



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σχολή Επιστημών Υγείας

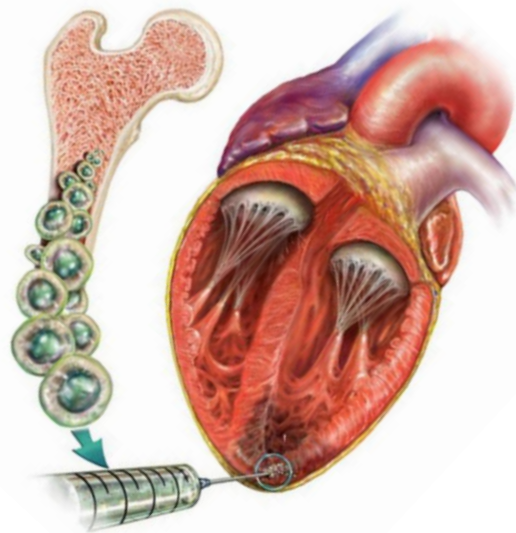
Τμήμα Ιατρικής



Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (ΒΒΕ)»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

***ΧΡΗΣΗ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ***



Όνοματεπώνυμο: Βέλια Αικατερίνη

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Νάκα Αικατερίνη – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας

Ιωάννινα 2021



UNIVERSITY OF IOANNINA

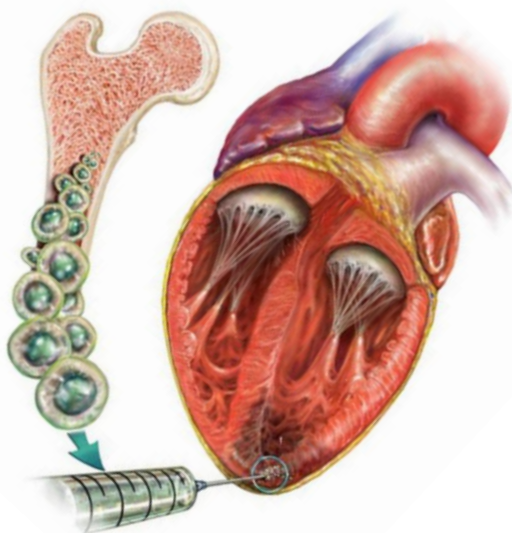
School of Health Sciences

Faculty of Medicine



Postgraduate Thesis

STEM CELL THERAPY FOR HEART FAILURE



Full name: Velia Aikaterini

Supervisor: Naka Aikaterini - Associate Professor of Cardiology

Ioannina 2021

Όνοματεπώνυμο: Βέλια Αικατερίνη

Τίτλος του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης: «Χρήση βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια»

Ημερομηνία παρουσίασης: 15/07/2021

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Νάκα Αικατερίνη – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας

Εξεταστική Επιτροπή:

- 1) Αγγελίδης Χαράλαμπος – Καθηγητής Γενικής Βιολογίας
- 2) Βεζυράκη Πατρώνα – Καθηγήτρια Φυσιολογίας
- 3) Νάκα Αικατερίνη – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1:.....	19
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	21
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	21
1.2 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	32
1.3 ΤΜΗΜΑΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	36
1.3.1 Το αίμα.....	36
1.3.2 Τα αιμοφόρα αγγεία	39
1.3.3 Η καρδιά.....	43
1.3.4 Το λεμφικό σύστημα	46
Κεφάλαιο 2:.....	51
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	53
2.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	53
2.2 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ	58
2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	61
2.4 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ	63
2.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ.....	66
2.6 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	71
2.7 ΓΕΝΕΤΙΚΗ, ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	77
2.8 ΤΡΟΠΟΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ	78
2.9 ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	80
Κεφάλαιο 3:.....	87
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ.....	89
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	89
3.2 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	89
3.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	90
3.3.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση HF _r EF	91
3.3.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση HF _p EF	93
3.3.3 Φαρμακευτική αντιμετώπιση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.....	93
3.4 ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	94
3.4.1 Θεραπεία με χρήση συσκευών	95
3.4.2 Χειρουργικές μέθοδοι θεραπείας	97

3.5 ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ	99
3.6 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	100
3.6.1 Απομόνωση γονιδίου-στόχου.....	100
3.6.2 “Οχήματα μεταφοράς”	100
3.6.3 Μεθοδολογία “διαμόλυνσης”.....	101
3.6.4 Εφαρμογές.....	102
3.7 ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	106
3.7.1 Ορισμός.....	106
3.7.2 Διάκριση Βλαστικών κυττάρων	107
3.7.3 Εφαρμογές.....	110
3.7.4 Ηθικά διλήμματα.....	118
3.7.5 Τρόποι χορήγησης βλαστικών κυττάρων.....	119
3.7.6 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των βλαστικών κυττάρων.....	120
3.8 Καρδιακή αναγέννηση.....	121
Κεφάλαιο 4:.....	123
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ.....	125
4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	125
4.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ	125
4.2.1 Προκλινική φάση	126
4.2.2 Φάση 0.....	126
4.2.3 Φάση 1.....	127
4.2.4 Φάση 2.....	127
4.2.5 Φάση 3.....	127
4.2.6 Φάση 4.....	127
4.3 Ηθικά ζητήματα	128
4.4 Ανασκόπηση	128
4.4.1 Ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές.....	128
4.4.2 Κλινικές δοκιμές εν ενεργεία	141
4.4.3 Κλινικές δοκιμές που τερματίστηκαν	149
4.4.4 Κλινικές δοκιμές που αποσύρθηκαν	151
4.4.5 Κλινικές δοκιμές εν αναμονή έναρξης.....	154
4.4.6 Κλινικές δοκιμές αγνώστου κατάστασης.....	157

4.5 Συζήτηση – Συμπεράσματα	164
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	175

***"IT IS MORE IMPORTANT TO KNOW
WHAT SORT OF PERSON HAS A DISEASE
THAN TO KNOW
WHAT SORT OF DISEASE A PERSON HAS"***

HIPPOCRATES

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία συντάχθηκε κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2019-2020 στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Θα ήθελα, αρχικά, να ευχαριστήσω μέσα από τα βάθη της καρδιάς μου την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας Νάκα Αικατερίνη για την ανάθεση αυτής της διπλωματικής εργασίας και την άψογη συνεργασία, καθώς και τη σημαντική καθοδήγησή της σε όλα τα ζητήματα που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω το διευθυντή του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Καθηγητή Χαράλαμπο Αγγελίδη για τη δυνατότητα φοίτησης στο συγκεκριμένο πρόγραμμα, καθώς και όλα τα μέλη Δ.Ε.Π. που συνέβαλαν στην εξαιρετική εκπαίδευσή μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους αγαπημένους μου γονείς για την ηθική και οικονομική υποστήριξη που μου προσέφεραν καθ' όλα τα έτη σπουδών μου.

Σας ευχαριστώ,
Βέλια Κατερίνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπολογίζεται ότι 26 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως πάσχουν από Καρδιακή Ανεπάρκεια. Όσον αφορά την Ευρώπη, το 1-2% του ενήλικου πληθυσμού έχει διαγνωστεί με Καρδιακή Ανεπάρκεια. Σήμερα, το θεραπευτικό πρωτόκολλο που ακολουθείται σε άτομα με Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι είτε φαρμακευτικό, π.χ. χορήγηση διουρητικών, είτε επεμβατικό, π.χ.: Bypass. Οι θεραπευτικές αυτές προσεγγίσεις, όμως, αποσκοπούν κυρίως στη βελτίωση του τρόπου ζωής και την καταπράυνση δευτερευόντων συμπτωμάτων ως απόρροια της εκδηλούμενης Καρδιακής Ανεπάρκειας. Για αυτό το λόγο, κρίνεται αναγκαία η αναζήτηση νέων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, τα οποία θα στοχεύουν απευθείας την πηγή του προβλήματος με στόχο την επιδιόρθωση ή ακόμα και την παρεμπόδιση εκδήλωσης της νόσου. Νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα αναζητούνται στον κόσμο των βλαστικών κυττάρων. Διάφοροι τύποι βλαστικών κυττάρων χρησιμοποιούνται σε ένα πλήθος κλινικών δοκιμών, προκειμένου να μπορέσουν να αποφανθούν οι επιστήμονες ποιος τύπος είναι ο καταλληλότερος, καθώς επίσης και ποια είναι η καταλληλότερη μέθοδος χορήγησης αυτών.

Λέξεις – κλειδιά: Καρδιά, Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ), Βλαστικά Κύτταρα, Αναγεννητική ιατρική, Θεραπεία, Κλινικές δοκιμές

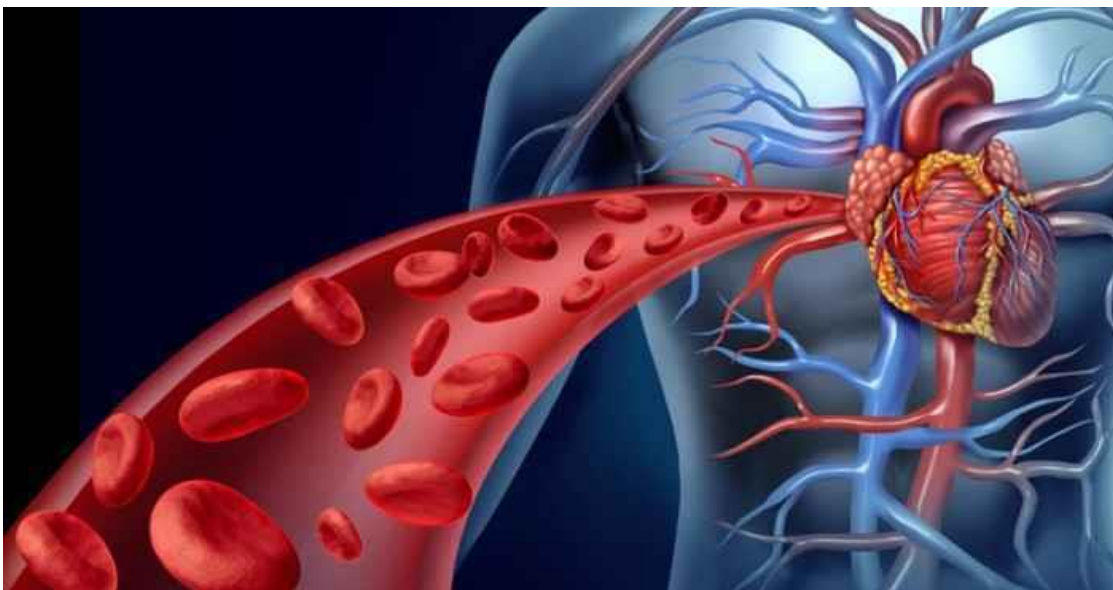
ABSTRACT

Nearly 26 million people worldwide are diagnosed with Heart Failure. More specifically 1-2% of Europeans are suffering from Heart Failure. The recommended therapy for these patients is either consisted of drugs, e.g.: diuretics, or of some sort of implant, eg.: Bypass. These therapeutic approaches, however, are mainly aimed at improving their lifestyle and alleviating secondary symptoms of Heart Failure. As a result, there is an increasing need to find new treatment protocols, which will target the source of the problem or even prevent heart failure. According to many researchers, stem cells are the answer. In particular, many clinical trials are conducted to determine which type of stem cells is the most suitable to be used, as well as how stem cells should be delivered.

Keywords: Heart, Heart Failure (HF), Stem cells, Stem cell Therapy, Regenerative medicine, Clinical trials.

Κεφάλαιο 1:

Καρδιαγγειακό Σύστημα

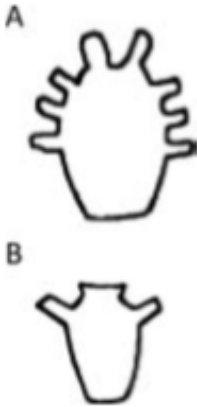


ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, ήδη από το 3500 π.Χ., γιατροί και επιστήμονες προσπαθούν να κατανοήσουν την ανατομία και φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος. Το πρώτο διάστημα οι περιγραφές που γίνονταν ήταν άρρηκτα συνδεδεμένες με τις θρησκευτικές πεποιθήσεις της εποχής ¹.

Στην αρχαία Αίγυπτο, από ιερογλυφικά που έχουν βρεθεί, φαίνεται ότι η καρδιά απεικονιζόταν ως ένα όργανο με οχτώ αγγεία. Μετά την Τρίτη Δυναστεία, η καρδιά απέκτησε μία διαφορετική μορφή, που θύμιζε βάζο (*Εικόνα 1*) ².



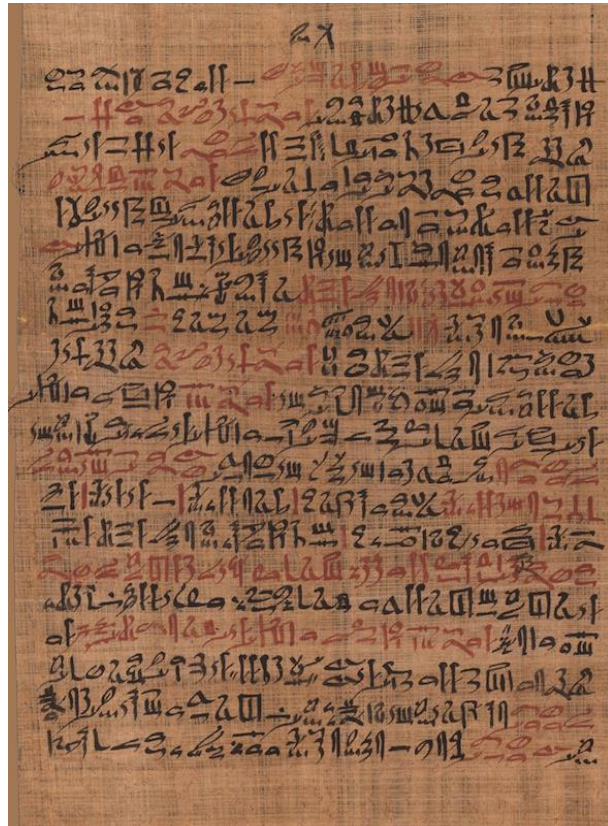
Εικόνα 1: A. Απεικόνιση της καρδιάς σε ιερογλυφικά έχοντας οχτώ αγγεία, B. Απεικόνιση της καρδιάς σε ιερογλυφικά μετά την Τρίτη Δυναστεία, κατά την οποία, η καρδιά πλέον έχει δομή που προσομοιάζει σε βάζο ².

Το αρχαιότερο χειρόγραφο, που έχει βρεθεί να περιέχει περιγραφές του καρδιαγγειακού συστήματος, είναι ο πάπυρος *Edwan Smith*. Χρονολογείται ότι γράφτηκε το 1600 π.Χ., αν και πιστεύεται από πολλούς ιστορικούς ότι μπορεί να γράφτηκε και νωρίτερα, το 2500 π.Χ. ή ακόμα και το 3000 π.Χ.. Στον πάπυρο αυτό αναφέρεται ότι οι Αιγύπτιοι γιατροί πίστευαν, ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ παλμού και καρδιάς. Ιδιαίτερης αναφοράς, βέβαια, χρήζει το γεγονός ότι για πρώτη φορά στην ιστορία, οι Αιγύπτιοι γιατροί αναφέρουν τη σημαντικότητα της παρατήρησης της καρδιακής λειτουργίας για την εξακρίβωση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς ³.

Ένας ακόμα πάπυρος που έχει βρεθεί - ολόκληρος μάλιστα - είναι ο *Ebers Papyrus* ¹ (*Εικόνα 2*) ⁴). Πιθανολογείται ότι γράφτηκε το 1500 π.Χ., αλλά περιέχει θέματα που είχαν ανακαλυφθεί ήδη κατά τους προηγούμενους πέντε αιώνες, και η γνώση μεταφερόταν διά στόματος από γενιά σε γενιά ⁵. Σε αυτόν τον πάπυρο αναφέρεται ότι η καρδιά είναι το κέντρο του αγγειακού συστήματος, και ότι είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία των σκέψεων, των συναισθημάτων και των ανθρώπινων πράξεων ¹, και γι' αυτό κατά τη μουμιοποίηση το μόνο όργανο που δεν αφαιρούσαν ήταν η καρδιά.

Από τους δύο παπύρους, λοιπόν, γίνεται κατανοητό, ότι οι αρχαίοι Αιγύπτιοι είχαν επίγνωση πως η καρδιά είναι ένα όργανο που εκτελεί κάποιες κινήσεις ³.

Κατά τον 8^ο αιώνα π.Χ. εμφανίζονται οι πρώτες περιγραφές περί καρδιάς και καρδιαγγειακού συστήματος στην Αρχαία Ελλάδα. Η πρώτη αναφορά ήταν από τον Όμηρο στα ποιήματά του, ο οποίος την χαρακτήρισε ως την πηγή του κουράγιου και της γενναιότητας που επιδεικνύουν οι άνθρωποι. Αργότερα, ο Ασκληπιός πιστεύεται ότι γνώριζε εις βάθος την ανατομία του καρδιαγγειακού συστήματος λόγω της δουλειάς του ως χειρουργού, και των τεχνικών που έχει αναφερθεί ότι ακολουθούσε για την επούλωση τραυμάτων, παρ' όλο που δεν υπάρχουν χειρόγραφα του ¹.



Εικόνα 2: Τμήμα του Ebers Papyrus ⁴.

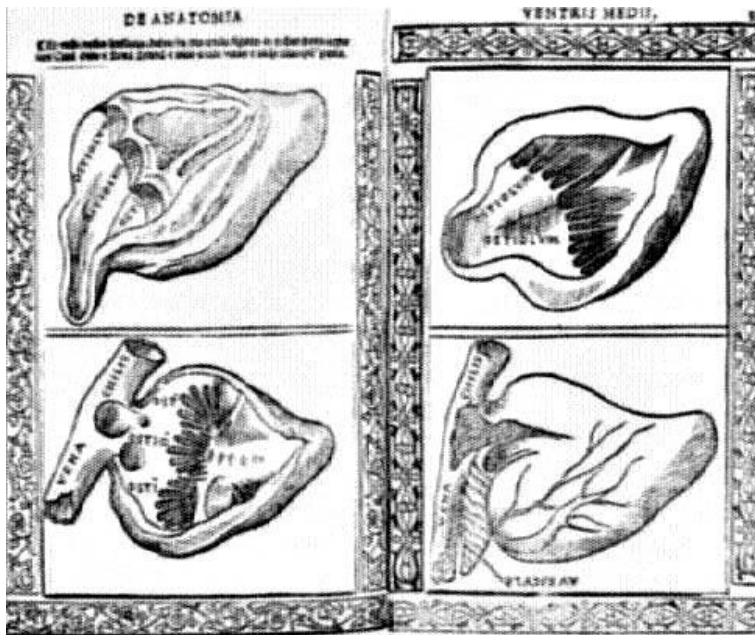
Κατά το τέλος του 5^{ου} αιώνα π.Χ., εμφανίζονται οι πρώτες αμφισβητήσεις περί της πεποιθήσεως ότι η καρδιά είναι το κέντρο των αισθήσεων, των συναισθημάτων και της συνείδησης. Οπότε πλέον, υπάρχουν δύο σχολές. Η μία σχολή υποστηρίζει ότι κέντρο των αισθήσεων, των συναισθημάτων και της συνείδησης είναι ο εγκέφαλος. Ο πρώτος που υιοθέτησε αυτή τη θεώρηση φαίνεται να είναι ο Έλληνας στοχαστής Αλκμαίων ο Κροτωνιάτης, μαθητής του Πυθαγόρα ¹. Ο Αλκμαίων ασχολήθηκε με το κυκλοφορικό σύστημα. Σε χειρόγραφο του, που χρονολογούνται περί το 500 π.Χ., αναγράφεται ότι κατά τη διεξαγωγή εκτομών σε ζώα παρατήρησε ότι το μέγεθος των αρτηριών διέφερε από αυτό των φλεβών, και ότι υπήρχε μία ποικιλία μεγεθών ⁶. Η δεύτερη σχολή υποστηρίζει την άποψη των Αιγυπτίων. Οι υποστηρικτές, αυτής της σχολής, πίστευαν ότι η καρδιά είναι το κέντρο του σώματος, της ψυχής και του μυαλού. Ο Εμπεδοκλής, που ανακάλυψε ότι η καρδιά είναι το πρώτο όργανο που σχηματίζεται, ήταν υποστηρικτής αυτής της σχολής. Πίστευε ότι η καρδιά ήταν το όχημα της ψυχής και τα αγγεία οι φορείς, που μετέφεραν τη ζωή σε όλο το σώμα. Αυτή την αέρια ουσία - που πίστευαν ότι

κυκλοφορούσε στα αγγεία, μετέφερε την ψυχή σε όλο το σώμα, και διατηρούσε τον άνθρωπο στη ζωή - οι αρχαίοι Έλληνες την αποκαλούσαν «πνεύμα». Ο Διογένης, που επίσης ενστερνίστηκε αυτή την άποψη, ανέφερε ότι στο ανθρώπινο σώμα συνυπάρχουν το αίμα και το «πνεύμα» ¹.

