randomizovaných studií, které se zabývají intrakoronární aplikací mononukleárních kmenových buněk

| Studie | Počet nemocných | Efektivita aplikace BMSCs – zlepšení EF LK | Bezpečnost |
|---------------------------------|-----------------|--|------------|
| Chen et al. ⁽⁷⁸⁾ | n-69 | +++ | +++ |
| Janssens et al. ⁽⁷⁹⁾ | n-67 | +/- | +++ |
| ASTAMI ⁽⁴⁴⁾ | n-100 | - | +++ |
| REPAIR-AMI ⁽⁷⁶⁾ | n-201 | ++ | +++ |
| BOOST ⁽⁴²⁾ | n-60 | ++/+ | +++ |
| HEBE-trial ^(71,80) | n-200 | - | +++ |
| SWISS-AMI | n-90 | ++ | +++ |
| FINCELL ⁽⁸¹⁾ | n-80 | ++ | +++ |
| REGENT ⁽⁸²⁾ | n-107 | ++/+++ | +++ |

BMSCs – mononukleární kmenové buňky, EF LK – ejekční frakce levé komory

Z metaanalýzy Martina-Rendona vyplývají dva podstatné závěry

1. Intrakoronární aplikace BMSCs u nemocných se STEMI je bezpečná. Nebyl zachycen rozdíl v množství nežádoucích účinků v souvislosti s buněčnou terapií. Kombinovaný klinický ukazatel zahrnoval počet úmrtí, výskyt re-infarktů, nutnost hospitalizace pro srdeční selhání, nutnost revaskularizační terapie (koronární angioplastiky, srdečního bypassu), srovnání mezi aktivně léčenou skupinou (po aplikaci BMSCs) a skupinou kontrolní. Nebyl zaznamenán vyšší výskyt arytmií u pacientů, kterým byly BMSCs aplikovány.
2. Aplikace BMSCs vedla ke statisticky významnému zlepšení systolické funkce LK o 2,99 % (95% confidence interval [CI], 1,26–4,72 %, $p = 0,0007$). Zároveň byl prokázán signifikantní pokles end-systolického objemu levé komory o 4,74 ml (95% CI, -7,84 až -1,64 ml, $p = 0,003$). Došlo i k mírnému nevýznamnému poklesu end-diastolického objemu o 2,47 ml (95% CI, 5,65–0,71, $p = 0,13$). Podle SPECT bylo popsáno zmenšení rozsahu poškození o 3,51 % (95% CI, -5,91 až -1,11 %) ve srovnání s kontrolní skupinou. Tato metaanalýza dala i řadu dalších odpovědí na výše zmíněné základní otázky: potvrdila důležitost dostatečného množství aplikovaných buněk (nad 10^8) a nutnost správného načasování implantace buněk po STEMI (do sedm dní od STEMI).

Tolerance zátěže a kvalita života nemocných byla hodnocena pouze ve dvou studiích^(74,75) – s pozitivním trendem ve prospěch léčené skupiny BMSCs ve srovnání se skupinou kontrolní. Nicméně jde o příliš malou skupinu nemocných pro vyslovení jasných závěrů.

Kromě této relativně nové práce nelze opomenout další významnou metaanalýzu Abdela-Latifa a spol.⁽²⁸⁾ Je to práce, která shrnuje kompletně všechny klinické studie zabývající se implantací kmenových buněk u nemocných nejen se STEMI, ale také s jinými srdečními onemocněními (využi-

tí KB u chronického srdečního selhání, dilatační kardiomyopatie). Do hodnocení bylo zařazeno celkem 18 studií (999 pacientů – z toho s BMSCs 15 studií, s endotelialními progenitorovými kmenovými buňkami tři studie, s mezenchymálními buňkami jedna studie), včetně studií z České republiky. Medián sledování nemocných byl čtyři měsíce (3–18 měsíců). V této práci se poukazuje na velkou heterogenitu studií; lišily se především dobou implantace KB (1–81dnů, medián 9,8 dnů po STEMI) a počty implantovaných KB (medián 80×10^6). Výsledky metaanalýzy naznačují, že implantace KB může vést ke zlepšení systolické funkce levé komory v průměru o 3,66 % (95% CI, 1,93 % až 5,40 %, $p = 0,001$); vede ke zmenšení infarktového ložiska o 5,49 % (95% CI, -9,10 % až -1,88 %, $p = 0,003$); poklesu end-systolického objemu o 4,80 ml (95% CI, -8,20 až -1,41 ml, $p = 0,006$). Také tato metaanalýza potvrdila bezpečnost aplikace KB. **Jsou zde správně ty minusové hodnoty?** Podrobnější analýza některých studií napověděla, že významnější užitek z implantace KB by mohli mít nemocní s těžkou systolickou komorovou dysfunkcí po IM, u kterých nedošlo k obnově kontraktilní funkce bezprostředně po příhodě. Zdá se také, že nemocní po implantaci KB mají příznivější dlouhodobý klinický průběh v časovém období dvou let.⁽⁷⁶⁾

