

Εξελίξεις στην Καρδιολογία το 2009

ΜΙΧΑΛΗΣ ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ

Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου, Δ/ντής Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκ. "Metropolitan"

Το τελευταίο ήμισυ του 20ού αιώνα έχει επιτευχθεί εντυπωσιακή πρόοδος στην καρδιολογία, τέτοια, που στην έναρξη του 21ου αιώνα σημειώνεται θεαματική αύξηση της επιβίωσης των αρρώστων με καρδιοπάθειες. Καταλυτικός υπήρξε ο ρόλος της στεφανιογραφίας στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στεφανιαίας νόσου και στη θεραπεία της.

Εξέλιξη της επεμβατικής στεφανιογραφίας υπήρξε η εφαρμογή της μη επεμβατικής στεφανιογραφίας, η «αξονική στεφανιογραφία» (Multi-Detector Computed Tomography – MDCT), η οποία, με τον εκσυγχρονισμό των μηχανημάτων, σύγχρονη λήψη 64 τομών σήμερα και σύντομα σύστημα 256 τομών, επιτρέπει την απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών και επιπλέον, την ανατομική και λειτουργική αξιολόγηση ολόκληρης της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων.

Η ευαισθησία της MDCT είναι 89%, η ειδικότητα 96% και η θετική και αρνητική προγνωστική αξία 78% αντίστοιχα¹. Η αρνητική προγνωστική αξία είναι το σπουδαιότερο δεδομένο της MDCT γιατί αποκλείει την πιθανότητα σοβαρής στεφανιαίας νόσου¹. Υπάρχουν δυσκολίες αξιολόγησης σε περιφερικά τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών ή σε μικρούς κλάδους τους με την MDCT, ενώ δεν εφαρμόζεται σε αρρώστους με κοιλιακή μαρμαρυγή, σε παχύσαρκα άτομα και σε ασβετωμένες στεφανιαίες αρτηρίες^{2,3}. Δε θα πρέπει επίσης να αγνοείται και η μεγάλη έκθεση σε ραδιενέργεια με την εκτέλεση της MDCT⁴.

Οι ενδείξεις κι οι αντενδείξεις της MDCT, σύμφωνα με τις Am Heart Association/Am Coll Cardiology και Eur Heart Association, είναι οι ακόλουθες⁵:

Όχι σε άτομα με βέβαια σημεία ή συμπτώματα στεφανιαίας νόσου. Όχι σαν "screening test" για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου (Class III, level of evidence C).

Ναι σε συμπτωματικούς αρρώστους με μέτρια πιθανότητα στεφανιαίας νόσου, μετά από αρχική, αμφίβολη όμως, εκτίμηση με stress-test (Class IIa, level of evidence B).

Όχι σε αρρώστους υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο (ένδειξη για επεμβατική στεφανιογραφία) (Class III, level of evidence C).

Όχι σε άτομα με εναπόθεση μεγάλης ποσότητας ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες (Class IIb, level of evidence B).

Μεγάλη συμβολή στην απεικόνιση των αθηρωματικών πλάκων και στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου υπήρξε η εφαρμογή του ενδοαγγειακού υπερηχογραφήματος (IntraVascular-UltraSound-IVUS). Το IVUS προβάλλει άμεσα τις εικόνες της αθηρωματικής πλάκας κατά τη διάρκεια της στεφανιογραφίας, προσδιορίζοντας τη μορφολογία, την ακριβή θέση, την εκκεντρικότητα και το μήκος της αθηρωματικής πλάκας και των διαστάσεων του αυλού του αγγείου⁶.