Αργότερα, ο Ιπποκράτης (460-370 π.Χ.), Έλληνας ιατρός και ανακηρυχθείς πατέρας της δυτικής ιατρικής, συνέβαλε ιδιαιτέρως στην εξέλιξη της ιατρικής, καθώς κατόρθωσε να καθιερώσει την ορθολογική ιατρική. Πλέον, οι θεωρίες, που αναπτύσσονται, βασίζονται σε επιστημονικώς αποδεδειγμένα τεκμήρια και είναι απαλλαγμένες από θρησκευτικές πεποιθήσεις, δεισιδαιμονίες, προλήψεις και προκαταλήψεις. Οι ασθένειες που εμφανίζονται σε ένα άτομο, δεν είναι αποτέλεσμα κάποιας θείας τιμωρίας, αλλά αποτέλεσμα φυσικών διεργασιών. Ίδρυσε μάλιστα και την Ιπποκρατική Ιατρική Σχολή ή Σχολή της Κω ^{1, 2, 7, 8}, και εξέδωσε το πρώτο βιβλίο, στο οποίο περιγραφόταν η ανατομία της καρδιάς. Στο βιβλίο αυτό καθόρισε την καρδιά ως έναν πολύ δυνατό μυ, ευρισκόμενο σε ένα ωοειδές κοίλωμα στην αριστερή πλευρά του σώματος, μεταξύ των πνευμόνων. Είχε σχήμα πυραμίδας, και από αυτή ξεκινούσαν όλα τα αγγεία που διατηρούσαν τον άνθρωπο στη ζωή. Περιέγραψε επίσης τη δομή της καρδιάς, καθώς αναφέρει ότι αποτελείται από δύο κοιλίες, που συνδέονται μέσω πόρων επί του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η αριστερή κοιλία διαθέτει παχύτερα τοιχώματα και η εσωτερική επιφάνεια αυτής παρουσιάζει μία αδρή επιφάνεια. Αναγνώρισε, επίσης, δύο τύπους αγγείων. Ο ένας τύπος αγγείων - δηλαδή οι αρτηρίες - μετέφεραν αέρα στην αριστερή κοιλία, ενώ ο άλλος - οι φλέβες - μετέφεραν αέρα στη δεξιά κοιλία και αίμα στους πνεύμονες ¹. Θεωρούσε ότι το σύστημα των αρτηριών διέφερε από το σύστημα των φλεβών. Τέλος, θεωρούσε ότι το ήπαρ και ο σπλήνας ήταν τα δύο κεντρικά όργανα του σώματος, υπεύθυνα για την κυκλοφορία του αίματος, ενώ η καρδιά ήταν απλώς μία αντλία θερμότητας, υπεύθυνη για την αύξηση και τη μείωση της θερμοκρασίας του αίματος ⁹.

Το 350 π.Χ. ο Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.), Έλληνας βιολόγος και φιλόσοφος ^{6, 9}, θεωρούσε ότι το «πνεύμα» βρίσκεται στο σημαντικότερο όργανο του σώματος, στην καρδιά. Ήταν ένας ακόμα υποστηρικτής της θεωρίας των Αιγυπτίων, κατά την οποία η καρδιά ήταν το κέντρο των αισθήσεων και των συναισθημάτων. Η δομή και η θέση της, επιτρέπουν την επικοινωνία με όλα τα όργανα του σώματος ¹. Αντιλαμβανόταν την καρδιά ως ένα όργανο με τρεις θαλάμους (*Εικόνα 3* ¹⁰), από την οποία ξεκινάνε η κύρια αρτηρία - την οποία ονόμασε αορτή ^{6, 9} -, όλες οι υπόλοιπες αρτηρίες, η μεγάλη φλέβα, οι μικρότερες φλέβες, καθώς επίσης και όλοι οι νευρώνες. Όσον αφορά την αορτή, πίστευε ότι αποτελεί έναν διαμεσολαβητή μεταφοράς της νευρικής ώσης, που διαθέτει

μία πληθώρα νευρικών απολήξεων. Ενώ, όσον αφορά τη μεγάλη φλέβα, κατά τον Αριστοτέλη, διακλαδιζόταν και σχημάτιζε την πνευμονική αρτηρία και την κοίλη φλέβα ¹.

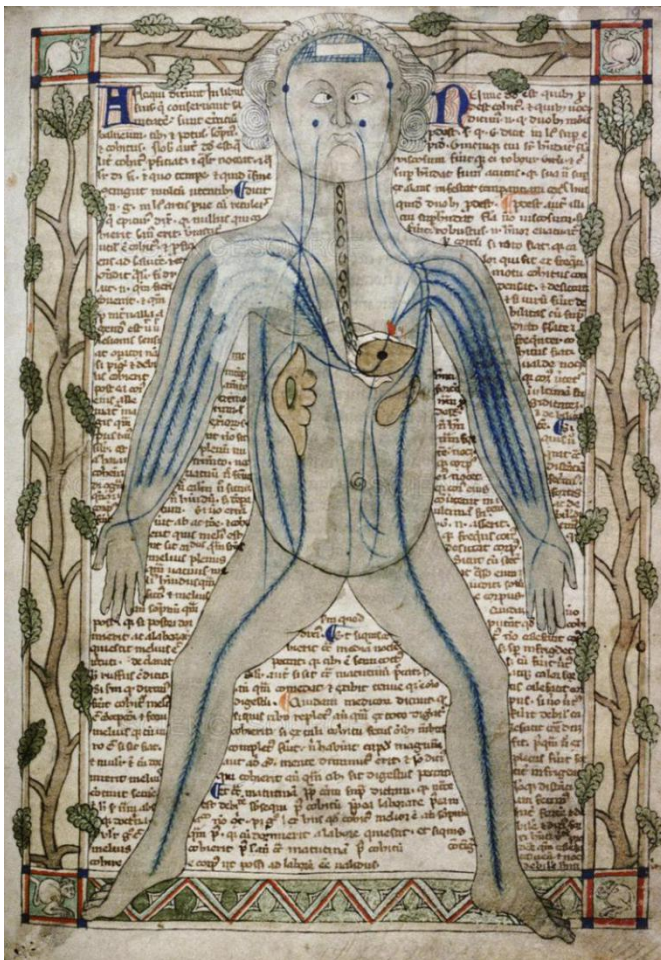


Εικόνα 3: Η καρδιά, όπως απεικονίστηκε από τον Αριστοτέλη στα χειρόγραφα του ¹⁰.

Ένας ακόμα Έλληνας εκείνης της εποχής, που συνέβαλε στην εξέλιξη της ιατρικής ήταν ο Πραξαγόρας (340 π.Χ.). Ο Πραξαγόρας ήταν ο πρώτος Έλληνας που καθιέρωσε το διαχωρισμό μεταξύ αρτηριών και φλεβών, βάση του υλικού που μεταφέρουν. Στις αρτηρίες - που πηγάζουν από την καρδιά - ρέει αίμα. Αντιθέτως, στις φλέβες - που πηγάζουν από το ήπαρ - ρέει το «πνεύμα» και ζωτικά αέρια. Επίσης, υποστήριξε ότι οι αρτηρίες μικραίνουν σε μέγεθος και στο τέλος καταλήγουν σε νευρικές απολήξεις ^{1,11}.

Αργότερα, στην Αίγυπτο, και συγκεκριμένα στην Αλεξάνδρεια ¹², τον 4^ο αιώνα π.Χ., ο Ηρόφιλος ο Χαλκηδόνας (355-260 π.Χ.¹¹), και ο Ερασιστράτης (350-310 π.Χ.), οι οποίοι πραγματοποίησαν νεκροψίες σε ανθρώπινα πτώματα, επιβεβαίωσαν ότι οι αρτηρίες έχουν παχύτερα τοιχώματα από τις φλέβες. Θεώρησαν ότι μέσα στις αρτηρίες ρέει αέρας, ενώ μέσα στις φλέβες ρέει αίμα, και παρατήρησαν ότι η καρδιά συσπάται, οπότε υπέθεσαν ότι ο παλμός σχετίζεται με τον καρδιακό ρυθμό της καρδιάς, διαψεύδοντας τον μέντορά τους Πραξαγόρα, ο οποίος πίστευε ότι δε σχετίζονταν. Αν και ο Ηρόφιλος με τον Ερασιστράτη, κατηγορήθηκαν για τη διεξαγωγή νεκροψιών σε ζωντανούς ανθρώπους, παρ' όλα αυτά, τα ευρήματά τους αποτέλεσαν σταθμό στην ιστορία της ανατομίας, και μάλιστα ο Ηρόφιλος ανακηρύχθηκε πατέρας της ανατομίας, και ο Ερασιστράτης ήταν ο πρώτος πειραματικός φυσιολόγος ^{7, 13}. Περαιτέρω, ο Ηρόφιλος διαψεύδοντας τον Αριστοτέλη, υποστήριξε ότι η καρδιά αποτελείται από τέσσερις

θαλάμους, ενώ ο Ερασιστράτης ότι η καρδιά αποτελείται από δύο θαλάμους. Σύμφωνα με τον Ερασιστράτη, ο δεξιός θάλαμος μέσω των φλεβών διοχέτευε το αίμα, ενώ ο αριστερός θάλαμος μέσω των αρτηριών το «πνεύμα» σε όλο το σώμα. Ο Ερασιστράτης, επίσης, περιέγραψε με ακρίβεια τις βαλβίδες της καρδιάς. Συγκεκριμένα, ο Ερασιστράτης περιέγραψε στα κείμενά του την ύπαρξη δύο βαλβίδων στις αρχές της αορτής και της αορτικής φλέβας. Αυτές οι βαλβίδες έχουν σιγμοειδές σχήμα, και αποκαλούνται σιγμοειδείς ή ημισεληνοειδείς βαλβίδες. Αναφέρθηκε, επίσης, στο ρόλο των βαλβίδων, ο οποίος είναι να παρεμποδίζουν την αντίστροφη ροή του αίματος και του «πνεύματος» προς την καρδιά. Περαιτέρω, ο Ερασιστράτης ήταν ο πρώτος που κατέδειξε ότι τα άκρα των αρτηριών συνδέονται με τα άκρα των φλεβών ¹.



Εικόνα 4: Το κυκλοφορικό σύστημα, όπως απεικονίστηκε από τον Γαληνό ¹⁴.

Κατά το 2^ο αιώνα μ.Χ., ο Γαληνός (130-199 μ.Χ.), Έλληνας γιατρός που έζησε στη Ρωμαϊκή Αυτοκρατορία ¹², απέρριψε τη θεωρία ότι η καρδιά είναι ένας μυς, δεδομένου ότι εκτελεί μία ακούσια κίνηση, ενώ οι μύες συσπώνται εκούσια. Πίστευε ότι η καρδιά αποτελείται από δύο θαλάμους ή κοιλίες, οι οποίες χωρίζονται από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα ¹. Παρουσίασε ένα πρώιμο μοντέλο του ανθρώπινου κυκλοφορικού συστήματος (**Εικόνα 4** ¹⁴). Υπέθεσε ότι η μεγαλύτερη ποσότητα αίματος, από αυτή που περιεχόταν στην δεξιά κοιλία, μεταφερόταν εν συνεχεία στην

αριστερή κοιλία. Προκειμένου να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ της δεξιάς και αριστερής κοιλίας της καρδιάς καταστάλαξε στο γεγονός ότι υπήρχαν κάποια πολύ μικρά ανοίγματα που επέτρεπαν τη μεταξύ τους επικοινωνία, οι λεγόμενοι πόροι του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Δήλωσε ότι η πνευμονική αρτηρία (“*Vena Arteriosa*”) ήταν υπεύθυνη για τη θρέψη των πνευμόνων. Όπως και ο Ιπποκράτης, ομοίως και ο Γαληνός υπέδειξε την ανομοιότητα των φλεβών και των αρτηριών. Για

περίπου 1500 χρόνια οποιαδήποτε θεωρία ερχόταν σε αντίθεση με αυτές του Γαληνού, απορριπτόταν. Η εποχή αυτή στηρίχτηκε ουσιαστικά στο «γαληνισμό»⁹. Παρ' όλα αυτά όμως, απέτυχε να κατανοήσει το ρόλο της καρδιάς ως αντλία για το αίμα και πίστευε ότι ήταν απλώς μια πηγή θερμότητας. Περιέγραψε βέβαια την κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, ο Γαληνός πίστευε ότι ο παλμός μεταδίδεται από τα αρτηριακά τοιχώματα και όχι μέσω του αίματος που ρέει στον αυλό¹².

Κατά το 10^ο αιώνα, ο Πέρσης λόγιος Al-Akhawayni Bukhari, αναφέρεται, επίσης, στους πόρους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, και στη διάχυση του αίματος μέσω αυτών μεταξύ της δεξιάς και αριστερής κοιλίας. Επεκτείνεται, όμως, και αναφέρει ότι η κυκλοφορία του αίματος μεταξύ της δεξιάς και αριστερής κοιλίας πραγματοποιείται και μέσω των πνευμόνων, η οποία αποτελεί και την κύρια πορεία. Συγκεκριμένα, στο βιβλίο του αναγράφεται ως ακολούθως η περιγραφή αυτής της κύριας πορείας:

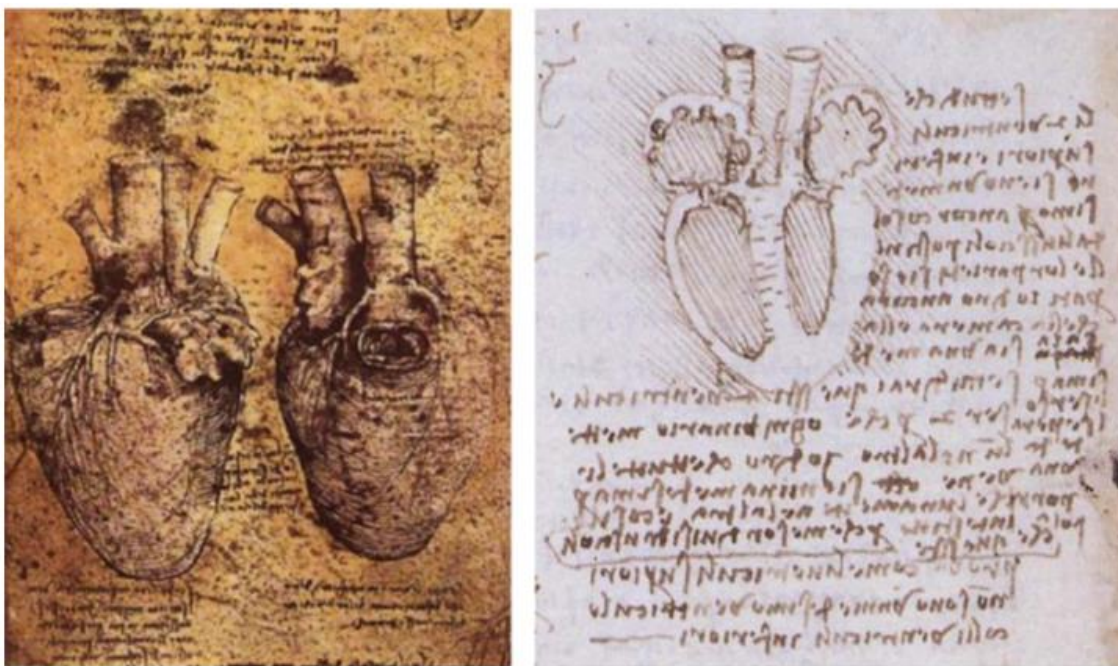
“When this artery [aorta] originates from the heart, two branches are divided from it. One branch [right coronary artery] is located on the right ‘Jof’ [ventricle]. This main branch, itself, divides into two branches, one [right marginal branch] remains on right ‘Jof’ [ventricle] and the other one turns the heart... The other branch [left coronary artery] will divide into two branches. One moves toward the right ‘Jof’ [ventricle] [left anterior descending artery] and the other one turns the heart [circumflex branch]. Then, the latter-named branch divides into two terminal branches, one moving toward the downside of the heart [posterior descending branch] and the second branch moving on the heart...”⁹

Επίσης, αναφέρει ότι εκτός των δύο κοιλιών, τις οποίες ονομάζει “Jofs” υπάρχουν και οι δύο κόλποι, τους οποίους ονομάζει “Kush”, που ομοίως με τις κοιλίες, ο ένας βρίσκεται στο δεξιό και ο άλλος στο αριστερό μέρος της καρδιάς. Κόλποι και κοιλίες επικοινωνούν μεταξύ τους. Συνεπώς, το αίμα, από τους ιστούς εισέρχεται στη δεξιά καρδιά, μετακινείται προς τους πνεύμονες, οξυγονώνεται και επιστρέφει στο αριστερό μέρος της καρδιάς, και εν συνεχεία διοχετεύεται σε όλο το σώμα. Ο Al-Akhawayni Bukhari δηλαδή, έκανε μία πρώτη περιγραφή της πνευμονικής κυκλοφορίας⁹.

Αργότερα, ένας πολύ γνωστός γιατρός και φιλόσοφος από την Περσία, ο Avicenna (980-1037 μ.Χ.), περιέγραψε την καρδιά ως ένα όργανο τριών διαμερισμάτων⁹. Επίσης, αναφέρθηκε στον καρδιακό παλμό, αναφέροντας ότι συνίσταται από δύο κινήσεις και δύο παύσεις¹. Το 1260 μ.Χ.

εκφράστηκαν οι πρώτες αμφισβητήσεις περί του επικρατούντος μοντέλου του κυκλοφορικού συστήματος από τον Άραβα γιατρό Ibn al-Nafis. Πιο συγκεκριμένα, τόνισε ότι το μεσοκοιλιακό διάφραγμα είναι συμπαγές χωρίς ορατά ανοίγματα ή αόρατους πόρους, από όπου θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η δίοδος του αίματος. Ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την πνευμονική κυκλοφορία, και για αυτό είναι γνωστός ως ο «πατέρας της παθοφυσιολογίας του κυκλοφορικού συστήματος». Απέδειξε ότι το αίμα από τη δεξιά κοιλία της καρδιάς περνά μέσω της πνευμονικής αρτηρίας στους πνεύμονες. Στους πνεύμονες φιλτράρεται, οξυγονώνεται και μέσω της πνευμονικής φλέβας καταλήγει στην αριστερή κοιλία της καρδιάς, από όπου, εν συνεχεία, προωθείται προς όλο το σώμα. Μέχρι και τον 20^ο αιώνα, η θεωρία του δεν ήταν γνωστή στη Δύση. Έγινε γνωστή το 1924 μ.Χ., όταν ο Αιγύπτιος γιατρός Muhyo al-Deen Altawi ανακάλυψε ένα χειρόγραφο του στην Πρωσική Κρατική Βιβλιοθήκη του Βερολίνου.