O dlouhodobém účinku buněčné terapie jsou jen sporadické zprávy. Pozitivní primární účinek na systolickou funkci levé komory zjištěný ve studii BOOST⁽⁴²⁾ neměl po 18 měsících při srovnání s kontrolami již významný účinek.⁽⁴⁵⁾ Recentně byly publikovány výsledky pětiletého sledování 62 nemocných ve studii BALANCE⁽⁷⁷⁾ (kontrolní skupina tvořena nemocnými, kteří buněčnou terapii odmítli – jednalo se tedy o nerandomizovanou studii), ve které bylo popsáno zlepšení systolické funkce levé komory v aktivně léčené skupině a přetrvávalo i po pětiletém sledování; zatímco u kontrol se funkce během sledované doby zhoršila (56,9 vs. 46,9 %). Byla popsána i signifikantní redukce infarktového ložiska v aktivně léčené skupině (-8,2 % vs. -5,3 %). Nemocní v aktivně léčené skupině měli také po pěti letech statisticky výrazně nižší mortalitu (13 % vs. 24 %, $p = 0,03$). Je to tedy první studie, která naznačuje, že nevelké zlepšení systolické funkce levé komory po aplikaci se v dlouhodobé perspektivě mohlo pozitivně promítnout do zásadních klinických ukazatelů průběhu onemocnění.

Definitivní odpověď na přetrvávající nejistotu o klinické účinnosti implantace kmenových buněk po infarktu myokardu mohou dát jen velké randomizované studie s počtem pacientů dostatečným na sledování klinických cílových ukazatelů. Takové studie v současné době probíhají (BOOST 2, REPAIR – AMI 2) a jejich výsledky lze očekávat v nejbližších dvou letech.

Závěr

Výsledky dosud provedených klinických studií, zabývajících se implantací KB u pacientů po STEMI, jsou poněkud rozporuplné. Jde o práce s velkým rozptylem jednotlivých klíčových proměnných (typ a množství KB, typ a způsob implantace, doba načasování od STEMI), což vede k obtížím

ve srovnávání. Vzhledem k řadě dosud nedořešených otázek, pokud jde o mechanismu účinku i nejednoznačnému průkazu klinické účinnosti, nelze ještě v současné době tuto metodu standardně používat v klinické praxi. Před rozšířením do klinického užívání bude nutné dořešit řadu základních problémů, především dalším výzkumem v experimentální oblasti. V první řadě je nezbytné zaměřit se na mechanismy účinku KB a biologii reparačních procesů, zprostředkovaných kmenovými buňkami myokardu. Definitivní možnosti případného klinického využití mohou ukázat jen velké randomizované studie; některé v současné době probíhají, jiné se plánují.