Το IVUS είναι απαραίτητο εργαλείο στην επεμβατική καρδιολογία απεικονίζοντας επακριβώς τις ενδοστεφανιαίες προθέσεις (stents), προσδιορίζοντας τη σχέση stent και τοιχώματος της αρτηρίας και ελέγχοντας την επαρκή ή μη έκπτυξη των σπειραμάτων του stent⁷. Η Οπτική Συνεκτική Τομογραφία (Optical Coherence Tomography-OCT) είναι απεικονιστική μέθοδος, αντίστοιχη του IVUS, με χρήση ακτίνων Laser. Η πρώτη εφαρμογή της σε άνθρωπο έγινε το 2002⁸. Η OCT έχει την υψηλότερη διακριτική ικανότητα συγκριτικά με τις υπάρχουσες τεχνικές στην αθηρωματική πλάκα, με την καλύτερη α-

πεικόνιση των περιοχών με ασβέστιο, την ευκολότερη αναγνώριση των επικίνδυνων σημείων ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και την ποσοτική εκτίμηση των μακροφάγων στην αθηρωματική πλάκα. Το βάθος της διερεύνησης της αθηρωματικής πλάκας με την OCT είναι 2-3mm σε αντίθεση με το IVUS που απεικονίζει την αθηρωματική πλάκα σε όλο το βάθος της^{9,10}.

Στο θεραπευτικό τομέα, οι εξελίξεις της καρδιολογίας επέφεραν θεαματικά αποτελέσματα.

Στεφανιαία Νόσος

Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι η διάνοιξη της αποφραγμένης, της υπεύθυνης για το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) στεφανιαίας αρτηρίας είναι το κλειδί της κλινικής εξέλιξης του αρρώστου¹¹. Η πρωτογενής αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent εντός της στεφανιαίας αρτηρίας είναι σήμερα η θεραπεία εκλογής στο ΟΕΜ με ανάσπαση του κύματος ST στο ΗΚΤγράφημα (STEMI). Υπερτερεί της θρομβόλυσης με χαμηλότερη συγκριτικά θνητότητα των αρρώστων¹². Είναι επίσης προφανής κι η δυσκολία της αγγειοπλαστικής στο ΟΕΜ, η πρόσβαση δηλαδή σε αιμοδυναμικό εργαστήριο εντός ηολογικού χρόνου¹³. Έτσι, η θρομβολυτική θεραπεία παραμένει και σήμερα η συχνότερα εφαρμοζόμενη θεραπεία στο STEMI και υπολογίζεται στο 30-70% των περιπτώσεων παγκόσμια¹⁴.

Χρόνια Στεφανιαία Νόσος

Στην αρχή της δεκαετίας του '90 οι πολυκεντρικές μελέτες ERACI, RITA, CABRI, GABI και EAST δεν έδειξαν διαφορά μεταξύ της αγγειοπλαστικής (PCI) και της εγχείρησης της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) σε πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο¹⁵. Χαρακτηριστική ήταν η αύξηση των PCI στις ΗΠΑ όπου από 147.729 περιπτώσεις το 1992, το 1995 έφθασαν τις 278.192. Την εποχή εκείνη όμως υπήρχαν δύο σημαντικά προβλήματα στους αρρώστους που υποβάλλονταν σε PCI. Το πρώτο, η επαναστένωση, που έφθανε το 54% έναντι 8% της CABG και το δεύτερο, η αυξημένη θνητότητα με την PCI στους διαβητικούς αρρώστους (θάνατοι 20% στην πενταετία)¹⁶. Όμως, από το 1995 κι εντεύθεν, όταν γενικεύθηκε η τοποθέτηση των stents, άλλαξε η προοπτική της επεμβατικής καρδιολογίας με τη δραστική μείωση της επαναστένωσης στο 15%-25%, στην αρχική περίοδο των stents και εν συνεχεία με την έλλευση των stents με επικάλυψη φαρμακευτικών ουσιών (Drug Eluting Stents-DES), η επαναστένωση μειώθηκε περαιτέρω, κυμαινόμενη σε μονοψήφιο αριθμό (≈6%), ενώ παράλληλα τα DES παρουσίασαν θαυμάσια αποτελέσματα και στους διαβητικούς αρρώστους¹⁷.

Η χρήση των DES μπορεί να πυροδοτήσει υποξεία θρόμβωση στη στεφανιαία αρτηρία, με καθυστέρηση ενός ή και δύο χρόνων, σε μικρό ποσοστό αρρώστων (0,3%-0,5%), αποτέλεσμα της πλημμελούς επιθηλιοποίησης των DES λόγω της βραδείας απελευθέρωσης των φαρμάκων¹⁹. Γι'αυτό, είναι επιβεβλημένη η μακρά χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη-κλοπιδογρέλη). Οι περισσότερες περιπτώσεις υποξείας θρόμβωσης στα DES συνδέονται με την πρόωρη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής²⁰. Η σύγκριση πάντως των DES με τα μεταλλικά stents σε αρρώστους στην καθημερινή πρακτική είναι χωρίς αμφιβολία υπέρ των DES²¹.