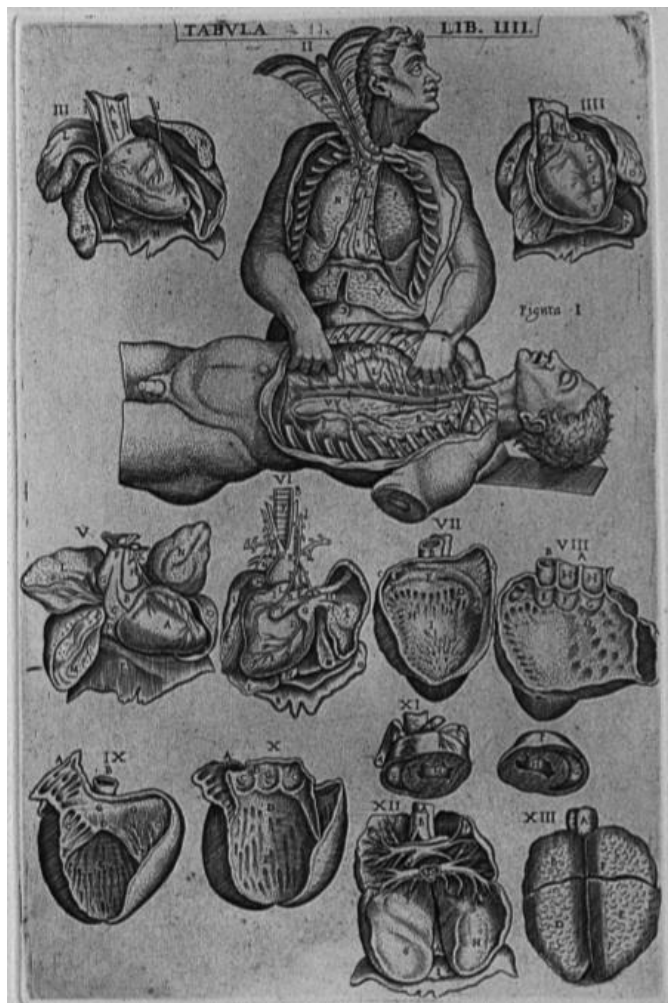
Λίγα χρόνια μετά, ο Ισπανός θεολόγος και γιατρός Michael Servetus (1511-1553 μ.Χ.), μην έχοντας υπόψη τη συγκεκριμένη περιγραφή της μικρής κυκλοφορίας του αίματος, κατέληξε στα ίδια συμπεράσματα με τον Ibn al-Nafis ⁹.



Εικόνα 5: Αριστερά απεικονίζεται η καρδιά ενός βόα, όπως αυτή σχεδιάστηκε από το Λεονάρντο ντα Βίντσι. Πολλές από τις μελέτες του έγιναν σε όργανα χοίρων και βόων. Πολύ αργότερα στην καριέρα του είχε πρόσβαση σε ανθρώπινα πτώματα. Δεξιά απεικονίζεται μία ανθρώπινη καρδιά σχεδιασμένη από το Λεονάρντο ντα Βίντσι ¹¹.

Κατά την Αναγέννηση, ο Λεονάρντο ντα Βίντσι (1452-1512 μ.Χ.) γίνεται ο πρώτος δυτικός, που αντιτίθεται στη θεωρία του Γαληνού. Περιέγραψε την καρδιά ως έναν μυ, που αποτελείται από τέσσερις θαλάμους, δύο κόλπους και δύο κοιλίες. Οι κόλποι βρίσκονται πάνω από τις κοιλίες. Όπως και ο Γαληνός, έτσι και αυτός, υποστήριξε ότι η επικοινωνία των κοιλιών γίνεται μέσω των πόρων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Είχε κατανοήσει εις βάθος τις κινήσεις που εκτελεί η καρδιά, δηλαδή ανέφερε ότι όταν ο κόλπος συσπάται, η κοιλία είναι σε ηρεμία, και αντίστροφα. Τα σχέδιά του έχουν πολύ μεγάλη ακρίβεια (*Εικόνα 5*)^{1,11}.

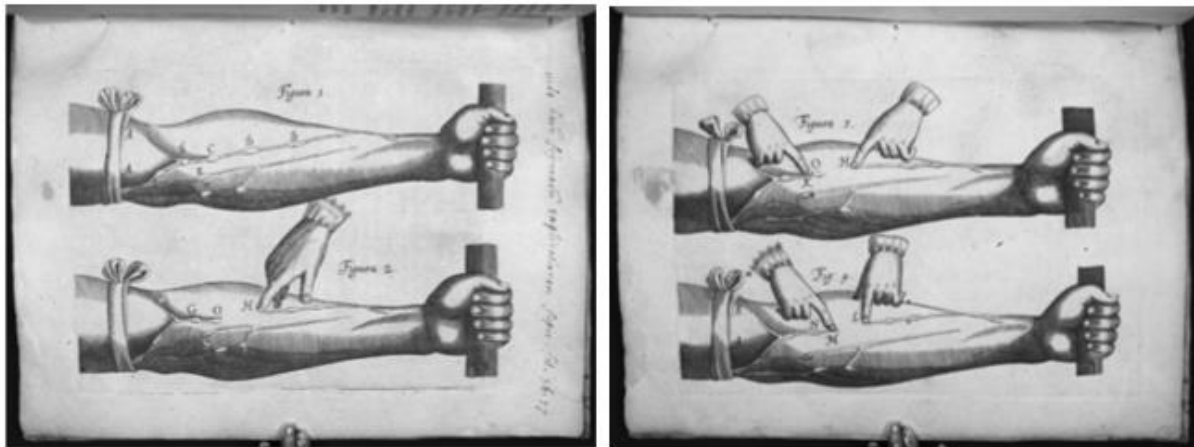
Αργότερα, ο Βέλγος Andreas Vesalius (1514-1564 μ.Χ.), καθηγητής ανατομίας στο Πανεπιστήμιο της Ραδουα, και ιδρυτής της σύγχρονης ανατομίας, αντιτάχθηκε επίσης στη θεωρία του Γαληνού. Συγκεκριμένα, έπειτα από συστηματική μελέτη πτωμάτων, στο έκτο βιβλίο του, αναφέρει ότι τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία δεν ξεκινούν από το ήπαρ όπως πίστευε ο Γαληνός. Επίσης, αμφισβήτησε την άποψη που κυριαρχούσε μέχρι τότε περί της ύπαρξης των πόρων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος¹¹ (*Εικόνα 6*¹).



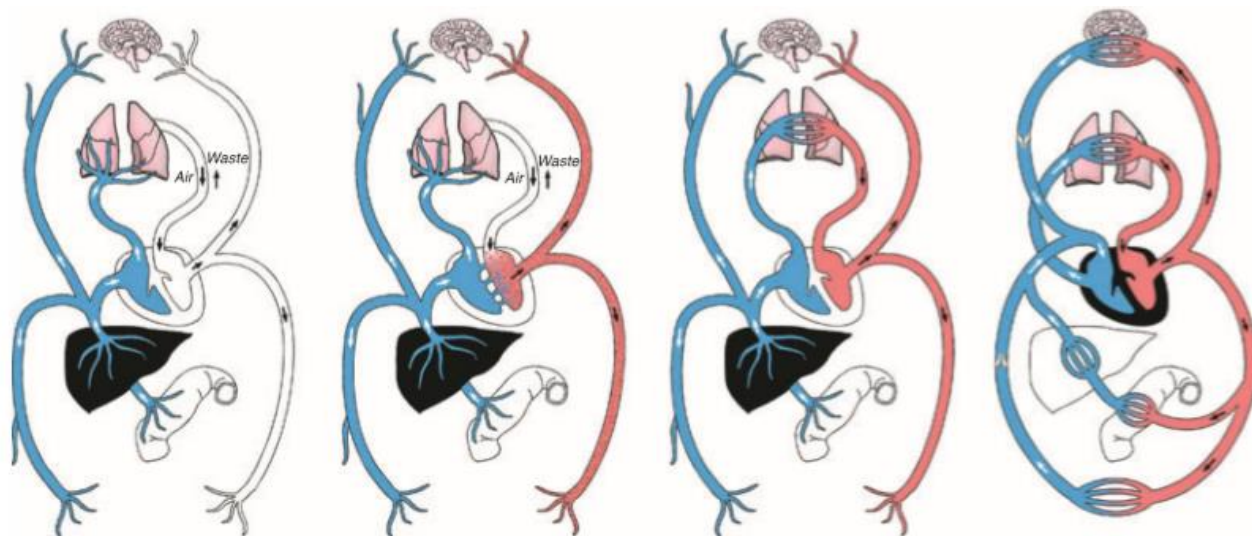
Εικόνα 6: Σχέδιο του Andrea Vesalius, όπου απεικονίζεται το εσωτερικό του θώρακος δύο ανθρώπων, καθώς επίσης και διάφορα σχέδια της καρδιάς και των πνευμόνων¹.

Το 1559 μ.Χ., ο Ιταλός γιατρός Realdo Colombo (1516-1559 μ.Χ.) περιέγραψε επίσης την πνευμονική κυκλοφορία, και ήταν ο πρώτος που συσχέτισε τον καρδιακό χτύπο με το συστολικό και διαστολικό παλμό ⁹.

Σημαντική πρόοδος παρατηρήθηκε κατά τον 17^ο αιώνα, όταν ο William Harvey (1578-1657 μ.Χ. ⁹), Άγγλος γιατρός, περιέγραψε αναλυτικά τη συστηματική κυκλοφορία ⁶ (*Εικόνες 7, 8* ¹). Ανέφερε ότι η καρδιά λειτουργεί ως αντλία, η οποία προωθεί το αίμα σε όλα τα όργανα και ιστούς του σώματος. Εξήγησε, επίσης, τη συστολή και διαστολή της καρδιάς. Συγκεκριμένα, ανέφερε ότι η συστολή είναι μία ενεργητική κατάσταση κατά την οποία ο μυς της καρδιάς συσπάται, ενώ η διαστολή είναι μία παθητική διαδικασία. Μέσω των πειραμάτων που διεξήγαγε σε ζώα, απέδειξε εν αντιθέσει με τη θεωρία του Γαλιανού, ότι η κυκλοφορία του αίματος αποτελεί ένα κλειστό σύστημα, και υπέθεσε την ύπαρξη των τριχοειδών αγγείων, που επιβεβαιώθηκε 150 χρόνια αργότερα ⁹.



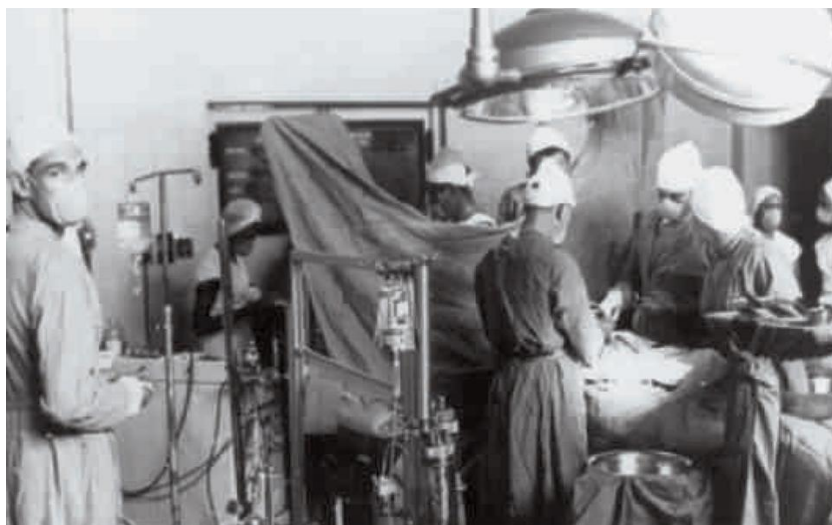
***Εικόνα 7:** Η απεικόνιση του κυκλοφορικού συστήματος από τον William Harvey ¹.*



Εικόνα 8: Στην παραπάνω εικόνα παρατηρείται η πορεία της εξέλιξης του κυκλοφορικού συστήματος. Από αριστερά προς τα δεξιά: στην πρώτη εικόνα απεικονίζεται το κυκλοφορικό όπως το φαντάστηκε ο Ερασιστράτης. Δεν υπάρχει σύνδεση μεταξύ αρτηριών και φλεβών. Οι αρτηρίες μεταφέρουν αέρα (λευκό χρώμα), ενώ οι φλέβες μεταφέρουν αίμα (μπλε χρώμα). Στη δεύτερη εικόνα το κυκλοφορικό όπως το φαντάστηκε ο Γαληνός. Θεώρησε ότι οι αρτηρίες μεταφέρουν αίμα (κόκκινο χρώμα), και όχι αέρα. Στη δεξιά κοιλία καταλήγει το φλεβικό αίμα, το οποίο μέσω των πόρων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος περνά στην αριστερή κοιλία, και αναμειγνύεται με το αρτηριακό αίμα που φθάνει στην αριστερή κοιλία. Στην τρίτη εικόνα απεικονίζεται το κυκλοφορικό, όπως το φαντάστηκε ο Colombo. Περιέγραψε την πνευμονική κυκλοφορία, κατά την οποία φλεβικό αίμα από τη δεξιά κοιλία εισέρχεται στους πνεύμονες και εν συνεχεία στην αριστερή κοιλία και στις αρτηρίες. Οι φλέβες διαθέτουν βαλβίδες, οι οποίες εμποδίζουν την παλινδρόμηση του αίματος προς την καρδιά. Στην τέταρτη εικόνα απεικονίζεται το κυκλοφορικό όπως το φαντάστηκε ο William Harvey. Κατά τον William Harvey το κυκλοφορικό σύστημα είναι ένα κλειστό σύστημα. Υπάρχει επικοινωνία μεταξύ φλεβών και αρτηριών ¹⁵.

Κατά το 18^ο, 19^ο και 20^ο αιώνα εξερευνήθηκαν πολλές ανατομικές δομές του ανθρώπου και έγιναν πολλές ανακαλύψεις και πρόοδοι. Επίσης, κατανοήθηκε εις βάθος η πνευμονική κυκλοφορία ¹. Το 1733, ο Άγγλος κληρικός και επιστήμονας Stephen Hales μέτρησε την πίεση του αίματος ¹⁶. Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, και συγκεκριμένα το 1803, ο Βρετανός χειρουργός David Fleming διεξήγαγε την πρώτη επιτυχημένη απολίνωση της καρωτιδικής αρτηρίας ¹⁷. Το 1819, η εφεύρεση του στηθοσκοπίου από το Γάλλο ιατρό και παθολόγο Laennec, οδήγησε στη γέννηση της σύγχρονης φυσικής διάγνωσης ¹⁸. Το 1839, ο Purkinje περιέγραψε μία δέσμη ινών που συνδέει τους κόλπους με τις κοιλίες. Σήμερα σε αυτές τις ίνες έχει δοθεί η ονομασία ίνες του Purkinje ¹. Το 1885, άρχισαν να γίνονται επεμβάσεις σε ζώα, προκειμένου να επουλωθούν τραυματισμένες

καρδιές ¹⁸. Το 1893, ο His περιέγραψε μία δέσμη ινών που βρίσκονται στο μυοκάρδιο και πλέον ονομάζεται δέσμη του His. Το 1906, ο Tawara έχοντας υπόψη του τις ανακαλύψεις των Purkinje και His, και μετά από τομή της καρδιάς, αποκάλυψε τις ανατομικές λεπτομέρειες του κολποκοιλιακού συστήματος αγωγιμότητας ¹. Το 1941, ο Αμερικανός ιατρός Dickinson Richards και ο Γάλλος ιατρός André Cournand, χρησιμοποίησαν τον καθετηριασμό της καρδιάς ως διαγνωστικό εργαλείο για πρώτη φορά ^{19,20}. Το διάστημα 1949-1958, ο Σκωτσέζος επιδημιολόγος Jerry Morris ασχολείται με τη μελέτη του καρδιαγγειακού συστήματος, και συσχετίζει τη φυσική δραστηριότητα με την αποφυγή εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος ²¹. Το 1953, ο Αμερικανός ιατρός John Gibbon διεξάγει την πρώτη εγχείρηση ανοιχτής καρδιάς χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ¹⁹. Το 1960, ο Γερμανός χειρουργός Robert Goetz πραγματοποίησε το πρώτο επιτυχές χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (bypass), στόχος της οποίας μεθόδου είναι να παρακάμψει τα τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών που παρουσιάζουν κάποια στένωση για να επιτευχθεί καλύτερη επαναιμάτωση της καρδιάς. Είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική μέχρι και σήμερα ²². Το Δεκέμβριο του 1967, πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς από τον Christian Bernard στο νοσοκομείο Groote Schuur του Cape Town της νότιας Αφρικής ¹² (*Εικόνα 9*²³). Μία σημαντική μελέτη που έχει ξεκινήσει από το 1948, και συνεχίζεται μέχρι και σήμερα, είναι η μελέτη Framingham γύρω από την καρδιά. Μέσω αυτής της μελέτης έχουν συσχετιστεί η διαίτα, η άσκηση και οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες με την υγεία της καρδιάς ²⁴. Γενικότερα, από το 1960 και έπειτα έχει επιτευχθεί μεγάλη πρόοδος στην αναγνώριση, στη διάγνωση και στη θεραπεία των αιτιών εμφάνισης διαφόρων καρδιακών παθήσεων.



Εικόνα 9: Η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς ²³.

1.2 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

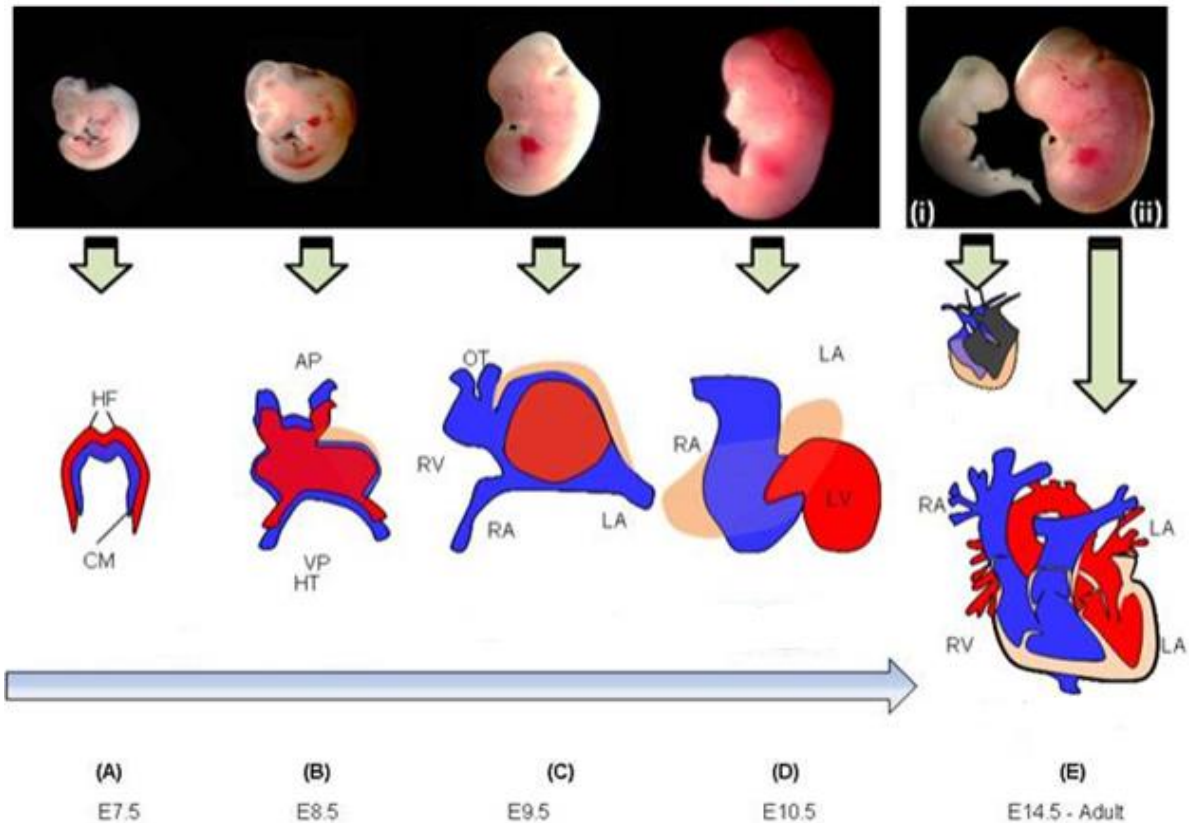
Το καρδιαγγειακό σύστημα ορισμένες φορές αποκαλείται απλά κυκλοφορικό σύστημα ²⁵. Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι το πρώτο μεγάλο σύστημα οργάνων που τίθεται σε λειτουργία στο έμβρυο. Αυτό συμβαίνει, διότι οι ανάγκες του ταχέως αναπτυσσόμενου εμβρύου σε θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο είναι αυξημένες, και δε μπορούν να καλυφθούν μόνο με διάχυση μέσω του πλακούντα. Η αρχέγονη καρδιά εμφανίζεται στο μέσο της τρίτης εβδομάδας της εμβρυϊκής ανάπτυξης ²⁶ (*Εικόνα 10* ²⁷).