Literatura

- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193–209.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970–1062.
- Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the „reperfusion network“ of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007;119:212–9.
- Widimsky P, Gregor P, Dvorak J, et al. [The optimal diagnostic approach in myocardial infarct]. *Vnitř Lék* 1993;39:160–5.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
- Lichtman JH, Spertus JA, Reid KJ, et al. Acute Noncardiac Conditions and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2007;116:1925–30.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161–72.
- Wollert KC, Drexler H. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol as the sun and center of the beta-blocker world? *Circulation* 2002;106:2164–6.
- Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356–67.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701–5.
- Anversa P, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Leri A. Primitive cells and tissue regeneration. *Circ Res* 2003;92:579–82.
- Antonio Abbate GGLB-ZAB. Pathophysiologic role of myocardial apoptosis in post-infarction left ventricular remodeling. *Journal of Cellular Physiology* 2002;193:145–53.
- Dimmeler S, Burchfield J, Zeiher AM. Cell-Based Therapy of Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:208–16.
- Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, Stanworth SJ, Mathur A, Watt SM. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1807–18.
- Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res* 2002;91:1092–102.
- Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell* 2001;105:829–41.
- Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105:369–77.
- Goodell MA, Jackson KA, Majka SM, et al. Stem cell plasticity in muscle and bone marrow. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:208–18; discussion 218–20.
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:763–76.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430–6.
- Tomita S, Mickle DA, Weisel RD, et al. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1132–40.
- Moelker AD, Baks T, van den Bos EJ, et al. Reduction in infarct size, but no functional improvement after bone marrow cell administration in a porcine model of reperfused myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:3057–64.
- Urbich C, Rossig L, Dimmeler S. Restoration of cardiac function with progenitor cells. *Novartis Found Symp* 2006;274:214–23; discussion 223–7, 272–6.
- Yoon YS, Wecker A, Heyd L, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. *J Clin Invest* 2005;115:326–38.
- Marzullo P. Nuclear imaging after cell implantation. *Int J Cardiol* 2004;95 (Suppl 1):S53–4.
- Rosenstrauch D, Poglajen G, Zidar N, Gregoric ID. Stem celltherapy for ischemic heart failure. *Tex Heart Inst J* 2005;32:339–47.
- Oral H, Sivasubramanian N, Dyke DB, et al. Myocardial proinflammatory cytokine expression and left ventricular remodeling in patients with chronic mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:831–7.
- Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:989–97.
- Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P, et al. Regenerating functional myocardium: Improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998;4:929–33.
- Ott HC, Matthies TS, Brechtken J, et al. The adult human heart as a source for stem cells: repair strategies with embryonic-like progenitor cells. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4 (Suppl 1):S27–39.
- Ott HC, Davis BH, Taylor DA. Cell therapy for heart failure—muscle, bone marrow, blood, and cardiac-derived stem cells. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17:348–60.
- Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:634–7.
- Villa A, Sanchez PL, Fernandez-Aviles F. Ventricular arrhythmias following intracoronary bone marrow stem cell transplantation. *Europace* 2007;9:1222–3.
- Bartunek J, Vanderheyden M, Wijns W, et al. Bone-marrow-derived cells for cardiac stem cell therapy: safe or still under scrutiny? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4 (Suppl 1):S100–5.
- Bartunek J, Wijns W, Heyndrickx GR, Vanderheyden M. Timing of intracoronary bone-marrow-derived stem cell transplantation after ST-elevation myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3 (Suppl 1):S52–6.
- Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210–21.
- Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001;104:1046–52.
- Jackson KA, Majka SM, Wang H, et al. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *J Clin Invest* 2001;107:1395–402.
- Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1726–32.
- Itescu S, Kocher AA, Schuster MD. Myocardial neovascularization by adult bone marrow-derived angioblasts: strategies for improvement of cardiomyocyte function. *Heart Fail Rev* 2003;8:253–8.
- Kueth F, Krack A, Fritzenwanger M, et al. Treatment with granulocyte-colony stimulating factor in patients with acute myocardial infarction. Evidence for a stimulation of neovascularization and improvement of myocardial perfusion. *Pharmazie* 2006;61:957–61.
- Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141–8.
- Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690–9.

44. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Forfang K. Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction: The ASTAMI randomized controlled trial. Intracoronary transplantation of autologous mononuclear bone marrow cells, study design and safety aspects. *Scand Cardiovasc J* 2005;39:150–8.
45. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006;113:1287–94.
46. Kang HJ, Lee HY, Na SH, et al. Differential effect of intracoronary infusion of mobilized peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor on left ventricular function and remodeling in patients with acute myocardial infarction versus old myocardial infarction: the MAGIC Cell-3-DES randomized, controlled trial. *Circulation* 2006;114 (Suppl):145–51.
47. Huang RC, Yao K, Zou YZ, et al. [Long term follow-up on emergent intracoronary autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for acute inferior-wall myocardial infarction]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86:1107–10.
48. Suarez de Lezo J, Herrera C, Pan M, et al. [Regenerative therapy in patients with a revascularized acute anterior myocardial infarction and depressed ventricular function]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:357–65.
49. Assmus B, Walter DH, Lehmann R, et al. Intracoronary infusion of progenitor cells is not associated with aggravated restenosis development or atherosclerotic disease progression in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2989–95.
50. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10344–9.
51. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004;428:664–8.
52. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45–6.
53. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078–83.
54. Herreros J, Prosper F, Perez A, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2012–20.
55. Paganì FD, DerSimonian H, Zawadzka A, et al. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:879–88.
56. Siminiak T, Kalawski R, Fiszer D, et al. [Autologous transplantation of skeletal myoblasts in the treatment of postinfarction left heart dysfunction: three-month follow-up]. *Kardiol Pol* 2004;60 (Suppl 1):1–71–6.
57. Jain M, DerSimonian H, Brenner DA, et al. Cell therapy attenuates deleterious ventricular remodeling and improves cardiac performance after myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:1920–7.
58. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1721–4.
59. Fukuda K, Fujita J. Mesenchymal, but not hematopoietic, stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction in mice. *Kidney Int* 2005;68:1940–3.
60. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110 (Suppl 1):II213–8.
61. Tse HF, Thambar S, Kwong YL, et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J* 2007;28:2998–3005.
62. Fukuda K, Yuasa S. Stem cells as a source of regenerative cardiomyocytes. *Circ Res* 2006;98:1002–13.
63. Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003;107:1024–32.
64. Li CJ, Gao RL, Yang YJ, et al. [Autologous bone marrow mononuclear cells and peripheral endothelial progenitor cells differentiation in myocardial ischemia reperfusion injury region in swine]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007;35:350–3.
65. Penicka M, Widimsky P, Kobylka P, Kozak T, Lang O. Images in cardiovascular medicine. Early tissue distribution of bone marrow mononuclear cells after transcatheter transplantation in a patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005;112:e63–5.
66. Wojakowski W, Tendera M, Zebzda A, et al. Mobilization of CD34(+), CD117(+), CXCR4(+), c-met(+) stem cells is correlated with left ventricular ejection fraction and plasma NT-proBNP levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:283–9.
67. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751–6.
68. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:1913–8.
69. Meluzin J, Mayer J, Groch L, et al. Autologous transplantation of mononuclear bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction: the effect of the dose of transplanted cells on myocardial function. *Am Heart J* 2006;152:975:e9–15.
70. Janssens S, Theunissen K, Boogaerts M, Van de Werf F. Bone marrow cell transfer in acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3 (Suppl 1):S69–72.
71. Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, et al. Intracoronary infusion of autologous mononuclear bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction treated with primary PCI: Pilot study of the multicenter HEBE trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:273–81.
72. Penicka M, Horak J, Kobylka P, et al. Intracoronary injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells in patients with large anterior acute myocardial infarction: a prematurely terminated randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2373–4.
73. Meluzin J, Janousek S, Mayer J, et al. Three-, 6-, and 12-month results of autologous transplantation of mononuclear bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007. **chybí ročník a strany**
74. Karpov RS, Popov SV, Markov VA, et al. Autologous mononuclear bone marrow cells during reparative regeneration after acute myocardial infarction. *Bull Exp Biol Med* 2005;140:640–3.
75. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Exercise capacity and quality of life after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: results from the Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction (ASTAMI) randomized controlled trial. *Am Heart J* 2007;154:710:e1–8.
76. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, 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. *Eur Heart J* 2006;27:2775–83.
77. Yousef M, Schannwell CM, Kostering M, Zeus T, Brehm M, Strauer BE. 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* 2009;53:2262–9.
78. Chen SL, Fang WW, Ye F, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:92–5.
79. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113–21.
80. Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, et al. Intracoronary infusion of autologous mononuclear bone marrow cells or peripheral mononuclear blood cells after primary percutaneous coronary intervention: rationale and design of the HEBE trial—a prospective, multicenter, randomized trial. *Am Heart J* 2006;152:434–41.
81. Huikuri HV, Kervinen K, Niemela M, et al. 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* 2008;29:2723–32.
82. Tendera M, Wojakowski W, Ruzyllo W, et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. *Eur Heart J* 2009. **chybí ročník a strany**

Došlo do redakce?????

Přijato po úpravách 23. 6. 2009