⇒ Τέλος, τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της PCI στην πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο, όπως προκύπτουν από πολλές πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, είναι ισοδύναμα με τα αποτελέσματα της CABG^{22,23}.

Στένωση της Αορτικής Βαλβίδας

Η στένωση της αορτικής βαλβίδας είναι πολύ συχνή πάθηση και σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών φθάνει τη συχνότητα του 2%-5%. Περίπου 200.000 άτομα χρειάζονται αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας κάθε χρόνο, ενώ υπολογίζεται ότι το 1/3-1/2 από αυτούς δε χειρουργείται για διάφορους λόγους²⁴. Η χειρουργική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας είναι η πιο συχνή χειρουργική αναστομής καρδιάς μετά την CABG.

Η ιδέα της διαδερμικής εμφύτευσης της αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation-TAVI) εδραιώθηκε με έρευνες της τελευταίας 10ετίας. Η πρώτη εμφύτευση αορτικής βαλβίδας έγινε το 2002 από τον Gribier A και συν²⁵. Η τεχνική της TAVI μπορεί να συγκριθεί με την τεχνική της μεταφοράς ενός stent σε στεφανιαία αρτηρία. Ο χρόνος της επέμβασης είναι περίπου 60' κι ο άρρωστος σηκώνεται από το κρεβάτι το επόμενο 24ωρο κι εξέρχεται από το νοσοκομείο στις επόμενες λίγες ημέρες.

Συγγενείς Καρδιοπάθειες

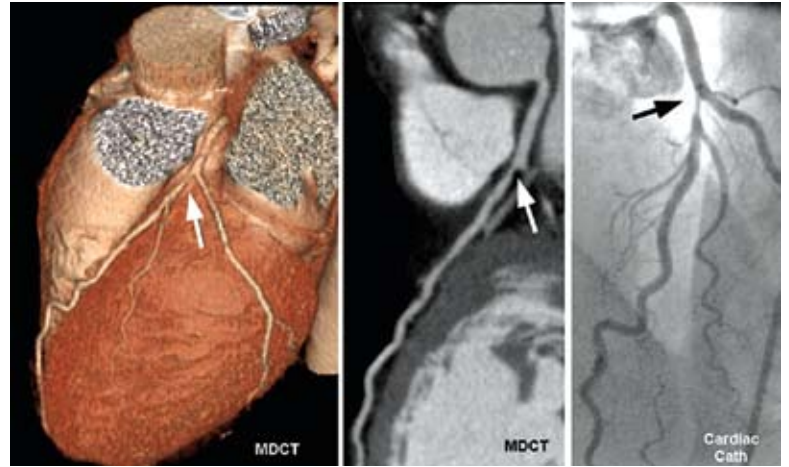
Η διαδερμική σύγκλιση του μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού ελλείμματος, του ανοικτού αρτηριακού πόρου και άλλων συγγενών καρδιοπαθειών έχουν αντικαταστήσει σχεδόν εξ'ολοκλήρου τις χειρουργικές επεμβάσεις με τη διάνοιξη του θώρακα.