Το καρδιαγγειακό σύστημα, κέντρο ελέγχου του οποίου είναι η καρδιά, είναι υπεύθυνο για την κυκλοφορία του αίματος σε όλα τα όργανα. Συγκεκριμένα, μέσω αυτής της κυκλοφορίας του αίματος, επιτυγχάνονται οι δύο βασικοί στόχοι του συστήματος αυτού. Ο ένας είναι η απελευθέρωση οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών σε όλα τα κύτταρα του ανθρωπίνου σώματος και ο άλλος είναι η απομάκρυνση των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού από τους ιστούς. Συγκεκριμένα, οι αρτηρίες μεταφέρουν το πλούσιο σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά αίμα από την καρδιά προς όλους τους ιστούς, ενώ οι φλέβες μεταφέρουν το φτωχό σε οξυγόνο αίμα από τους ιστούς πίσω στην καρδιά, και εν συνεχεία στους πνεύμονες, προκειμένου το αίμα να εμπλουτιστεί με οξυγόνο, και να διοχετευθεί εκ νέου στην καρδιά και από εκεί σε όλα τα κύτταρα.

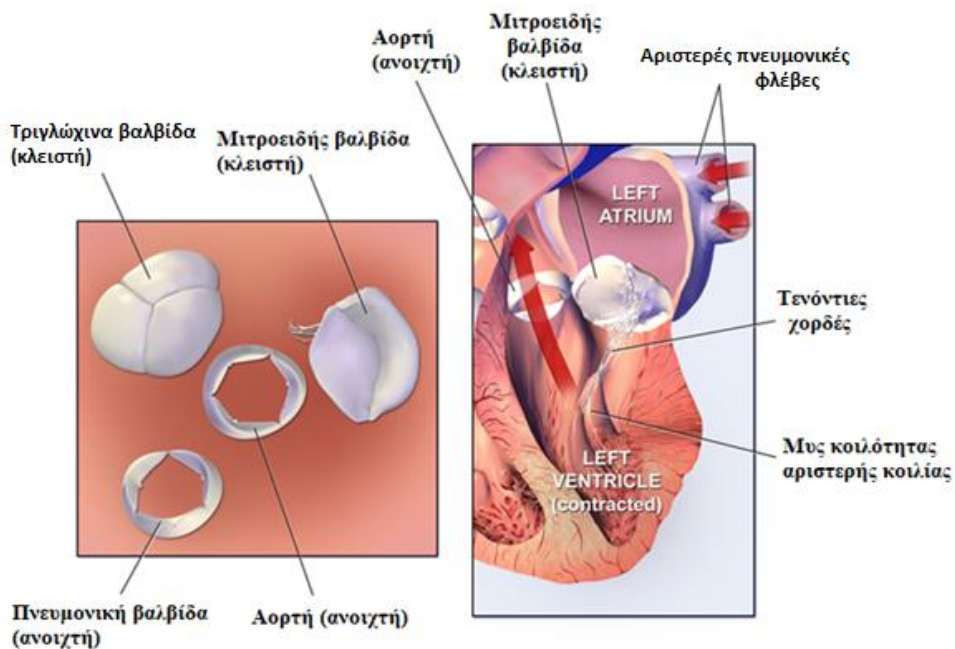
Η παραπάνω κυκλοφορία του αίματος πραγματοποιείται μέσω της μικρής ή πνευμονικής κυκλοφορίας και μέσω της μεγάλης ή συστηματικής κυκλοφορίας. Κατά την συστηματική κυκλοφορία, το οξυγονωμένο αίμα διοχετεύεται από την αριστερή κοιλία με ισχυρή συστολή μέσω της μεγάλης αρτηρίας ή αορτής, σε όλο το σώμα (*Εικόνα 11* ²⁸). Το αίμα από την αορτή, εισέρχεται σε μικρές και μεγαλύτερες αρτηρίες, και εν συνεχεία μέσω των τριχοειδών αγγείων φτάνει σε όλα τα σημεία του σώματος. Εκεί το αίμα εναποθέτει το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά, και συλλέγει το διοξείδιο του άνθρακα και τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού. Το φτωχό σε οξυγόνο πλέον αίμα, εισέρχεται στις φλέβες, μέσω των οποίων επιστρέφει στην καρδιά.

Συγκεκριμένα επιστρέφει στο δεξιό κόλπο, και από εκεί προωθείται στη δεξιά κοιλία. Κατά την πνευμονική κυκλοφορία, σε κάθε σύσπαση της καρδιάς, αίμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο εισέρχεται από τη δεξιά κοιλία, στην πνευμονική αρτηρία και εν συνεχεία στους πνεύμονες. Μέσα στους πνεύμονες, η πνευμονική αρτηρία διακλαδίζεται σε όλο και μικρότερες αρτηρίες και τριχοειδή αγγεία. Τα τριχοειδή αγγεία σχηματίζουν ένα λεπτό δίκτυο γύρω από τα πνευμονικά κυστίδια. Σε εκείνο το σημείο, το διοξείδιο του άνθρακα απελευθερώνεται από το αίμα στους πνεύμονες, και το οξυγόνο εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος. Κατά την εκπνοή,

ουσιαστικά, το διοξείδιο του άνθρακα απελευθερώνεται στην ατμόσφαιρα. Κατόπιν το οξυγονωμένο αίμα, μέσω των πνευμονικών φλεβών, πηγαίνει στον αριστερό κόλπο, ο οποίος το διοχετεύει στην αριστερή κοιλία. Στον επόμενο χτύπο της καρδιάς, ξεκινάει ο επόμενος κύκλος ροής του αίματος μέσω της μεγάλης και μικρής κυκλοφορίας²⁹⁻³³ (Εικόνες 12³⁴, 13²⁸).

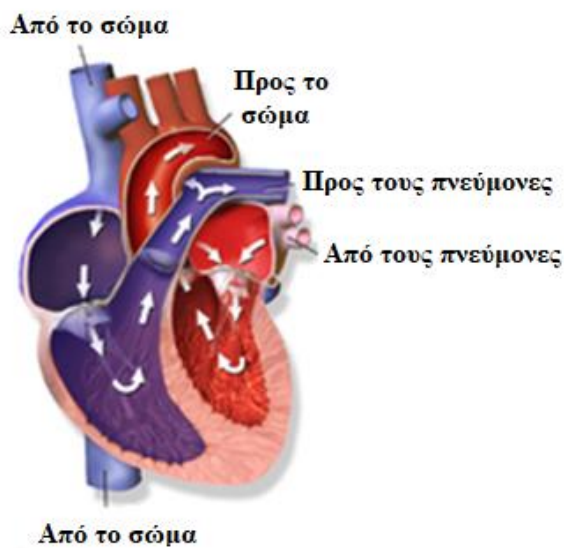


Εικόνα 10: Η καρδιά είναι το πρώτο όργανο που σχηματίζεται κατά την οργανογένεση. **A.** Τη μέρα 7,5 της εμβρυογένεσης αρχίζει ο σχηματισμός της αρχέγονης καρδιάς. **B.** Τη μέρα 8,5 αρχίζει η ανάπτυξη του καρδιακού σωλήνα από τα καρδιακά ημισεληνοειδή κύτταρα. **Γ.** Τη μέρα 9,5 σχηματίζονται οι αρχέγονες κοιλίες και οι αρχέγονοι κόλποι. **Δ.** Τη μέρα 10,5 σχηματίζονται οι καρδιακοί θάλαμοι από τους αρχέγονους θαλάμους. **E.** (i) Τη μέρα 14,5 ελαττωματική ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος οδηγεί στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας στο έμβryo, και τελικά οδηγεί σε θάνατο λόγω καρδιακής ανακοπής. (ii) Τη μέρα 14,5 παρατηρείται ο σχηματισμός της καρδιάς²⁷.

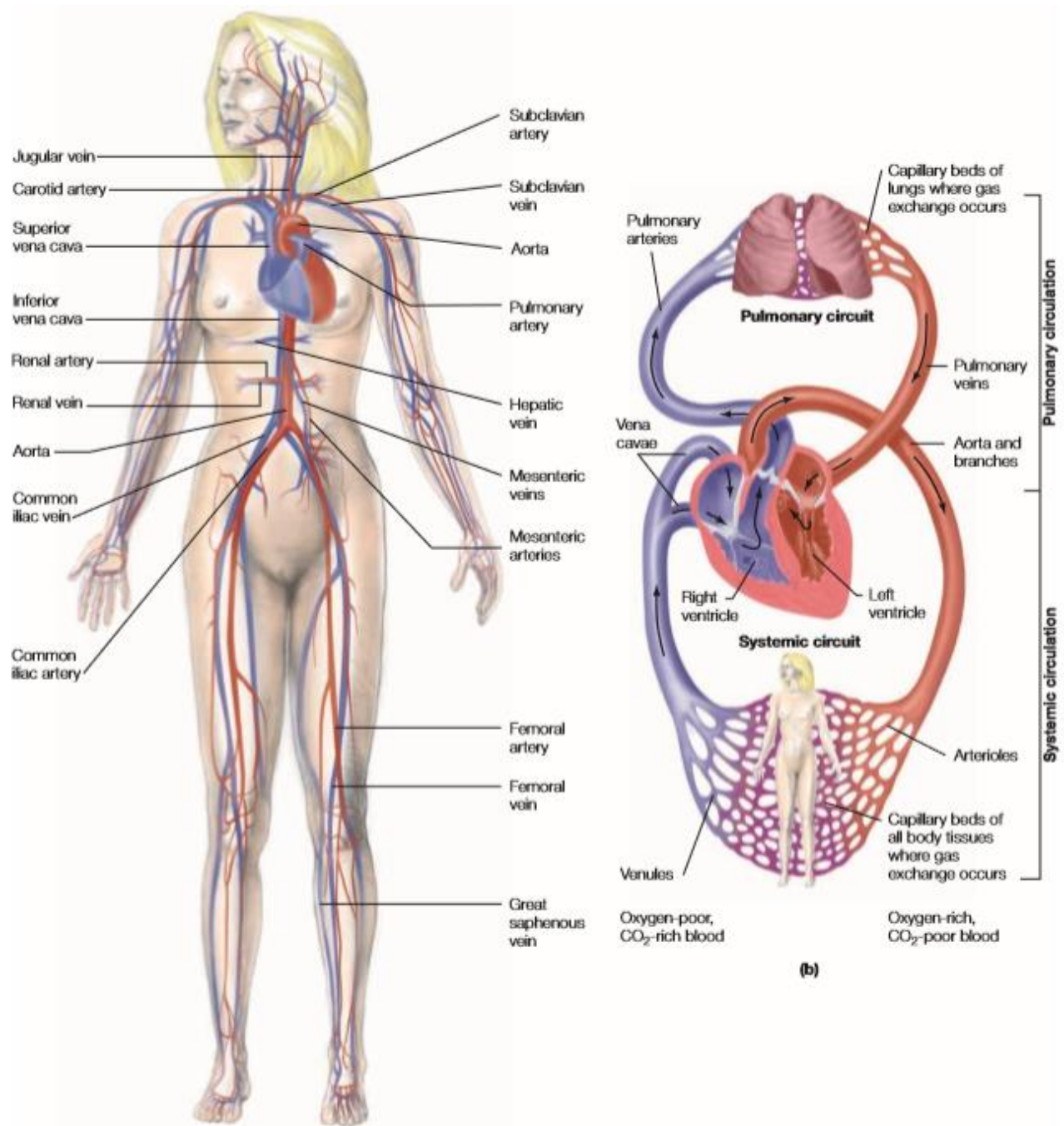


Βαλβίδες της καρδιάς (συστολή αριστερής κοιλίας)

***Εικόνα 11:** Κατά τη συστηματική κυκλοφορία, το οξυγονωμένο αίμα διοχετεύεται από την αριστερή κοιλία με ισχυρή συστολή μέσω της μεγάλης αρτηρίας ή αορτής, σε όλο το σώμα. Εκείνη τη χρονική στιγμή, η αορτή και η πνευμονική βαλβίδα είναι ανοιχτές, ενώ η μιτροειδής και η τριγλώχινα βαλβίδα κλειστές²⁸.*



***Εικόνα 12:** Η κυκλοφορία του αίματος μέσα στην καρδιά²⁸.*



Εικόνα 13: Αριστερά - Το κυκλοφορικό σύστημα αποτελείται από ένα πλήθος αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από και προς την καρδιά. Δεξιά - Το κυκλοφορικό σύστημα αποτελείται από την πνευμονική κυκλοφορία, κατά την οποία το αίμα μεταφέρεται από και προς τους πνεύμονες, και τη συστηματική κυκλοφορία, κατά την οποία το αίμα μεταφέρεται από και προς το υπόλοιπο σώμα ³⁴.

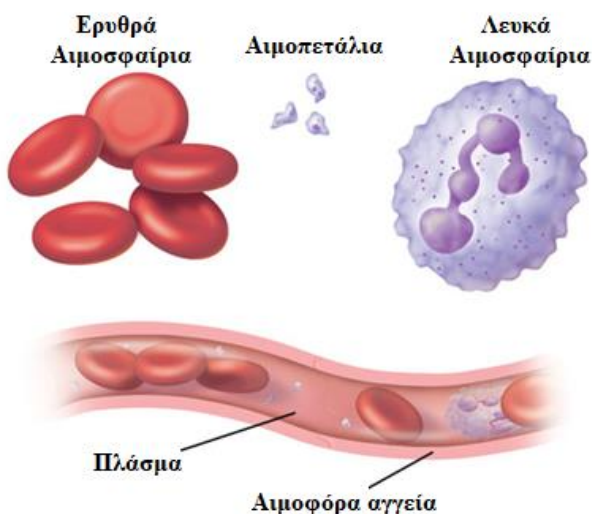
1.3 ΤΜΗΜΑΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελείται από το αίμα, τα αιμοφόρα αγγεία, την καρδιά και το λεμφικό σύστημα ³⁵.

1.3.1 Το αίμα

Το αίμα (*Εικόνα 14* ²⁸) είναι το υγρό που κυκλοφορεί διά μέσου της καρδιάς, των αρτηριών, των φλεβών και των τριχοειδών αγγείων στο ανθρώπινο σώμα. Η κυκλοφορία του αίματος επιτελεί λειτουργίες, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη διατήρηση του ανθρώπου στη ζωή. Είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών, ορμονών, βιταμινών και οξυγόνου στους ιστούς, καθώς και για την απομάκρυνση των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού και του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς. Επιπρόσθετα, αποτελεί έναν αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού, καθώς παρέχει προστασία έναντι μολύνσεων. Τέλος, το αίμα συνεισφέρει στη διατήρηση της ομοιόστασης, ρυθμίζοντας τη θερμοκρασία του σώματος, το pH, και την ωσμωτική πίεση.

Το αίμα είναι ένας εξειδικευμένος τύπος συνδετικού ιστού, ο οποίος αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων, που βρίσκονται ως εναιώρημα μέσα σε ένα υγρό που ονομάζεται πλάσμα. Συγκεκριμένα, αποτελείται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα, τα λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα, και τα αιμοπετάλια ή θρομβοκύτταρα. Όλα τα κύτταρα του αίματος (έμμορφα συστατικά αίματος) προέρχονται από ένα κοινό πρόγονο, τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, που βρίσκονται στο μυελό των οστών. Η διαδικασία, μέσω της οποίας τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα διαφοροποιούνται προς τα έμμορφα συστατικά του αίματος, ονομάζεται αιμοποίηση.



Εικόνα 14: Στην εικόνα από αριστερά προς δεξιά απεικονίζονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια πάνω. Κάτω απεικονίζεται ένα αγγείο ²⁸.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που είναι τα πιο πολυάριθμα κύτταρα σε κυκλοφορία, δε διαθέτουν πυρήνα και έχουν μορφή πεπλατυσμένου δίσκου. Είναι υπεύθυνα για το κόκκινο χρώμα του αίματος. Η διάρκεια ζωής τους είναι περίπου 120 ημέρες. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταφορά των αερίων. Αυτό οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση μιας πρωτεΐνης, της αιμογλοβίνης, στο εσωτερικό των ερυθροκυττάρων. Συγκεκριμένα, στους πνεύμονες η αιμογλοβίνη προσδένεται στο οξυγόνο σχηματίζοντας την οξυαιμοσφαιρίνη. Τα αγγεία που φέρουν την οξυαιμοσφαιρίνη ονομάζονται αρτηρίες, το αίμα αρτηριακό, και έχει έντονο κόκκινο χρώμα. Εν συνεχεία, μέσω των αρτηριών φτάνει στα λεπτά τριχοειδή αγγεία, που συνεχίζουν σε όλο το σώμα. Όταν αίμα κορεσμένο σε οξυγόνο φτάσει στα λεπτά τριχοειδή αγγεία, η οξυαιμοσφαιρίνη διασπάται σε οξυγόνο και αιμοσφαιρίνη. Με αυτό τον τρόπο, γίνεται η μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς. Αντίστροφα, η απόθεση διοξειδίου του άνθρακα στις πνευμονικές κυψελίδες, γίνεται μέσω της απόθεσης του διοξειδίου του άνθρακα στην αιμοσφαιρίνη. Η αιμοσφαιρίνη που φέρει το διοξείδιο του άνθρακα ονομάζεται καρβοξυ-αιμοσφαιρίνη, και το αίμα που την περιέχει, έχει πιο σκούρο χρώμα από το αρτηριακό, και ονομάζεται φλεβικό. Η καρβοξυ-αιμοσφαιρίνη διασπάται στους πνεύμονες, και το διοξείδιο του άνθρακα αποβάλλεται μέσω της εκπνοής. Οπότε επιτρέπεται η μεταφορά 40 έως 50 φορές περισσότερης ποσότητας οξυγόνου στους ιστούς από ό,τι θα μεταφερόταν μόνο μέσω του πλάσματος.

Τα λευκά αιμοσφαίρια διαθέτουν σχετικά μεγάλο, στρογγυλό πυρήνα, που περιβάλλεται από κυτταρόπλασμα. Έχουν διάρκεια ζωής περίπου 3 έως 4 ημέρες στο ανθρώπινο σώμα. Συνεισφέρουν στην προστασία του οργανισμού, καθώς συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού έναντι λοιμώξεων. Υπάρχουν πέντε κύριοι τύποι λευκών αιμοσφαιρίων: τα ουδετερόφιλα, που αποτελούν το 40-75%, τα ηωσινόφιλα, τα οποία αποτελούν το 5%, τα βασεόφιλα, τα οποία αποτελούν το 0,5%, τα λεμφοκύτταρα, που αποτελούν το 20-50%, και τα μονοκύτταρα, που αποτελούν το 2-10% των λευκοκυττάρων. Τα ουδετερόφιλα έχουν κεντρικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού έναντι βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων. Παρουσιάζουν αυξημένη κινητικότητα και ανταποκρίνονται άμεσα σε περιπτώσεις μικροβιακών εισβολών. Η διαμόρφωση του πυρήνα τους είναι πολύπλοκη, και έχουν μικρό μέγεθος. Τα ουδετερόφιλα είναι πλήρως διαφοροποιημένα κύτταρα, αδύνατον να διαφοροποιηθούν περαιτέρω. Τα ηωσινόφιλα είναι πολυμορφοπύρηνα (δίλοβος ή τρίλοβος πυρήνας) κοκκιοκύτταρα. Ελέγχουν μηχανισμούς που σχετίζονται με τις αλλεργίες και το άσθμα. Επίσης, είναι υπεύθυνα για την καταπολέμηση πολυκύτταρων παρασίτων και ορισμένων λοιμώξεων. Τα βασεόφιλα διαθέτουν δίλοβο ή τρίλοβο

πυρήνα, και μεγάλα κυτταροπλασματικά κοκκία. Στα κοκκία αυτά αποθηκεύονται ηπαρίνη (εμποδίζει τη γρήγορη πήξη του αίματος), ισταμίνη (αγγειοδιασταλτική ουσία, που προωθεί τη ροή του αίματος στους ιστούς), υπεροξειδάση, και διάφοροι χημειοτακτικοί παράγοντες. Εμφανίζονται σε συγκεκριμένα είδη φλεγμονωδών αντιδράσεων, ειδικά σε εκείνες που προκαλούν αλλεργικά συμπτώματα. Επίσης, εντοπίζονται σε υψηλό αριθμό σε λοιμώξεις από παράσιτα, όπως τα τσιμπούρια. Τα λεμφοκύτταρα είναι μικρού έως μεσαίου μεγέθους κύτταρα. Κάθε ένα έχει ένα μεγάλο, στρογγυλό πυρήνα, που περιβάλλεται από ένα λεπτό στρώμα κυτταροπλάσματος. Διακρίνονται από εξαιρετική κινητικότητα και παίζουν, επίσης, σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού. Ταξινομούνται σε Τ-Λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ανοσολογική απόκριση των κυττάρων, σε Β-Λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη χυμική ανοσοαπόκριση, κατά την οποία εκκρίνονται οι ανοσοσφαιρίνες και τα NK-κύτταρα ή αλλιώς τα κύτταρα φυσικοί φονείς, που είναι μεγάλα κοκκώδη λεμφοκύτταρα. Τα μονοκύτταρα τις δύο πρώτες ημέρες δημιουργίας τους από το μυελό των οστών, παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος σε μερικώς αδιαφοροποίητη κατάσταση. Εν συνεχεία, μεταναστεύουν σε γειτονικούς ιστούς, όπου ολοκληρώνεται η διαφοροποίησή τους. Συγκεκριμένα, όταν εισέρχονται στο συνδετικό ιστό διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, στο ήπαρ σε αστεροειδή κύτταρα Kupffer, στο νευρικό σύστημα σε μικρογλοία, και στα κόκκαλα σε οστεοκλάστες.