Κολπική Μαρμαρυγή

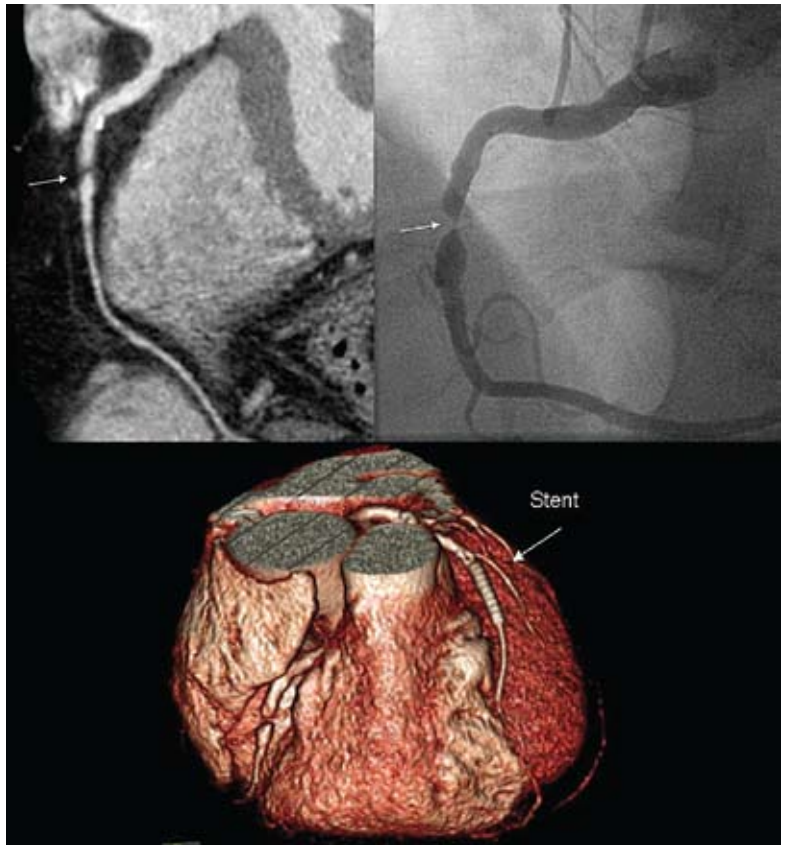
Η κολπική μαρμαρυγή (Atrial Fibrillation-AF) είναι η συχνότερη εμμένουσα καρδιακή αρρυθμία. Είναι υπεύθυνη για το 3%-6% των επειγόντων εισαγωγών στο νοσοκομείο και για το 1/3 των εισαγωγών στο νοσοκομείο για καρδιακές αρρυθμίες, παρά το γεγονός ότι το 1/3 των αρρώστων με AF δεν καταφεύγει σε νοσοκομείο. Επιπλέον μετεγχειρητικά, το 1/3 των αρρώστων εμφανίζει AF²⁶. Η σπουδαιότητα της διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού είναι προφανής για την ποιότητα της ζωής των αρρώστων και για την επιβίωσή τους²⁷. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού δεν έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα. Στους 6 μήνες από τη χορήγησή τους, σχεδόν όλα διατηρούν το φλεβοκομβικό ρυθμό μόνο στους μισούς αρρώστους. Η επεμβατική θεραπεία της AF με κατάλυση των εστιών της δημιουργίας της, που στην πλειοψηφία τους (>90%) αναπτύσσονται περίξ των πνευμονικών φλεβών, παρουσιάζει μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον και στις μέχρι τώρα κλινικές μελέτες φαίνεται να έχει αποτέλεσμα σε ποσοστά που κυμαίνονται από 70%-85%²⁷, ενώ η επιβίωση των αρρώστων που ανέταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό μετά την κατάλυση της AF ήταν σημαντικά καλύτερη²⁸.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