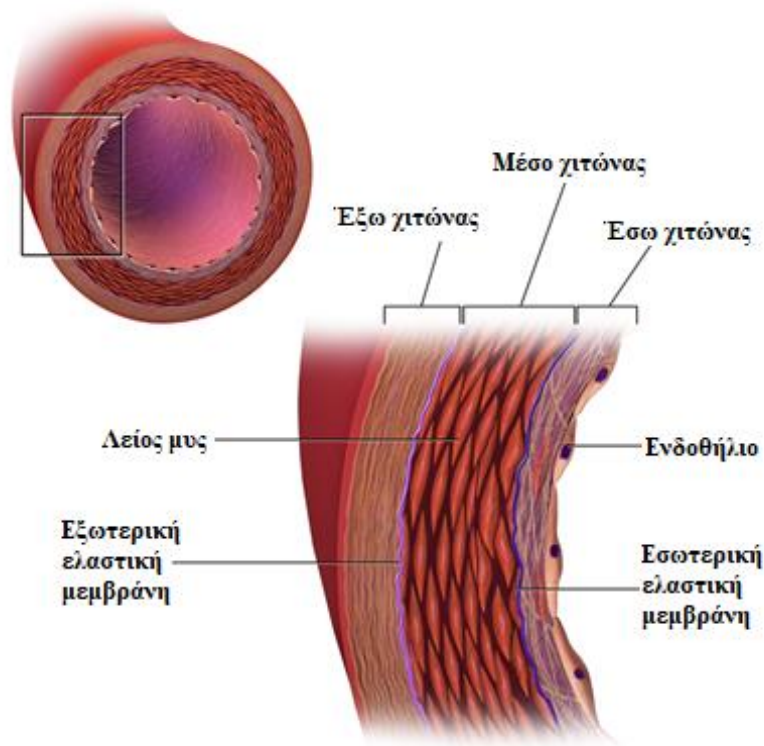
Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, μέσω της οποίας αποφεύγεται η ακατάσχετη αιμορραγία σε περίπτωση αγγειακής ρήξεως με το σχηματισμό θρόμβων. Είναι μικρά, φακοειδούς σχήματος θραύσματα κυττάρων με περίπλοκη και εξαιρετικά οργανωμένη δομή. Δε διαθέτουν πυρήνα, και περιβάλλονται από μία μεμβράνη, που περιέχει πλήθος μικροσωληνίσκων και μιτοχονδρίων. Ο αριθμός τους σε φυσιολογικές συνθήκες ποικίλει μεταξύ 200.000 και 400.000/μL.

Ο συνολικός όγκος αίματος σε έναν κανονικού βάρους άνθρωπο (70kg) είναι 5,5L. Από αυτόν τον όγκο, τα 3,0L είναι μόνο το πλάσμα. Περίπου το 90% του πλάσματος είναι νερό, το οποίο λειτουργεί ως διαλύτης των συστατικών του αίματος. Επίσης βοηθάει στην απορρόφηση και μεταφορά διαφόρων ουσιών, καθώς και στη μεταφορά θερμότητας. Το 7% του πλάσματος αποτελείται από πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων λευκωματίνης, σφαιρινών, και ινωδογόνων. Το υπόλοιπο ποσοστό πλάσματος αποτελείται από ηλεκτρολύτες, θρεπτικά συστατικά, αέρια (O₂, CO₂, NO₂), ένζυμα, ορμόνες και άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού ^{35,36}.

1.3.2 Τα αιμοφόρα αγγεία

Η κυκλοφορία του αίματος από την καρδιά προς όλους τους ιστούς γίνεται διαμέσου των αιμοφόρων αγγείων. Η ροή του αίματος λαμβάνει χώρα μόνο προς μία συγκεκριμένη κατεύθυνση, και όχι προς την αντίθετη. Προκειμένου το αίμα να διοχετευτεί σε όλα τα κύτταρα του σώματος, ακόμα και στα πιο απομακρυσμένα, τα μεγαλύτερα αιμοφόρα αγγεία διακλαδίζονται σε ακόμα μικρότερα. Έτσι, δημιουργείται ένα εκτεταμένο σύστημα αγγείων, που καλύπτει σχεδόν όλη την επιφάνεια του ανθρωπίνου σώματος. Το δίκτυο αυτό μπορεί να παρομοιαστεί με ένα μεγάλο δέντρο, του οποίου τα κλαδιά διακλαδίζονται σε όλο και μικρότερα. Υπάρχουν τρεις τύποι αιμοφόρων αγγείων: οι αρτηρίες, οι φλέβες και τα τριχοειδή αγγεία.

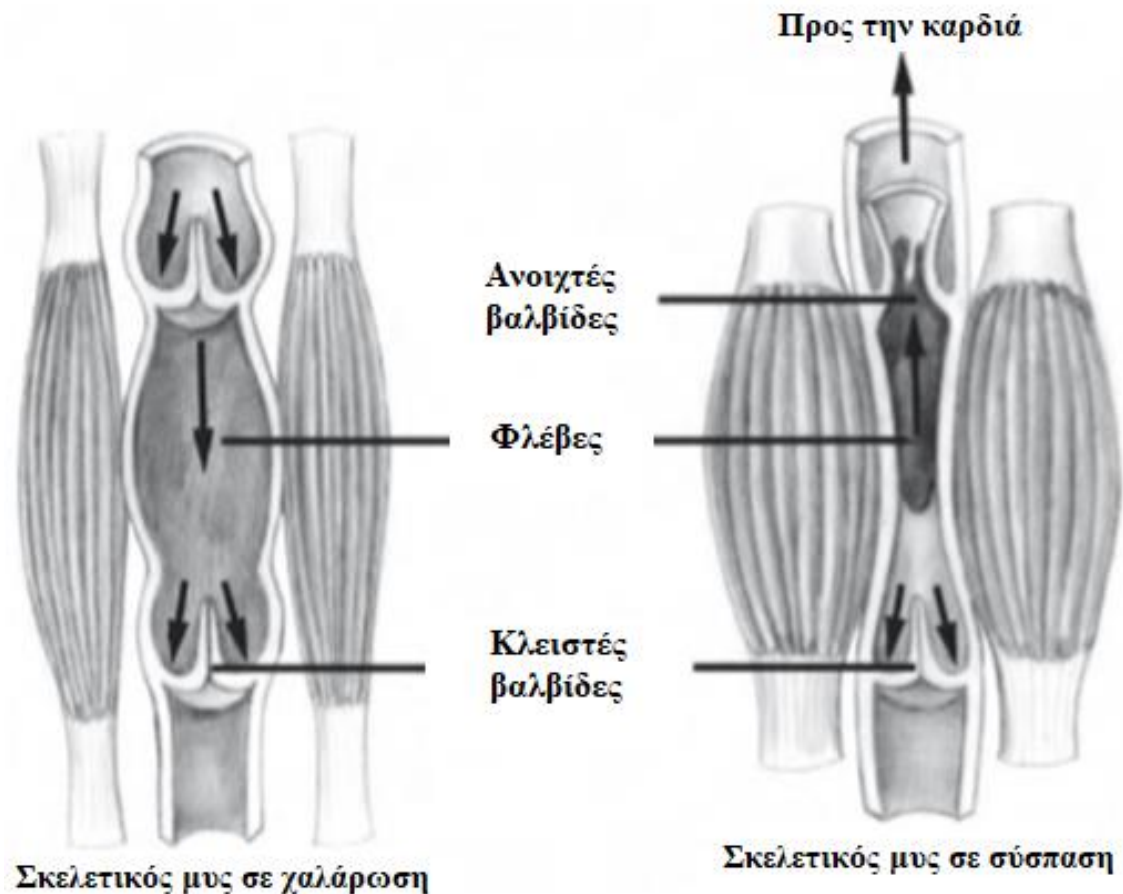
Οι αρτηρίες μεταφέρουν αίμα από την καρδιά προς τους ιστούς. Δε διαθέτουν άλλες βαλβίδες πέραν της αορτικής και της πνευμονικής. Τα τοιχώματα των αρτηριών (*Εικόνα 15²⁸*), μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις χιτώνες, τον έσω, το μέσο και τον έξω. Ο έσω χιτώνας αποτελείται από απλό πλακώδες επιθήλιο περιβαλλόμενο από μια μεμβράνη συνδετικού ιστού και ελαστικές ίνες. Περιβάλλει τον αυλό του αγγείου, την περιοχή δηλαδή στην οποία ρέει το αίμα. Ο μέσος χιτώνας, που είναι συνήθως η πιο παχιά στιβάδα, αποτελείται κυρίως από κυκλικώς διατεταγμένα λεία μυϊκά κύτταρα και ινοελαστικό συνδετικό ιστό. Χωρίζεται από τον έσω χιτώνα με το έσω ελαστικό πέταλο. Στα σημεία που τα λεία μυϊκά κύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους, σχηματίζονται οι χασματικές συνδέσεις. Μέσω των χασματικών συνδέσεων εξαπλώνονται τα ερεθίσματα που δέχονται αυτά τα κύτταρα σαν κύμα. Ο χιτώνας αυτός, εκτός από το γεγονός ότι παρέχει στήριξη στο αγγείο, έχει επίσης την ικανότητα να μεταβάλλει τη διάμετρο αυτού, ρυθμίζοντας με αυτό τον τρόπο, τη ροή του αίματος και την αρτηριακή πίεση. Η ικανότητα αυτού του χιτώνα να μεταβάλλει τη διάμετρο του αγγείου, βασίζεται στο ελαστικό στοιχείο αυτού του ιστού. Ο έξω χιτώνας, ο οποίος συνδέει το αγγείο με τον περιβάλλοντα ιστό, αποτελείται από ινοελαστικό συνδετικό ιστό και είναι πλούσιος σε κολλαγόνο. Παρέχει τη νεύρωση και τη στήριξη των αγγείων. Επίσης, περιέχει αγγεία των αγγείων, δηλαδή μικρά αιμοφόρα αγγεία, που τροφοδοτούν με αίμα τον έξω και το μέσο χιτώνα αυτών των αγγείων.



Εικόνα 15: Τα τοιχώματα των αρτηριών αποτελούνται από τον έσω, το μέσο και τον έξω χιτώνα ²⁸.

Υπάρχουν οι μεγάλες, οι μεσαίες, και οι μικρές αρτηρίες. Οι μεγάλες αρτηρίες διακλαδίζονται στις μεσαίες αρτηρίες, οι οποίες με τη σειρά τους διακλαδίζονται στις μικρές αρτηρίες. Οι μεγάλες αρτηρίες, ονομάζονται και ελαστικές αρτηρίες, λόγω της αφθονίας ελαστικών ινών στα τοιχώματά τους. Οι ίνες αυτές προσφέρουν την ικανότητα διάτασης των αγγείων, και διατηρούν σταθερή την πίεση του αίματος κατά την κοιλιακή διαστολή. Τα αγγεία αυτά είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά του αίματος από τις κοιλίες στις μεσαίες αρτηρίες. Στις αρτηρίες αυτού του τύπου περιλαμβάνονται η αορτή, οι κοινές καρωτίδες και οι υποκλείδιες αρτηρίες. Η διάμετρος των μεγάλων αρτηριών είναι μεγαλύτερη από 10mm. Οι μεσαίες αρτηρίες καλούνται, επίσης, και μυϊκές αρτηρίες, διότι ο μέσος χιτώνας τους αποτελείται κατ' εξοχήν από πολλά στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτές οι αρτηρίες διανέμουν το αίμα στις μικρές αρτηρίες στα διάφορα μέρη του σώματος. Η ταχύτητα ροής του αίματος ρυθμίζεται μέσω αγγειοσυστολής και αγγειοδιαστολής. Η διάμετρός τους είναι μεταξύ 0,5 και 10mm. Οι μικρές αρτηρίες ονομάζονται και αρτηρίδια. Διανέμουν το αίμα στα δίκτυα των τριχοειδών αγγείων. Είναι πολύ ευαίσθητα σε αγγειοδραστικά ερεθίσματα (αγγειοτασίνη II) και αποτελούν τους πρώτους ρυθμιστές της συστηματικής πίεσης του αίματος. Η διάμετρός τους είναι μεταξύ 30 και 500μm.

Οι φλέβες μεταφέρουν αίμα από την περιφέρεια πίσω στην καρδιά. Ακόμα και σε περιπτώσεις που το άτομο είναι όρθιο, το αίμα κινείται κατά μήκος των φλεβών προς αντίθετη κατεύθυνση από αυτή που υπαγορεύει η βαρύτητα. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτή η κατεύθυνση της ροής του αίματος, οι φλέβες -εν αντιθέσει με τις αρτηρίες- διαθέτουν βαλβίδες (*Εικόνα 16*³⁷). Έχουν μεγαλύτερη χωρητικότητα σε αίμα από τις αρτηρίες, και συγκεκριμένα έχουν τη δυνατότητα να φιλοξενήσουν 24 φορές περισσότερη ποσότητα αίματος. Οι φλέβες είναι περισσότερες σε αριθμό από τις αρτηρίες, και δεν εμφανίζουν σφυγμό. Σε γενικές γραμμές, έχουν πολύ λιγότερο μυϊκό και ελαστικό ιστό.



***Εικόνα 16:** Στην αριστερή απεικόνιση μιας φλέβας παρατηρούμε έναν χαλαρωμένο σκελετικό μυ, όπου η κάτω βαλβίδα, όσο και η πάνω βαλβίδα είναι κλειστές. Ενώ στη δεξιά απεικόνιση παρατηρούμε μία φλέβα σε μυ που βρίσκεται υπό σύσπαση, όπου η πάνω βαλβίδα είναι ανοιχτή, και η κάτω βαλβίδα είναι κλειστή. Μέσω λοιπόν του συστήματος των βαλβίδων, το αίμα κατά μήκος των φλεβών εξαναγκάζεται να κατευθυνθεί προς την καρδιά, έστω και αν αντιτίθεται στους νόμους της βαρύτητας³⁷.*

Ομοίως με τις αρτηρίες, οι φλέβες διακλαδίζονται σε μεγαλύτερα και μικρότερα αγγεία μέχρι τα τριχοειδή. Υπάρχουν τέσσερα είδη φλεβών: οι μεγάλες, οι μεσαίες και οι μικρές φλέβες, και τα φλεβίδια. Τα φλεβίδια έχουν λεπτά πορώδη τοιχώματα, μέσω των οποίων τα μακροφάγα μπορούν να μεταναστεύουν σε περιοχές, όπου υπάρχει φλεγμονή. Επίσης, αποτελούν το πρώτο σημείο, όπου το πλούσιο σε διοξείδιο του άνθρακα αίμα περνάει στο φλεβικό σύστημα για να καταλήξει εν τέλει στους πνεύμονες, όπου θα οξυγονωθεί πάλι. Η διάμετρός τους είναι μεταξύ 10 και 100μm. Οι μικρές φλέβες έχουν μικρό αριθμό βαλβίδων. Μεταφέρουν το αίμα από τα φλεβίδια στις μεσαίες φλέβες. Τα τοιχώματά τους είναι ελαφρώς παχύτερα από αυτά των φλεβιδίων. Η διάμετρός τους είναι μεταξύ 0,1 και 1mm. Οι μεσαίες φλέβες ποικίλουν σε μέγεθος και δομή αναλόγως της θέσης τους. Διαθέτουν μεγαλύτερο αριθμό βαλβίδων, που αποτρέπει τη ροή του αίματος αντίθετα από την επιθυμητή κατεύθυνση. Η διάμετρός τους είναι μεταξύ 1 και 10mm. Οι μεγάλες φλέβες διαθέτουν τοιχώματα μεγαλύτερου πάχους. Η λειτουργία τους περιλαμβάνει τη μεταφορά του αίματος από το φλεβικό σύστημα στην καρδιά. Η διάμετρός τους είναι μεγαλύτερη από 10mm.

Οι φλέβες μπορούν επίσης, να ταξινομηθούν βάσει της τοποθεσίας και της λειτουργίας τους. Οι φλέβες που βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια του σώματος και ρυθμίζουν τη θερμοκρασία του σώματος, συνιστούν το επιπολής ή επιφανειακό φλεβικό σύστημα. Οι φλέβες, που ανιχνεύονται κάτω από τους μυς και η κύρια λειτουργία τους είναι η μεταφορά του αίματος από τους ιστούς προς την καρδιά, αποτελούν το εν τω βάθει ή εσωτερικό φλεβικό σύστημα. Μια τρίτη κατηγορία φλεβών είναι οι διατιτρώσεις, οι οποίες συνδέουν το εξωτερικό με το εσωτερικό φλεβικό σύστημα. Τέλος, κατά την εγκυμοσύνη σχηματίζεται ο φλεβώδης πόρος, μία εμβρυϊκή δομή που σχετίζεται με την επιστροφή του φλεβικού αίματος από τον πλακούντα.

Γνωρίζουμε ότι οι αρτηρίες διακλαδίζονται σε όλο και μικρότερου μεγέθους αρτηρίες για να μπορέσουν να μεταφέρουν το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά, ακόμα και στα πιο απομακρυσμένα κύτταρα του σώματος. Αυτό σημαίνει ότι κάποια στιγμή, η διάμετρός τους γίνεται μικροσκοπική. Σε αυτό το σημείο συντελείται η ανταλλαγή συστατικών μεταξύ του αίματος και των κυττάρων. Τα μικροσκοπικά αυτά αγγεία, καλούνται τριχοειδή αγγεία, και η διάμετρός τους είναι περίπου 7μm, δηλαδή όσο περίπου είναι και αυτή ενός ερυθρού αιμοσφαιρίου. Τα τριχοειδή αυτά, εν συνεχεία, συμβάλλουν σε μικρές φλέβες, οι οποίες σιγά σιγά ενώνονται η μία με την άλλη σε όλο και μεγαλύτερες φλέβες, επαναφέροντας το αίμα πίσω στην καρδιά. Σχηματίζουν δηλαδή ένα εκτεταμένο δίκτυο, που μπορεί να τροφοδοτήσει σχεδόν κάθε κύτταρο του οργανισμού, και

συνδέουν τα αρτηρίδια με τα φλεβίδια. Είναι τα πολυπληθέστερα αιμοφόρα αγγεία, και δε διαθέτουν βαλβίδες.