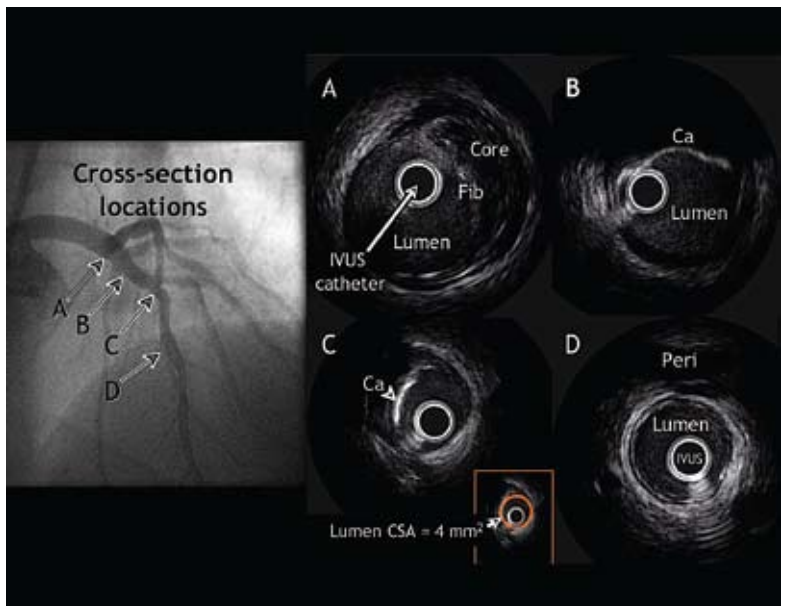
Στην καρδιακή ανεπάρκεια τα μόνα φάρμακα που αποδεδειγμένα αυξάνουν την επιβίωση είναι οι b-αδρενεργικοί αποκλειστές, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η σπιρονολακτόνη κι οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με καρδιακό επανασυγχρονισμό (Cardiac Resynchronization Therapy-CRT), με τον οποίο μεταβαλλόμενοι παράμετροι στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια είναι ο χρόνος μετάδοσης της διέγερσης από τους κόλπους στις κοιλίες (A-V delay) κι ο χρόνος της διέγερσης μεταξύ των δύο κοιλιών (V-V delay), μαζί με τη χορήγηση της κατά-



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.



Εικόνα 1.

λήλης φαρμακευτικής θεραπείας, μειώνει κατά 50% τις εισαγωγές στο νοσοκομείο και κατά 36% τη θνητότητα^{29,30}. Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με καρδιακό επανασυγχρονισμό, σύμφωνα και με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας³¹ προτείνεται για αρρώστους:

- με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης < η = με 35%) με ηλεκτρικό ασυγχρονισμό (QRS>120ms)
- με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια μη ανταποκρινόμενη στη φαρμακευτική αγωγή (λειτουργικό στάδιο κατά NYHA III ή IV) (Class I, level of evidence A).

Προγονικά Ενδοθηλιακά Κύτταρα

Μέχρι προ 10ετίας ο σχηματισμός νέων αγγείων εθεωρείτο ότι γέγονε μόνο κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Το 1997 κατερίφθη η παραπάνω γνώση με την αναγνώριση της ύπαρξης στην κυκλοφορία Προγονικών Ενδοθηλιακών Κυττάρων (ΠΕΚ) ικανών να μεταναστεύουν σε ισχαιμικές περιοχές και να διαφοροποιούνται σε ώριμα ενδοθηλιακά κύτταρα³². Τα ΠΕΚ επηρεάζονται από τους ίδιους παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο και επί υπάρξεως αυτών τα ΠΕΚ εμφανίζονται με επηρεασμένη λειτουργικότητα και γερασμένα σε in vitro μελέτες^{33,34}.

Πολλές κλινικές μελέτες έδειξαν αύξηση των ΠΕΚ σε ιστική ισχαιμία, τον ενδογενή δηλαδή αντιρροπιστικό μηχανισμό της επαναγγείωσης. Συγκεκριμένα στην ασταθή στηθάγχη διαπιστώθηκε αύξηση των ΠΕΚ, σε σύγκριση με τη σταθερή στηθάγχη³⁵, στο OEM αύξηση των ΠΕΚ με τη μέγιστη αύξηση την 5η ημέρα³⁶ και στην καρδιακή ανεπάρκεια αύξηση των ΠΕΚ στα αρχικά στάδια και μείωση των ΠΕΚ σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας³⁷. Με τα δεδομένα αυτά, η μεταμόσχευση ΠΕΚ μετά από OEM ή σε καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να είναι επικτή μέθοδος. Από τη μετα-ανάλυση 13 κλινικών μελετών με 811 αρρώστους με OEM διαπιστώθηκαν τα παρακάτω απολήτως ενθαρρυντικά αποτελέσματα:

- Βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά 2,99%, $p=0,0007$.
- Μείωση του τελιοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας κατά 4,74ml, $p=0,003$ και
- Μείωση της έκτασης του εμφράγματος κατά 3,51%, $p=0,004$.

Από την ανάλυση των υποομάδων των αρρώστων των παραπάνω μελετών προέκυψαν τα ακόλουθα: 1) Η στατιστική διαφορά στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν σημαντική, όταν τα ΠΕΚ χορηγούντο στις πρώτες 7 ημέρες και 2) όταν η δόση των ΠΕΚ ήταν μεγαλύτερη των 108³⁸.

Βιβλιογραφία

- Schroeder S, Achenbach S, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: Reports of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. Eur Heart J 2008; 29:531-556.
- Leschka S, Wildermuth S, et al. Noninvasive coronary angiography with 64-section CT: effect of average rate and heart rate variability on image quality. Radiology 2006; 241:378-385.
- Ong TK, Chin SP, et al. Accuracy of 64-row multidetector computed tomography in detecting coronary artery disease in 134 symptomatic patients: influence of calcification. Am Heart J 2006; 51:1323-1326.
- Coles DR, Smail MA, et al. Comparison of radiation doses from multislice computed tomography coronary angiography and conventional diagnostic angiography. J Am Coll Cardiol 2002; 47:1840-1845.

- Blumke DA, Achenbach S, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. Circulation 2008; 118:586-606.
- Peter RJ, Kok WE, et al. Histopathologic validation of intracoronary ultrasound imaging. J Am Soc Echocardiogr 1994; 7:230-241.
- Regar E, Klauss V, et al. Quantitative changes in reference segment during IVUS-guided stent implantation: impact on criteria for optimal stent expansion. Catheter Cardiovasc Inter 1999; 47:434-440.
- Jang IK, Bouma BE, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 2002; 39:604-609.
- Tearny GJ, Yabushita H. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. Circulation 2003; 107:113-119.
- Kubo T, Imanishi T, et al. Assessment of culprit morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. J Am Coll Cardiol 2007; 50:933-939.
- Lincoff AM, Topol EJ, et al. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? Circulation 1993; 87:1792-1805.
- Keely EC, Boura JA, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. The Lancet 2003; 361:13-20.
- Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? Am J Cardiol 2003; 92:824-826.
- Eagle KA, Goodman SG, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE). The Lancet 2002; 359:373-377.
- Sim I, Gupta M, et al. A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76:1025-1029.
- The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 1997; 96:1761-1769.
- Dangas G, Moses JW, et al. Surgery is preferred for the diabetic with multivessel disease. Circulation 2005; 112:1500-1515.
- Valgimigli M, Dawkins K, et al. Impact of stable versus coronary artery disease on 1-year outcome in elective patients undergoing multivessel revascularization with sirolimus-eluting stents: a subanalysis of the ARTS Trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49:431-441.
- Kastrati A, Mehilli J, et al. Analysis of the 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 356:1030-1039.
- Iakovou I, Schmidt T, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005; 293:2126-2130.
- Austin D, Oldroyd KG, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for off-label indications: a propensity score-matched outcome study. Circ Cardiovasc Intervent 2008; 1:45-52.
- Daemen J, Boersma E, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II and SOS Trials. Circulation 2008; 118:1146-1154.
- The Syntax Trial ESC Meeting 2008.
- Roques F, Michel P, et al. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the Euro SCORE Pilot Program. J Heart Valve Dis 2001; 10:572-577.
- Cribier A, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific stenosis: first human care description. Circulation 2002; 106:3006-3008.
- The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Br J Gen Pract 1997; 47:28.
- Verma A. Atrial-fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. Curr Opin Cardiol 2008; 23:1-8.
- Nademanee K, Schwab MC, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008; 51:843-849.
- Cleland JFG, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352:1539-1549.
- McAlister F, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. JAMA 2007; 297:2502-2514.
- Task Force Members. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2007; 28:2256-2295.
- Asahara T, Murohara T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 1997; 275:964-966.
- Hill JM, Zalos G, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N Engl J Med 2003; 348:593-600.
- Rauscher FM, Davis BH, et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. Circulation 2003; 108:457-463.
- George J, Goldstein E, et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. Eur Heart J 2004; 25:1003-1008.
- Shintani S, Murohara T, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2001; 103:2776-2779.
- Valgimigli M, Fucili A, et al. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation 2004; 110:1209-1212.
- Martin-Rendon E, Hyde CJ, et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. Eur Heart J 2008; 29: 1807-1818.