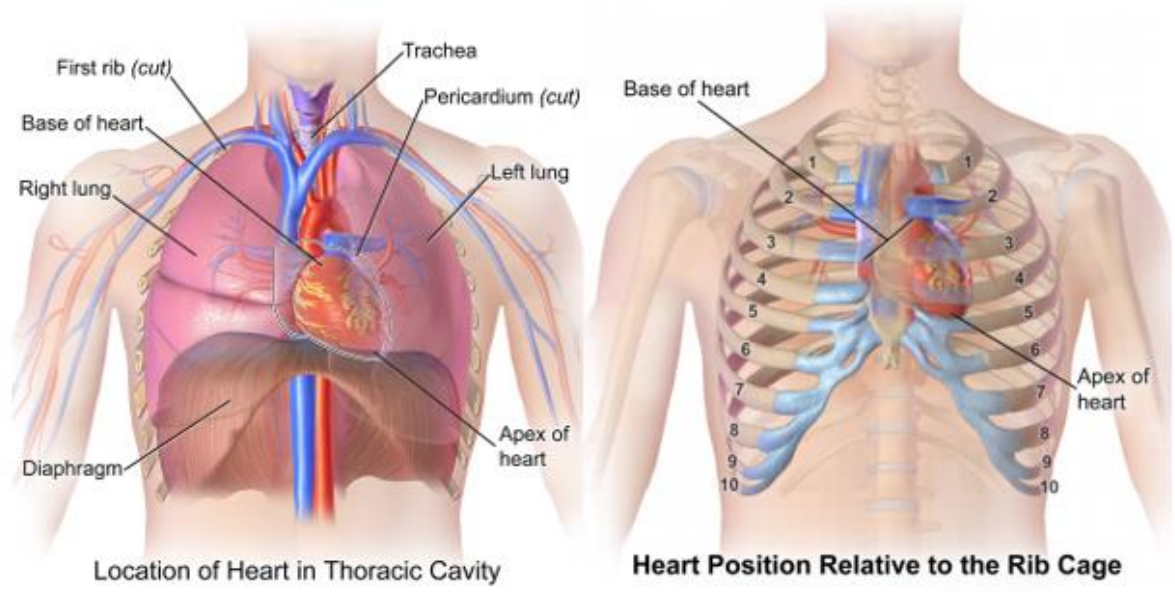
Τα τριχοειδή αγγεία, όπως και τα φλεβίδια, έχουν πολύ λεπτά τοιχώματα. Το τοίχωμά τους συνίσταται από ένα μονόστιβο στρώμα επιθηλιακών κυττάρων, το ενδοθήλιο. Οπότε επιτρέπεται μέσω των τοιχωμάτων τους, η ανταλλαγή ουσιών μεταξύ ιστών και αίματος, καθώς επίσης και η ανταλλαγή, μέσω παθητικής διάχυσης, του οξυγόνου με το διοξείδιο του άνθρακα. Επίσης, τα τοιχώματά τους επιτρέπουν τη διέλευση των λευκοκυττάρων προκειμένου να ενισχύσουν την άμυνα του οργανισμού, όταν αυτό είναι απαραίτητο ^{35, 36}.

1.3.3 Η καρδιά

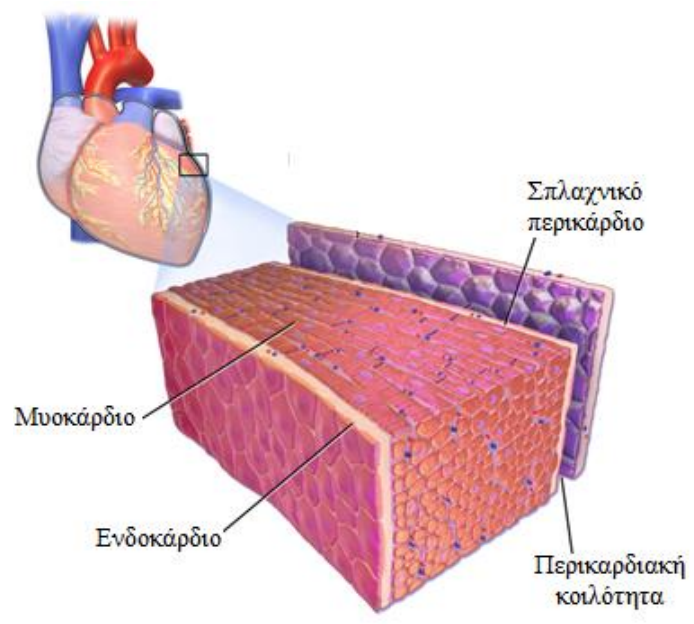
Η καρδιά είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο, με σχήμα ανεστραμμένης τρίγωνης πυραμίδας, όπου η κορυφή στρέφεται προς τα κάτω, πρόσω και αριστερά ^{38, 39}. Βρίσκεται στο μέσο μεσοπνευμόνιο χώρο ³⁹, δηλαδή μέσα στην κοιλότητα του θώρακα, ανάμεσα στο δεξιό και αριστερό πνεύμονα, ακριβώς πίσω και αριστερά από το στέρνο ^{40, 41}. Η θέση αυτή της καρδιάς, δηλαδή το γεγονός ότι βρίσκεται μέσα στο θωρακικό κλωβό, είναι σημαντική, καθώς προστατεύεται από τυχόν εξωτερικές κακώσεις ⁴² (*Εικόνα 17* ²⁸).

Οι διαστάσεις, το βάρος και η φορά της φυσιολογικής καρδιάς εξαρτώνται από το ύψος, τη σωματική διάπλαση, την ηλικία, το φύλο, το επικαρδιακό λίπος και τις αναπνευστικές κινήσεις ^{38, 39}. Για παράδειγμα, κατά την εισπνοή, καθώς και σε ψηλά και λεπτά άτομα, η καρδιά έχει πιο κάθετη φορά. Ενώ αντίθετα κατά την εκπνοή, και σε άτομα με μεγαλύτερο βάρος, έχει πιο οριζόντια θέση ³⁸.

Το τοίχωμα της καρδιάς αποτελείται από τρεις στιβάδες: το επικάρδιο, το μυοκάρδιο και το ενδοκάρδιο (*Εικόνα 18* ²⁸). Το επικάρδιο καλύπτεται από μεσοθηλιακά κύτταρα, που σχηματίζουν μια λεπτή, λεία εξωτερική επιφάνεια. Το μυοκάρδιο, αποτελεί τη μεσαία στιβάδα, που σχηματίζει την κύρια μάζα του καρδιακού τοιχώματος και αποτελείται από εξειδικευμένο μυ, τον καρδιακό μυ. Ο καρδιακός μυς προσδίδει τα χαρακτηριστικά αντλίας στην καρδιά. Το ενδοκάρδιο αποτελεί μια πολύ λεπτή, εσωτερική λεία επένδυση, που καλύπτεται με ενδοθηλιακά κύτταρα και βρίσκεται σε άμεση επαφή με το αίμα που κυκλοφορεί στο εσωτερικό της καρδιάς ⁴³.

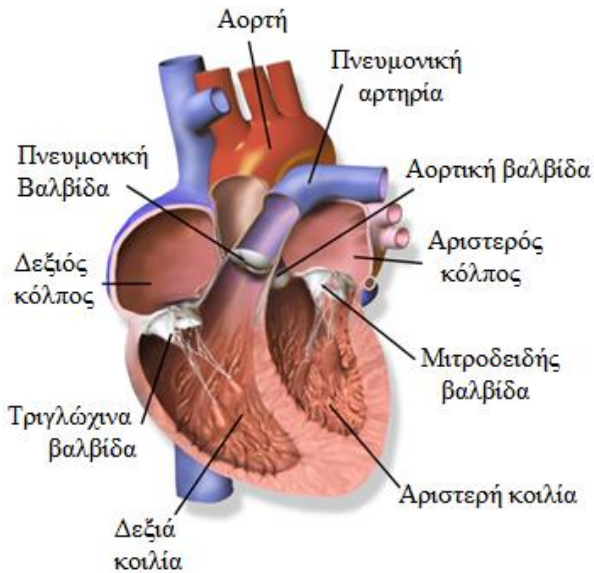


Εικόνα 17: Η θέση της καρδιάς²⁸.



Εικόνα 18: Τα τοιχώματα της καρδιάς²⁸.

Εσωτερικά χωρίζεται στις ακόλουθες τέσσερις κοιλότητες: τη δεξιά κοιλία, το δεξιό κόλπο, την αριστερή κοιλία και τον αριστερό κόλπο. Οι κόλποι χωρίζονται μεταξύ τους από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, ενώ οι κοιλίες χωρίζονται από το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Ο δεξιός κόλπος επικοινωνεί μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας με τη δεξιά κοιλία, ενώ η επικοινωνία της αριστερής κοιλίας με τον αριστερό κόλπο γίνεται μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας ^{39, 40, 41} (*Εικόνα 19* ²⁸).



Εικόνα 19: Η ανατομία της καρδιάς ²⁸.

Ανατομία της καρδιάς

Η καρδιά, λοιπόν, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως ο μυς ή η φυσική αντλία, με της οποίας τη συστολή και διαστολή, το αίμα κυκλοφορεί στο σώμα. Για τη λειτουργία της καρδιάς απαιτείται τόσο μηχανικό, όσο και ηλεκτρικό έργο. Η παροχή οξυγονωμένου αίματος στους ιστούς συνιστά το μηχανικό έργο. Η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς οφείλεται σε ιοντικά ρεύματα, που μεταβάλλουν το δυναμικό της μεμβράνης και του κυτταροπλάσματος των μυοκαρδιακών κυττάρων. Οι ιοντικές αυτές μεταβολές ακολουθούμενες από την επαναφορά της ηλεκτρικής ισορροπίας, μεταφέρονται σε όλα τα κύτταρα του κοιλιακού και κοιλιακού μυοκαρδίου, προκαλώντας τη μηχανική τους δραστηριότητα.

Η αποτελεσματική λειτουργία της καρδιάς απαιτεί ακριβή συντονισμό κατά τη διάρκεια των μυοκαρδιακών συσπάσεων, στις οποίες συμμετέχουν εκατομμύρια κύτταρα. Ο συντονισμός αυτός επιτυγχάνεται μέσω της ηλεκτρομηχανικής σύζευξης. Κάθε ηλεκτρική εκπόλωση ακολουθείται από μηχανική συστολή. Ο συνδετικός κρίκος των δύο λειτουργιών είναι τα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}). Η αυξομείωση της συγκέντρωσης των ιόντων Ca^{2+} προκαλεί τη σύσπαση της καρδιάς ^{35, 44}.

Για να διατηρηθεί η αποτελεσματική λειτουργία της καρδιάς, απαιτούνται τα ακόλουθα: 1) η σύσπαση του κάθε μεμονωμένου καρδιομυοκυττάρου θα πρέπει να συμβαίνει ανά τακτά και συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα, και οι συσπάσεις όλων των καρδιομυοκυττάρων να γίνονται συγχρονισμένα (να μην εμφανίζονται αρρυθμίες), 2) οι βαλβίδες θα πρέπει να ανοίγουν πλήρως, και να μην παρουσιάζεται κάποια στένωση σε αυτές, 3) οι βαλβίδες δε θα πρέπει να έχουν υποστεί κάποια διάτρηση, 4) οι κοιλιακές συσπάσεις θα πρέπει να είναι ισχυρές, και 5) οι κοιλίες θα πρέπει να γεμίζουν επαρκώς κατά τη διάρκεια της διαστολής³⁵.

1.3.4 Το λεμφικό σύστημα

Το λεμφικό σύστημα λειτουργεί παράλληλα με το φλεβικό σύστημα, και καλύπτει ομοίως όλο το σώμα σαν ένα δίκτυο. Το λεμφικό σύστημα είναι πολύ σημαντικό, καθώς συσσωρεύει, μεταφέρει και φιλτράρει τις ουσίες (πρωτεΐνες, άχρηστα στοιχεία ή μεταβολικά προϊόντα) που εκλύονται στο μεσοκυττάριο υγρό. Αντιπροσωπεύει ένα βοηθητικό μονοπάτι μέσω του οποίου μεγάλα μόρια, όπως πρωτεΐνες και λιπαρά οξέα με μακρά ανθρακική αλυσίδα, μπορούν να επανεισαχθούν στη γενική κυκλοφορία του αίματος, και συνεπώς να μη συσσωρεύονται στον ενδιάμεσο χώρο. Επίσης, συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού με την καταστροφή παθογόνων μικροοργανισμών και καρκινικών κυττάρων. Εάν υπάρξει συσσώρευση αυτών των ουσιών στον ενδιάμεσο χώρο, τότε παρατηρείται η εμφάνιση οιδήματος στο συγκεκριμένο σημείο. Τέλος, μεταφέρει τα λιπαρά συστατικά, υπό μορφή χυλομικρών, από το πεπτικό σύστημα προς το κυκλοφορικό.

Εντός του λεμφικού συστήματος ρέει η λέμφος, η οποία είναι ένα λευκωματούχο σωματικό υγρό και μεταφέρει λιπαρές ουσίες και λευκοκύτταρα. Έχει, ουσιαστικά, την ίδια χημική σύσταση με το πλάσμα του αίματος, με μόνη διαφορά ότι έχει χαμηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες. Αυτό συμβαίνει, διότι τα θρεπτικά συστατικά και το οξυγόνο που μεταφέρει το αίμα, φτάνουν στον μεσοκυττάριο χώρο διαπερνώντας τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων με μια ποσότητα πλάσματος. Σε περίπτωση κάποιας εκδοράς, εμφανίζεται ως έκκριμα στην επιδερμίδα. Η λέμφος ρέει μόνο προς μία κατεύθυνση, από την περιφέρεια προς την καρδιά.

Σε αντίθεση με την κυκλοφορία του αίματος, που είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη λειτουργία της καρδιάς, το λεμφικό σύστημα δε διαθέτει παρόμοιο κινητήρα. Στην ουσία δεν απαιτεί κάποια κινητήρια δύναμη, καθώς οι λεμφικές οδοί δε σχηματίζουν ένα κλειστό κύκλωμα, αλλά είναι ένα ημι-ανοιχτό σύστημα αγγείων, τα οποία ξεκινούν από τον ενδιάμεσο ιστό. Η μεταφορά της λέμφου λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω της δραστηριότητας των λεμφαγγείων.

Το λεμφικό σύστημα αποτελείται από τους λεμφαδένες, τα λεμφικά τριχοειδή αγγεία, τα μικρά και τα μεγάλα λεμφαγγεία. Περιλαμβάνει επίσης το θύμο αδένα και τον σπλήνα.

Τα λεμφικά τριχοειδή αγγεία είναι μεμονωμένα ή σχηματίζουν δίκτυα και ευρίσκονται στους μεσοκυττάριους χώρους. Έχουν ειδική πορώδη διαμόρφωση, που επιτρέπει στο μεσοκυττάριο υγρό να εισέρχεται στο εσωτερικό τους, αλλά να μη μπορεί να εξέλθει. Έχουν πολύ λεπτά τοιχώματα, τα οποία αποτελούνται από ένα στρώμα ενδοθηλίου και ένα μικρό συνδετικό ιστό με λίγα κύτταρα λείου μυός. Πολλά λεμφικά τριχοειδή αγγεία σιγά σιγά στην πορεία συνενώνονται σχηματίζοντας τα μικρά λεμφαγγεία, τα οποία με τη σειρά τους συνενώνονται στα μεγάλα λεμφαγγεία. Τα μεγάλα λεμφαγγεία έχουν παχύτερα τοιχώματα, τα οποία αποτελούνται από συνδετικό ιστό και πολλαπλά στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων. Η συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων βοηθάει να μετακινηθεί η λέμφος προς την επιθυμητή κατεύθυνση. Τα μεγάλα λεμφικά αγγεία προσομοιάζουν δομικά τις φλέβες, με τη διαφορά ότι έχουν λεπτότερα τοιχώματα και περισσότερες βαλβίδες και, επίσης, κατά διαστήματα διέρχονται μέσα από λεμφαδένες. Το κεντρικό νευρικό σύστημα, ο μυελός των οστών και οι σκληροί ιστοί δε διαθέτουν λεμφικά αγγεία.

Τα λεμφαγγεία απορροφούν από τον ενδιάμεσο ιστό τη διαλυμένη σε νερό πρωτεΐνη, εμπλουτισμένη με λίπη, κυτταρικά απόβλητα, άχρηστα στοιχεία και βακτηρίδια. Εν συνεχεία η λέμφος, αφού έχει διέλθει από κάποιον λεμφαδένα ή λεμφογάγγλιο, μεταφέρεται πίσω στο φλεβικό σύστημα στη βάση του τραχήλου (λαιμού) μέσω δύο μεγάλων λεμφαγγείων, που ονομάζονται μείζων και ελάσσων θωρακικός πόρος. Το λεμφικό υγρό, εν τέλη, διοχετεύεται στην άνω κοίλη φλέβα.

Περίπου 2,5L λεμφικού υγρού εισέρχονται ημερησίως στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό σημαίνει ότι διηθούνται τουλάχιστον 2,5L λεμφικού υγρού ημερησίως στους λεμφαδένες. Συγκρίνοντας με την ποσότητα αίματος που κυκλοφορεί ημερησίως στα αιμοφόρα αγγεία, που είναι περίπου 7000L, η ποσότητα των 2,5L φαίνεται αμελητέα. Αν όμως δεν πραγματοποιούνταν αυτή η απόφραξη, τότε θα προκαλούταν σοβαρό οίδημα. Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι η λεμφική κυκλοφορία διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών σε χαμηλά επίπεδα, και στην απομάκρυνση της περίσσειας νερού και άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού από τους ιστούς όλου του σώματος.

Οι λεμφαδένες ή λεμφογάγγλια είναι δομές που αποτελούνται από εξειδικευμένη μορφή συνδετικού ιστού, το λεμφικό ιστό, και περιέχουν πολλά λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Περιέχουν επίσης T- και B-Λεμφοκύτταρα, τα οποία μπορούν να καταστρέψουν ξένες ουσίες με

μια ποικιλία ανοσοαποκρίσεων. Λειτουργούν ως φίλτρα της λέμφου, μία λειτουργία εξαιρετικά απαραίτητη σε περιπτώσεις λοίμωξης. Αυτό που συμβαίνει είναι ότι στους λεμφαδένες συκρατούνται τα αντιγόνα, με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα (B-Λεμφοκύτταρα, T-Λεμφοκύτταρα, μακροφάγα). Οι λεμφαδένες εντοπίζονται κατά μήκος των λεμφαγγείων, στις μασχάλες, τη βουβωνική χώρα, στον τράχηλο (λαιμό), στο θώρακα και στην κοιλιά.

Ο σπλήνας βρίσκεται στο άνω αριστερό μέρος της κοιλιακής κοιλότητας, ανάμεσα στο στομάχι και το διάφραγμα, και έχει ωοειδές σχήμα. Είναι το μεγαλύτερο εκ των οργάνων του λεμφικού συστήματος. Στους ενήλικες συνδέεται με δύο συνδέσμους στο στομάχι και στον αριστερό νεφρό. Διαθέτει μία πύλη, από την οποία μπαίνουν στο σπλήνα τα αιμοφόρα αγγεία. Περιβάλλεται από κάψα συνδετικού ιστού, και αποτελείται από λεμφικό ιστό και φαγοκύτταρα.

Ο σπλήνας είναι υπεύθυνος για μία σειρά λειτουργιών. Αποτελεί αιμοποιητικό όργανο κατά την εμβρυϊκή ζωή. Παίζει σημαντικό ρόλο στη μη ειδική και ειδική ανοσία του οργανισμού, καθώς συμμετέχει στον ανοσοποιητικό μηχανισμό με τη διαφοροποίηση λεμφοκυττάρων, τα οποία παράγουν αντισώματα. Λειτουργεί ως φίλτρο, καθώς το αίμα περνώντας από το σπλήνα απαλλάσσεται από βακτήρια, αντιγόνα, παθογόνους μικροοργανισμούς, γερασμένα ή παθολογικά ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια. Στους ενήλικες ο σπλήνας αποτελεί αποθήκη αίματος.

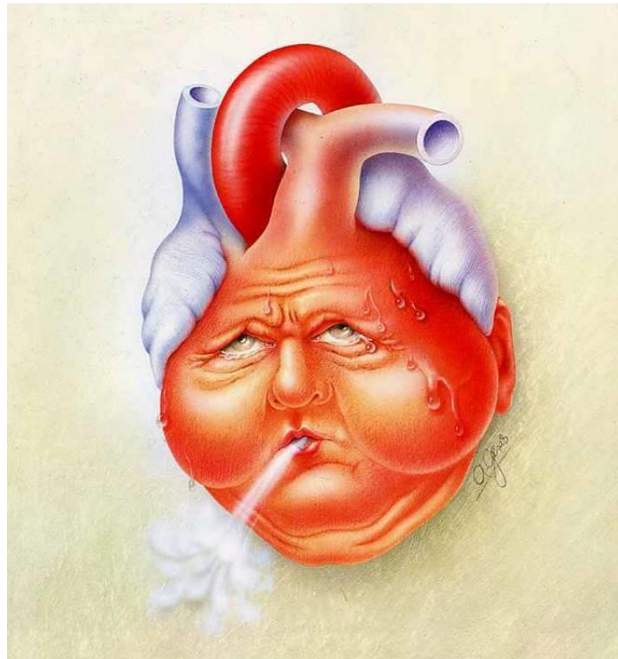
Ο θύμος αδένας βρίσκεται μπροστά από την καρδιά, πίσω από το στέρνο, κατά μήκος της τραχείας, στο άνω μέρος της θωρακικής κοιλότητας. Αποτελείται από δύο πανομοιότυπους λοβούς. Μπορεί να διαιρεθεί σε ένα κεντρικό μυελό και ένα περιφερειακό φλοιό, ο οποίος περιβάλλεται από μία εξωτερική κάψουλα. Είναι μεγαλύτερος και πιο ενεργός στα παιδιά, μειώνεται στους ενήλικες και τελικά εξαφανίζεται. Οι αρτηρίες που τροφοδοτούν το θύμο, προέρχονται από την εσωτερική θωρακική αρτηρία, και από την ανώτερη αρτηρία του θυρεοειδούς και κατώτερου θυρεοειδούς. Οι φλέβες καταλήγουν στην αριστερή βραγχιοκεφαλική φλέβα, και στις φλέβες του θυρεοειδούς.

Στο θύμο αδένα ωριμάζουν τα T-Λεμφοκύτταρα. Συγκεκριμένα, από αυτό τον αδένα εκκρίνεται η θυμοσίνη, μία ουσία η οποία συμβάλλει στην ωρίμανση των T-Λεμφοκυττάρων. Τα T-Λεμφοκύτταρα κατέχουν μείζονος σημασίας ρόλο στην εύρυθμη λειτουργία των αμυντικών μηχανισμών του ανθρώπου. Ειδικότερα, τα T-λεμφοκύτταρα διαθέτουν στην επιφάνειά τους, ειδικούς υποδοχείς, στους οποίους προσδένονται τα αντιγόνα, και εν συνεχεία οδηγούνται σε

καταστροφή στα μακροφάγα. Σε κάθε Τ-Λεμφοκύτταρο αντιστοιχεί διαφορετικό αντιγόνο, και για αυτό το λόγο χαρακτηρίζονται από ειδικότητα ^{35, 36, 44}.

Κεφάλαιο 2:

Καρδιακή Ανεπάρκεια



ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

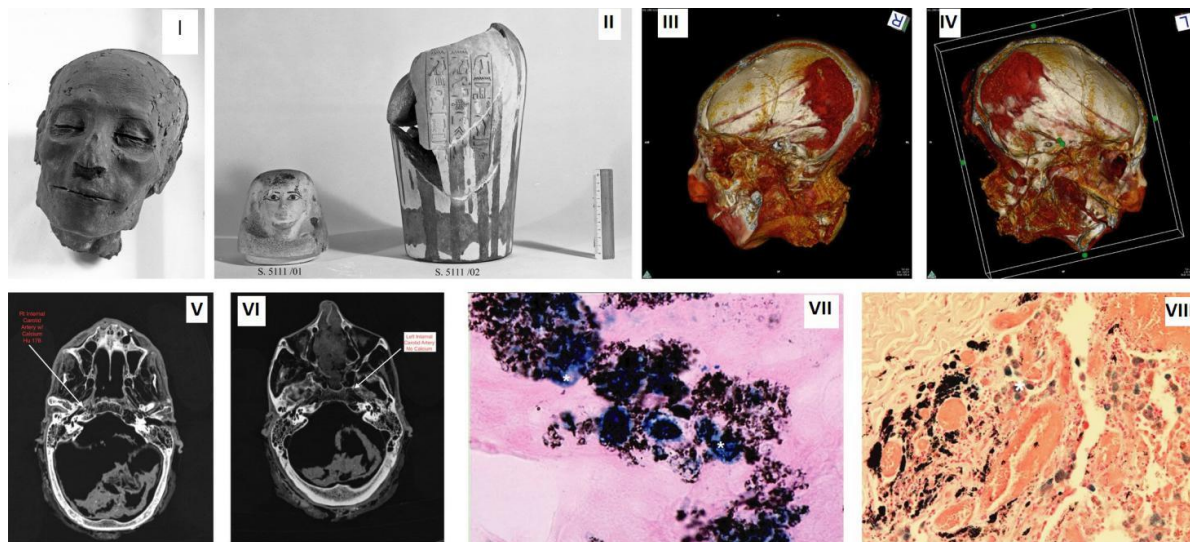
2.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Κάνοντας μία ανασκόπηση σε κείμενα από την αρχαιότητα, παρατηρείται ότι η καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι μία ασθένεια του σύγχρονου κόσμου. Αντιθέτως, υπάρχουν πολλαπλές αναφορές περί καρδιακής ανεπάρκειας, ήδη από την αρχαία Αίγυπτο, Ελλάδα, Κίνα και Ινδία. Μάλιστα σε γραπτά ρωμαϊκής προέλευσης, αναφέρεται ότι οι Ρωμαίοι χρησιμοποιούσαν ως θεραπεία το φυτό *foxglove* ⁴⁵.

Σε αιγυπτιακούς πάπυρους - και συγκεκριμένα στον πάπυρο *Ebers* (1500 π.Χ.), και στον πάπυρο *Edwan Smith* (1600 π.Χ.) - υπάρχουν πολυάριθμες περιγραφές της συγκεκριμένης ασθένειας, που σήμερα είναι γνωστή ως καρδιακή ανεπάρκεια. Αναλυτικότερα, περιγράφονται πολλά περιστατικά ανθρώπων, των οποίων η καρδιά είναι αδύναμη ή υπολειτουργεί. Επιπρόσθετα, αναφέρονται περιστατικά κατακράτησης υγρών ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς καρδιακής λειτουργίας ⁴⁶.

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, τα πρώτα ευρήματα σχετικά με περιστατικό καρδιακής ανεπάρκειας αφορούν καλοδιατηρημένα, λόγω της βαλσάμωσης, υπολείμματα σκελετού, που βρέθηκαν από τον Ιταλό Αιγυπτιολόγο Ernesto Sciaparelli. Βρέθηκαν το κεφάλι, και κάποια εκ των εσωτερικών οργάνων (*Εικόνα 20* ⁴⁷), τα οποία ανήκαν σε έναν αξιωματούχο, ονόματι Νέμπιρι, του Φαραώ Τουθμοσέ Γ' (1479-1424 π.Χ., 18^η δυναστεία). Κατά την εξέταση του σκελετού, και των οργάνων του, διαπιστώθηκε ότι ο θάνατος οφειλόταν σε καρδιακή ανεπάρκεια ⁴⁷.

Κατά την αρχαιότητα ο όρος που χρησιμοποιούταν, για την περιγραφή μιας σειράς καταστάσεων, στις οποίες συμπεριλαμβανόταν και η καρδιακή ανεπάρκεια, ήταν *ὑδρωψ*, από τη λέξη ὕδωρ που σημαίνει νερό. Η ονομασία προήλθε από το γεγονός, ότι ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της πάθησης, ήταν η έντονη αίσθηση δίψας. Οι πρώτες αναφορές, σε αυτό το σύμπτωμα της καρδιακής ανεπάρκειας, έγιναν κατά τα κλασσικά χρόνια από τον Ιπποκράτη (460-370 π.Χ.) και τον Κέλσο (25π.Χ.-50 μ.Χ.). Τον 5^ο αιώνα μ.Χ., ο Ρωμαίος ιατρός Caelius Aurelianus, επιβεβαίωσε για ακόμη μία φορά ότι η δίψα ήταν σύμπτωμα της παθολογικής κατάστασης ὑδρωψ.



Εικόνα 20: **I.** Το κρανίο του Νέμπιρι, **II.** Το ειδικό βάζο μέσα στο οποίο ήταν τοποθετημένα τα βαλσαμωμένα όργανα του Νέμπιρι, **III.** Αξονική τομογραφία της δεξιάς πλευράς του κρανίου, **IV.** Αξονική τομογραφία της αριστερής πλευράς του κρανίου, **V.** Αξονική τομογραφία με εστιακή αθηροσκλήρωση στην εσωτερική δεξιά καρωτίδα (βέλος), **VI.** Αξονική τομογραφία της αριστερής καρωτίδας χωρίς αθηροσκλήρωση (βέλος), **VII.** Μικρογραφία από μικροσκόπιο, όπου απεικονίζεται ένα τμήμα ιστού από τον πνεύμονα, όπου είναι εμφανής η ανθράκωση (έχει χρησιμοποιηθεί η χρωστική μπλε της Πρωσίας), **VIII.** Για σύγκριση παρατίθεται η μικρογραφία από μικροσκόπιο μιας σύγχρονης περίπτωσης ατόμου που πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια και εμφανίζει σημαντική ανθράκωση πνεύμονα ⁴⁷.

Αργότερα, το 17^ο αιώνα, ο Βρετανός ιατρός Robert Fludd (1574-1637 μ.Χ.) αναφέρθηκε σε ένα μοντέλο, το οποίο περιέγραφε την παθοφυσιολογία της κατάστασης ύδρωψ. Στο μοντέλο του (**Εικόνα 21** ⁴⁸) αναγνώρισε και αυτός τη δίψα ως ένα από τα σημάδια της κατάστασης ύδρωψ. Σύμφωνα με τον R. Fludd το κέντρο του σώματος είναι μονίμως ξηρό, λόγω μιας ακατάσχετης απώλειας εσωτερικών υγρών, η οποία προκαλεί το αίσθημα της δίψας. Αυτές οι θεωρίες παρέμειναν αναλλοίωτες στα χρόνια που ακολούθησαν ⁴⁸.

Από το 17^ο αιώνα και μετά, άρχισαν να γίνονται εκτενέστερες μελέτες πάνω στις παθήσεις της καρδιάς ⁴⁹. Η περιγραφή, μάλιστα, του κυκλοφορικού συστήματος, το 1628, από τον William Harvey, βοήθησε ιδιαίτερος στην καλύτερη κατανόηση των καρδιακών παθήσεων, και των αιμοδυναμικών διαταραχών στην περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας ^{45, 50}.

Ο Raymond Vieussens (1641-1715 μ.Χ.) μελέτησε τη δομή του αριστερού κόλπου της καρδιάς, της στεφανιαίας αρτηρίας και της ανατομίας και φυσιολογίας των βαλβίδων της καρδιάς.

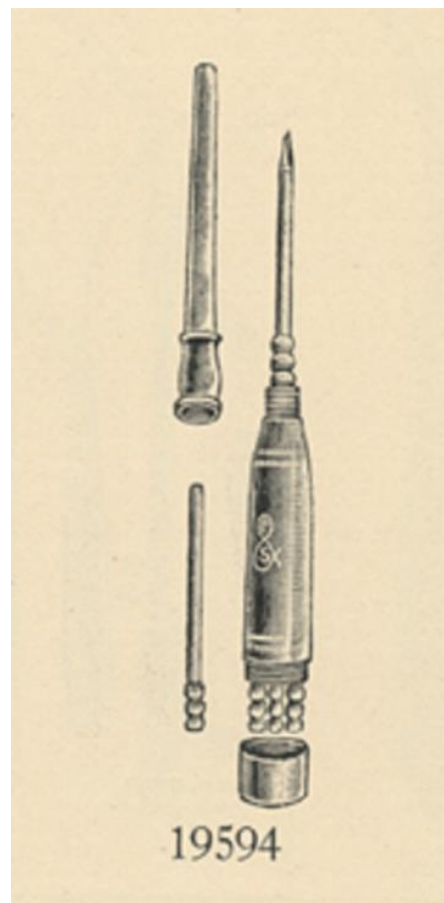
Την ίδια περίοδο, ο Giovanni Maria Lancisi (1654-1720 μ.Χ.) ταξινόμησε για πρώτη φορά τις καρδιακές παθήσεις, και μελέτησε εις βάθος τις ρίζες του καρδιακού ανευρύσματος⁴⁹.



Εικόνα 21: Το μοντέλο που περιέγραψε ο R. Fludd σχετικά με την παθοφυσιολογία της κατάστασης ύδρωψ⁴⁸.

Σημαντική πρόοδος στον τομέα της κατανόησης και θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας άρχισε να σημειώνεται κατά τον 19^ο αιώνα, και ιδιαίτερος μετά το θάνατο του Γάλλου συγγραφέα

Balzac (1799-1850). Ο θάνατος του Balzac, όπως φαίνεται από τις περιγραφές του φίλου του και συγγραφέα Victor Hugo - διότι νεκροψία δεν πραγματοποιήθηκε - προήλθε από γάγγραινα, η οποία οφειλόταν σε μόλυνση των πληγών, που δημιουργήθηκαν κατά την προσπάθεια ανακούφισης των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, έπασχε από έντονη δύσπνοια και τα πόδια του εμφάνιζαν σοβαρά οιδήματα. Μία μέρα, κατά λάθος, χτύπησε το πόδι του σε ένα ντουλάπι. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να δημιουργηθεί μία πληγή στο πόδι του, από την οποία άρχισε να τρέχει ένα υγρό. Καθώς το υγρό απομακρυνόταν από τα πόδια του, ένιωθε μία ανακούφιση από τους πόνους που τον ταλαιπωρούσαν. Οπότε, πλέον σε καθημερινή βάση με τη χρήση του λεγόμενου trocar (*Εικόνα 22*⁵¹), ο γιατρός αφαιρούσε υγρό από τα πόδια του Bolzac. Μετά από ένα διάστημα, η θεραπεία αυτή έπαψε να είναι αποτελεσματική, καθώς εκδηλώθηκε γάγγραινα, και ο Balzac πέθανε⁴⁹.



*Εικόνα 22: Το trocar*⁵¹.

Προχωρώντας στην ιστορία, προς το τέλος του 19^{ου} αιώνα, και συγκεκριμένα το 1890, η ανακάλυψη των ακτίνων X από τον Röntgen, και η ανάπτυξη του ηλεκτροκαρδιογραφήματος από τον Einthoven, άνοιξαν το δρόμο για την περαιτέρω εξερεύνηση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η χρήση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, και η ανάπτυξη της πυρηνικής ιατρικής, οδήγησαν στη βελτίωση της διάγνωσης και αντιμετώπισης των συμπτωμάτων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια⁴⁵.

Για πολλές δεκαετίες, ως θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας χρησιμοποιούνταν η αφαίμαξη και οι βδέλλες. Το 19^ο αιώνα και στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, ως θεραπεία των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας, που συσχετιζόνταν με την κατακράτηση υγρών, χρησιμοποιούνταν οι ειδικοί σωλήνες του Southey (*Southey's tubes*) (*Εικόνα 23*⁴⁵), οι οποίοι τοποθετούνταν σε οίδηματικές περιοχές επιτρέποντας την αφαίρεση των υγρών. Τον 20^ο αιώνα άρχισε η ανάπτυξη και προώθηση των διουρητικών ως νέα θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια⁴⁵.



***Εικόνα 23:** Για τη θεραπεία των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας, που συσχετιζόντουσαν με την κατακράτηση υγρών, χρησιμοποιούνταν οι λεγόμενοι σωλήνες του Southey (Southey's tubes) ⁴⁵.*

Μετά την έναρξη του καρδιακού καθετηριασμού και των καρδιακών εγχειρήσεων κατά τη δεκαετία του '40 και '60, δόθηκε η δυνατότητα για εκτενέστερη μελέτη της καρδιακής ανεπάρκειας. Μέχρι και τη δεκαετία του '80, οι θεωρίες που υπήρχαν για την καρδιακή ανεπάρκεια δε μεταβλήθηκαν ιδιαίτερα. Ως θεραπευτική αγωγή χορηγούνταν μόνο το φάρμακο digitalis και τα διουρητικά. Κατά τη δεκαετία του '80 υπήρξε μια αλλαγή κατεύθυνσης, και πλέον η καρδιακή ανεπάρκεια κατατάσσεται στα νευροενδοκρινή νοσήματα. Οπότε και άρχισαν να χρησιμοποιούνται β-αναστολείς και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEIs). Αργότερα άρχισαν να χρησιμοποιούνται, επίσης, ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRA).

Κατά την πρώτη δεκαετία του 21^{ου} αιώνα, η διαπίστωση ότι οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι υπεύθυνες για ένα μεγάλο αριθμό αιφνίδιων θανάτων σε περιπτώσεις ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, οδήγησε στη χρήση εμφυτεύσιμου καρδιοανατάκτη-απινιδωτή (ICD).

Φτάνοντας σιγά σιγά στο σήμερα, ήδη από το 1987, η επιστήμη έχει στρέψει το βλέμμα της - για την καλύτερη κατανόηση και θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας - στη μοριακή και γενετική βιολογία, και στον τομέα των βλαστικών κυττάρων. Πιστεύεται ότι στο μέλλον η αντικατάσταση των μεταλλαγμένων γονιδίων με τα αντίστοιχα φυσιολογικά με τη χρήση ιικών φορέων, θα είναι μία αποτελεσματική θεραπεία. Περαιτέρω, η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, τα οποία θα μπορούσαν να διαφοροποιηθούν σε καρδιομυοκύτταρα σε τραυματισμένες καρδιές, με αποτέλεσμα την αναγέννηση του μυοκαρδίου και τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, αποτελούν ακόμα μία ελπίδα θεραπείας.

Ως προς τη φαρμακολογική προσέγγιση που ακολουθείται, νέα φάρμακα έχουν κυκλοφορήσει και συνεχίζουν να κυκλοφορούν στο εμπόριο. Αυτά είναι ο υποδοχέας αγγειοτασίνης - αναστολείς νεπρισυλίνης (ARNIs Angiotensin receptor - neprilysin inhibitors), στατίνες, αγγειοδιασταλτικά και αντιπηκτικά ⁵⁰.

2.2 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το τελικό στάδιο όλων των καρδιακών παθήσεων ⁴⁵. Η καρδιακή ανεπάρκεια καλείται συχνά και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Προτιμάται όμως ο όρος καρδιακή ανεπάρκεια ⁵². Κατά την πάροδο των χρόνων, έχουν δοθεί διάφοροι ορισμοί στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μερικοί από αυτούς αναγράφονται παρακάτω ^{45, 53, 54}:

“Μία κατάσταση, κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να εξωθήσει επαρκώς το περιεχόμενό της.”

(Sir Thomas Lewis, 1933) ⁴⁵

“Η κατάσταση κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να διατηρήσει επαρκή κυκλοφορία - αιμάτωση για να καλύψει τις ανάγκες του ανθρώπινου σώματος, παρά την ικανοποιητική πίεση πλήρωσης.”

(Paul Wood, 1950) ⁴⁵

“Η παθολογική κατάσταση κατά την οποία η διαταραγμένη καρδιακή απόδοση είναι πρωταρχικά υπεύθυνη για την ανικανότητα της καρδιάς να εξωθεί αίμα ανάλογο με τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού.”

(D.T. Mason, 1976) ⁵³

“Η παθολογική κατάσταση κατά την οποία η καρδιά εμφανίζει αδυναμία εξώθησης αίματος ανάλογο των μεταβολικών αναγκών των ιστών, λόγω μιας λειτουργικής ανωμαλίας του καρδιακού μυός.”

(H. K. Gold, 1977) ⁵³

“Η παθοφυσιολογική κατάσταση κατά την οποία η παθολογική καρδιακή λειτουργία ευθύνεται για την αδυναμία του καρδιακού μυός να εξωθήσει το αίμα σε ρυθμό ανάλογο με τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών.”

(E. Braunwald, 1980) ⁴⁵

“Η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται ως το αποτέλεσμα οποιασδήποτε καρδιακής νόσου, κατά την οποία, παρά την επαρκή κοιλιακή πλήρωση, η καρδιακή παροχή ελαττώνεται ή ο καρδιακός μυς αδυνατεί να εξωθήσει επαρκώς αίμα σε ρυθμό που να ικανοποιεί τις απαιτήσεις των περιφερικών ιστών με τις λειτουργικές τους παραμέτρους να παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων.”

(H. Denolin, H. Kuhn, H. P. Krayenbuehl, F. Logon, A. Reale, 1983) ⁴⁵

“Το κλινικό σύνδρομο, το οποίο προκαλείται από δυσλειτουργία του καρδιακού μυός και χαρακτηρίζεται από ένα ιδιαίτερο τύπο αιμοδυναμικής νεφρικής, νευρογενούς και ορμονικής απάντησης.”

(Philip Poole-Wilson, 1985) ⁴⁵

“Ένα σύνδρομο, το οποίο εκδηλώνεται όταν η καρδιά αδυνατεί για μεγάλο χρονικό διάστημα να διατηρήσει επαρκή αρτηριακή πίεση χωρίς υποστήριξη.”

(Peter Harris, 1987) ⁴⁵

“Ένα σύνδρομο κατά το οποίο η καρδιακή δυσλειτουργία συνοδεύεται από μειωμένη αντοχή στην άσκηση, αυξημένο ποσοστό κοιλιακών αρρυθμιών και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης.”

(Tay Cohn, 1988) ⁴⁵

“Η κατάσταση οποιασδήποτε καρδιακής νόσου, κατά την οποία -παρά την επαρκή πλήρωση των κοιλιών με αίμα- η καρδιά αδυνατεί να αιματώσει επαρκώς όλους τους ιστούς.”

(H. Denolin, 1988) ⁵³

“Η καρδιακή δυσλειτουργία, η οποία προκαλεί ελαττωμένη ικανότητα για άσκηση.”

(Ανώνυμος) ⁴⁵

“Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια δομική ή λειτουργική ανωμαλία της καρδιάς, που οδηγεί σε αδυναμία του καρδιακού μυός να εξωθήσει το αίμα σε ρυθμό ανάλογο με τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών, παρά την επαρκή πλήρωση των κοιλιών σε αίμα.”

(Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, 2012) ⁵⁴

Σήμερα έχει επικρατήσει ο ορισμός που έχει δοθεί από το Αμερικάνικο Κολέγιο Καρδιολογίας (American College of Cardiology, ACC) και την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, ΑΗΑ), και είναι ο ακόλουθος ^{52, 55}:

“Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο, κατά το οποίο λόγω δομικών ή λειτουργικών ανωμαλιών της καρδιάς, η καρδιά αδυνατεί να εξωθήσει επαρκείς ποσότητες αίματος προς τους ιστούς, ή η πλήρωση των κοιλιών είναι ανεπαρκής, με αποτέλεσμα να παρατηρείται η εκδήλωση συμπτωμάτων δύσπνοιας και κόπωσης.”

ή πιο απλά

“Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο, κατά το οποίο η καρδιά αδυνατεί να ασκήσει το έργο της, δηλαδή να προμηθεύσει όλους τους ιστούς και τα κύτταρα του ανθρώπου με αίμα πλούσιο σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, προκειμένου να καλύψουν τις μεταβολικές ανάγκες τους.”

Άλλος ένας κοινά αποδεκτός ορισμός είναι ⁵⁶:

“Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο, το οποίο οφείλεται είτε σε χαλάρωση του μυοκαρδίου, είτε σε μείωση της δύναμης της καρδιάς ή σε συνδυασμό και των δύο.”

2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, με τους θανάτους το 2016 να αγγίζουν τα 17,9 εκατομμύρια (31% όλων των θανάτων). Το ένα τρίτο αυτού του αριθμού αφορά άτομα ηλικίας μικρότερης των 70 ετών. Επιπροσθέτως, το 80% περίπου αυτών των θανάτων παρατηρείται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος ⁵⁷.

Όσον αφορά την Ευρώπη, σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα που εξέδωσε η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society of Cardiology, ESC) για το 2019, οι θάνατοι των ανδρών υπερτερούν των αντίστοιχων των γυναικών λόγω κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος. Επιπροσθέτως, σε ηλικίες μικρότερες των 70 ετών, στους άντρες η συχνότερη αιτία θανάτου είναι κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα, ενώ στις γυναίκες ο καρκίνος. Λόγω της περιορισμένης προσβασιμότητας στην κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, η θνησιμότητα είναι ιδιαίτερος αυξημένη σε χώρες με χαμηλά και μεσαία εισοδήματα ⁵⁸.

Όσον αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια, υπολογίζεται ότι 26 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως πάσχουν από αυτή. Στην Ευρώπη, το 1-2% του ενήλικου πληθυσμού έχει διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια, με ποσοστό μεγαλύτερο του 10% να αφορά άτομα ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 70 χρόνων ⁵⁹. Ο κίνδυνος, μάλιστα, εμφάνισης της νόσου σε άτομα άνω των 55 ετών αγγίζει το 33% για τους άνδρες και το 28% για τις γυναίκες ⁶⁰. Δεδομένης της αύξησης του μέσου όρου ζωής του ατόμου, της επικράτησης περισσότερων παραγόντων κινδύνου και της μακροχρόνιας επιβίωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, αναμένεται επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως. Ήδη, στην Ευρώπη, κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 3,6 εκατομμύρια νέα περιστατικά, και αναμένεται να υπάρξει αύξηση των κρουσμάτων κατά 46% τα επόμενα 15-20 χρόνια. Το κόστος περίθαλψης είναι ήδη αυξημένο, κατέχοντας το 1-3% περίπου του συνόλου των εξόδων περίθαλψης των πολιτών της Ευρώπης, και αναμένεται περαιτέρω αύξηση ⁵⁹.

Πλέον, η θνησιμότητα σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη ασθενών με καρκίνο ⁶¹. Αν και έχει παρατηρηθεί αυξημένη επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, και συγκεκριμένα με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η θνησιμότητα παραμένει σε ιδιαίτερος υψηλά επίπεδα, σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση 60 μελετών, στην οποία περιλαμβάνονται δεδομένα για 1,5 εκατομμύρια ανθρώπους με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

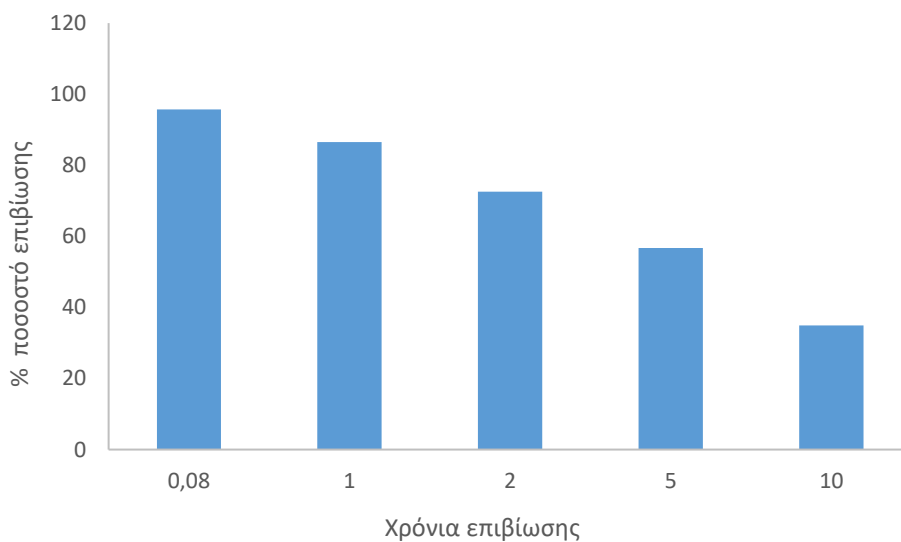
Συγκεκριμένα, στις ανεπτυγμένες οικονομικά χώρες, το 1-2% του γενικού πληθυσμού, και πάνω από το 10% ατόμων ηλικίας άνω των 70 ετών, διαγιγνώσκονται με καρδιακή ανεπάρκεια.

Στην πραγματικότητα, βέβαια, πιστεύεται ότι το ποσοστό των ατόμων που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια αγγίζει το 4% του συνολικού πληθυσμού, καθώς πολλά περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας δε διαγιγνώσκονται. Ανάλογα με το χρόνο επιβίωσης των ασθενών μετά τη διάγνωσή τους, προέκυψαν τα ακόλουθα δεδομένα (*Διάγραμμα 1*):

- ✓ Για 1 μήνα (0,08 έτη) επιβίωσε το 95,7% (94,3-96,9%) των ασθενών
- ✓ Για 1 χρόνο επιβίωσε το 86,5% (85,4-87,6%) των ασθενών
- ✓ Για 2 χρόνια επιβίωσε το 72,6% (67,0-76,7%) των ασθενών
- ✓ Για 5 χρόνια επιβίωσε το 56,7% (54,0-59,4%) των ασθενών
- ✓ Για 10 χρόνια επιβίωσε το 34,9% (24,0-46,8%) των ασθενών

Το χρονικό διάστημα επιβίωσης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι φανερά αυξημένο τα τελευταία εβδομήντα χρόνια. Ιδιαίτερως, το ποσοστό της μονοετούς και πενταετούς επιβίωσης έχει αυξηθεί κατά 20%. Επιπροσθέτως, για άτομα ηλικίας μικρότερης ή ίσης των 65 ετών, το ποσοστό της μονοετούς επιβίωσης ήταν κατά 10% αυξημένο και το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης κατά 30% αυξημένο, σε σχέση με τα αντίστοιχα ποσοστά για άτομα ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 75 χρόνων.

Εν αντιθέσει, το ποσοστό της θνησιμότητας έχει μειωθεί ελάχιστα, ενώ θα αναμενόταν μεγαλύτερη μείωση, δεδομένης της επιστημονικής και τεχνολογικής ανάπτυξης, που έχουν οδηγήσει στη βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής, αλλά και στη δυνατότητα πρόληψης ⁶².



Διάγραμμα 1: Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζεται το ποσοστό επιβίωσης ασθενών, που έχουν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια συναρτήσει του χρόνου επιβίωσης.

Όσον αφορά την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, αποτελεί την κύρια αιτία εσπευσμένης εισαγωγής ηλικιωμένων ατόμων στο νοσοκομείο. Παρά τη βελτίωση των χρησιμοποιούμενων θεραπευτικών μέσων και τη διεύρυνση των γνώσεων ως προς το σύνδρομο αυτό, η πρόγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας είναι ακόμα ελλειμματική. Η θνησιμότητα εντός του νοσοκομείου κυμαίνεται μεταξύ 4% και 7%, η θνησιμότητα μεταξύ 60 και 90 ημερών από τη νοσηλεία εντός 7% και 11%, ενώ το 25%-30% απαιτεί εκ νέου νοσηλεία εντός 60-90 ημερών μετά την πρώτη τους νοσηλεία ⁶³.

2.4 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η κατηγοριοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να γίνει βάση διαφόρων κριτηρίων. Ο σημαντικότερος διαχωρισμός είναι αυτός μεταξύ οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς επίσης και αυτός ως προς το κλάσμα εξώθησης ⁶⁴.

Ως οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται το σύνδρομο, στο οποίο παρατηρείται ξαφνική εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας. Συνήθως, απαιτείται άμεση ιατρική παρακολούθηση και οδηγεί σε εισαγωγή στο νοσοκομείο ⁶³. Ως χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται το σύνδρομο, στο οποίο η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι σταδιακή, και με την πάροδο του χρόνου αυτά επιδεινώνονται ⁶⁵.

Αναλόγως του κλάσματος εξώθησης η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να κατηγοριοποιηθεί στις ακόλουθες κατηγορίες ⁶⁶:

- i. **Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης** (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF*), που παλιότερα αναφερόταν και ως συστολική, όπου το κλάσμα εξώθησης είναι μικρότερο ή ίσο του 40%.
- ii. **Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης** (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF*), που παλιότερα αναφερόταν και ως διαστολική, όπου το κλάσμα εξώθησης είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 50%.
- iii. **Καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσου εύρους κλάσμα εξώθησης** (*Heart Failure with midrange Ejection Fraction, HFmEF*), όπου το κλάσμα εξώθησης είναι μεταξύ 41% και 49%.

Πάνω από το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια διαγιγνώσκονται με HFpEF, και είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένα άτομα, που εμφανίζουν πολλαπλή συννοσηρότητα, όπως υπέρταση, παχυσαρκία, διαβήτη και κολπική μαρμαρυγή ⁶⁷.

Περαιτέρω, οι ασθενείς θα πρέπει να κατατάσσονται αναλόγως των συμπτωμάτων και του σταδίου της ασθένειας, όπως περιγράφεται παρακάτω. Αρχικά, σύμφωνα με το μοντέλο που προτάθηκε, το 1964 ⁶⁸, από την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (New York Heart Association, NYHA), ο ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια κατατάσσεται σε μία από τις ακόλουθες τέσσερις κατηγορίες αναλόγως της βαρύτητας των συμπτωμάτων του (*Πίνακας 1*) ⁵⁶:

- i. **Κατηγορία I:** Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η καθημερινή φυσική άσκηση δεν προκαλεί την εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας.
- ii. **Κατηγορία II:** Περιορισμός φυσικής δραστηριότητας σε μικρό βαθμό. Εμφανίζονται συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας κατά την απλή καθημερινή φυσική δραστηριότητα, αλλά όχι σε περιόδους ηρεμίας.
- iii. **Κατηγορία III:** Περιορισμός φυσικής δραστηριότητας σε μεγάλο βαθμό, καθώς εμφανίζονται συμπτώματα κατά τη διάρκεια μικρής κόπωσης.
- iv. **Κατηγορία IV:** Απαγόρευση οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας, καθώς παρατηρείται εμφάνιση συμπτωμάτων ακόμα και σε ηρεμία.

Πίνακας 1: Κατηγορίες Καρδιακής Ανεπάρκειας κατά NYHA

	Περιορισμοί στη φυσική δραστηριότητα	Συμπτώματα
Κατηγορία I	Κανένας	Κανένα
Κατηγορία II	Σε μικρό βαθμό	Εμφάνιση στην απλή καθημερινή άσκηση, όχι σε περίοδο ηρεμίας
Κατηγορία III	Σε μεγάλο βαθμό	Εμφάνιση κατά τη διάρκεια μικρής κόπωσης
Κατηγορία IV	Πλήρης	Εμφάνιση ακόμα και σε ηρεμία

Επιπροσθέτως, σύμφωνα με το νεότερο μοντέλο που προτάθηκε, το 2005 ⁶⁸, από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA) και το Αμερικάνικο Κολέγιο Καρδιολογίας (American College of Cardiology, ACC), η καρδιακή ανεπάρκεια σταδιοποιείται ως ακολούθως (**Πίνακας 2**) ⁵⁶:

- i. **Στάδιο A:** άτομα υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά δεν παρουσιάζουν κάποια καρδιακή δομική ανωμαλία.
- ii. **Στάδιο B:** άτομα που παρουσιάζουν κάποια καρδιακή δομική ανωμαλία, αλλά όχι συμπτώματα του συνδρόμου.
- iii. **Στάδιο C:** άτομα που παρουσιάζουν κάποια καρδιακή δομική ανωμαλία, και στο παρελθόν ή στο παρόν εμφάνισαν συμπτώματα.
- iv. **Στάδιο D:** άτομα σε τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας, που απαιτούν μηχανική υποστήριξη.

Πίνακας 2: Στάδια Καρδιακής Ανεπάρκειας κατά AHA/ACC

	Καρδιακή Δομική Ανωμαλία	Συμπτωματολογία
Στάδιο A	-	-
Στάδιο B	+	-
Στάδιο C	+	Ελαφρά συμπτώματα στο παρελθόν ή στο παρόν
Στάδιο D	+	Βαριά συμπτώματα, χρήζει μηχανικής υποστήριξης

Τέλος, ακόμα μία κατηγοριοποίηση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, είναι αυτή, όπως αναφέρεται παρακάτω ⁶⁹:

1. **Ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας**, κατά την οποία μειώνεται η ισχύς του αριστερού καρδιακού θαλάμου, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την άντληση αίματος σε όλο το σώμα. Διακρίνεται σε:
 - i. **Συστολική ανεπάρκεια**, κατά την οποία παρατηρείται ελάττωση της συσταλτικότητας και αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας. Οπότε η αριστερή κοιλία διαθέτει επαρκή δύναμη για την ώθηση αρκετής ποσότητας αίματος στην κυκλοφορία.
 - ii. **Διαστολική ανεπάρκεια**, η οποία οφείλεται σε διαταραχές στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας.
2. **Ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας**, κατά την οποία αυξάνονται οι διαστάσεις και ελαττώνεται η συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Οπότε παρουσιάζεται πρόβλημα στη δεξιά κοιλία, η οποία είναι υπεύθυνη για τη διοχέτευση του αίματος στους πνεύμονες.
3. **Αμφικοιλιακή καρδιακή ανεπάρκεια**, που αποτελεί συνήθως το τελικό στάδιο της χρόνιας συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, και επηρεάζει συνήθως και τις δύο πλευρές της καρδιάς.

2.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνδρομο, του οποίου η αιτιολογία θα πρέπει να διερευνηθεί προσεκτικά στον εκάστοτε ασθενή, προκειμένου ο θεράπων ιατρός να χορηγήσει την κατάλληλη θεραπεία ⁷⁰, καθώς η αιτιολογία διαφέρει τόσο μεταξύ διαφορετικών, όσο και μεταξύ ίδιων γεωγραφικών διαμερισμάτων ⁶⁰, παρουσιάζει δηλαδή μία ετερογένεια ⁷¹. Μάλιστα κάποιες φορές, η καρδιακή ανεπάρκεια είναι απόρροια πολλών διαφορετικών παραγόντων ⁶⁰. Ο παράγοντας που οδηγεί, πλέον, στην εμφάνιση του συνδρόμου αυτού, στις ανεπτυγμένες χώρες, είναι κυρίως η στεφανιαία νόσος ⁷⁰. Οι βαλβιδοπάθειες και η υπέρταση, λόγω της δυνατότητας καλύτερου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης, δεν αποτελούν υψηλό παράγοντα κινδύνου ⁷². Αναλυτικά οι παράγοντες, που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας είναι οι ακόλουθοι ⁷⁰:

- ✓ Στεφανιαία νόσος
- ✓ Βαλβιδοπάθειες
- ✓ Ορισμένοι τύποι αρρυθμιών

- ✓ Διάφοροι τύποι μυοκαρδιοπαθειών (διατακτική, υπερτροφική, περιοριστική, αρρυθμιογόνος δεξιάς κοιλίας)
- ✓ Συγγενείς καρδιοπάθειες
- ✓ Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
- ✓ Ρευματικός πυρετός
- ✓ Κάποια νεοπλασία (π.χ.: μετάσταση)
- ✓ Υπέρταση
- ✓ Αναιμία
- ✓ Εγκυμοσύνη
- ✓ Κίρρωση του ήπατος
- ✓ Παραμορφωτική οστεΐτιδα ή οστική νόσος του Paget
- ✓ Περικαρδίτιδα

Στις αναπτυσσόμενες χώρες δεν έχουν διερευνηθεί σε βάθος οι παράγοντες κινδύνου. Βάσει των λιγοστών δεδομένων που υπάρχουν, η ρευματική καρδιακή νόσος ταλαιπωρεί το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού, ιδίως στην Αφρική και την Ασία. Στη νότια Αμερική, η ασθένεια Chagas ή Αμερικανική τρυπανοσωμίαση είναι η κύρια αιτία εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Ενώ στις αφρικανικές και αφρικανοαμερικανικές περιοχές, η κύρια αιτία είναι η υπέρταση ⁷⁰.

Ειδικότερα, βάσει των νοσηλευόμενων ασθενών, έχει εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το αιτιολογικό προφίλ των HF_rEF και HF_pEF διαφέρει. Ασθενείς με HF_pEF είναι μεγαλύτερης ηλικίας, κυρίως γυναίκες, και μεταξύ αυτών συχνά συναντώνται ιστορικό υπέρτασης και κολπικής μαρμαρυγής, ενώ σπάνια θα βρεθεί ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Όσον αφορά τους ασθενείς με HF_mEF, απαιτούνται εκτενέστερες μελέτες για την εξακρίβωση της ακριβούς αιτιολογίας εμφάνισης της νόσου ⁶⁰. Οι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν συγκεκριμένα σε HF_rEF αναφέρονται παρακάτω ⁵⁶:

- ✓ Υπέρταση
- ✓ Βαλβιδοπάθειες
- ✓ Παχυσαρκία
- ✓ Ενδοκρινικές διαταραχές, όπως υποθυρεοειδισμός και υπερθυρεοειδισμός
- ✓ Φάρμακα, όπως ανθρακυκλίνες, τραστουζουμάμπη, αμφεταμίνες και αναβολικά στεροειδή
- ✓ Τοξίνες, όπως αλκοόλ, κοκαΐνη, κοβάλτιο και σίδηρος
- ✓ Κάποια διατροφική ανεπάρκεια, όπως έλλειψη θειαμίνης και L-καρνιτίνης

- ✓ Αναιμία
- ✓ Παραμορφωτική οστεΐτιδα ή οστική νόσος του Paget
- ✓ Ταχυκαρδία που επάγει καρδιομυοπάθεια
- ✓ Μυοκαρδίτιδα λόγω κάποιου ιού ή φαρμάκων, όπως τα αντιβιοτικά
- ✓ Διαταραχές του συνδετικού ιστού, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, σκληρόδερμα
- ✓ Δηθητικές νόσοι, όπως αμυλοείδωση, σαρκοείδωση
- ✓ Περιγεννητική καρδιομυοπάθεια Peripartum
- ✓ Καρδιομυοπάθεια του στρες ή καρδιομυοπάθεια Takotsubo, ιδίως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση

Ενώ οι παράγοντες που οδηγούν σε HFpEF είναι οι ακόλουθοι ⁶⁸:

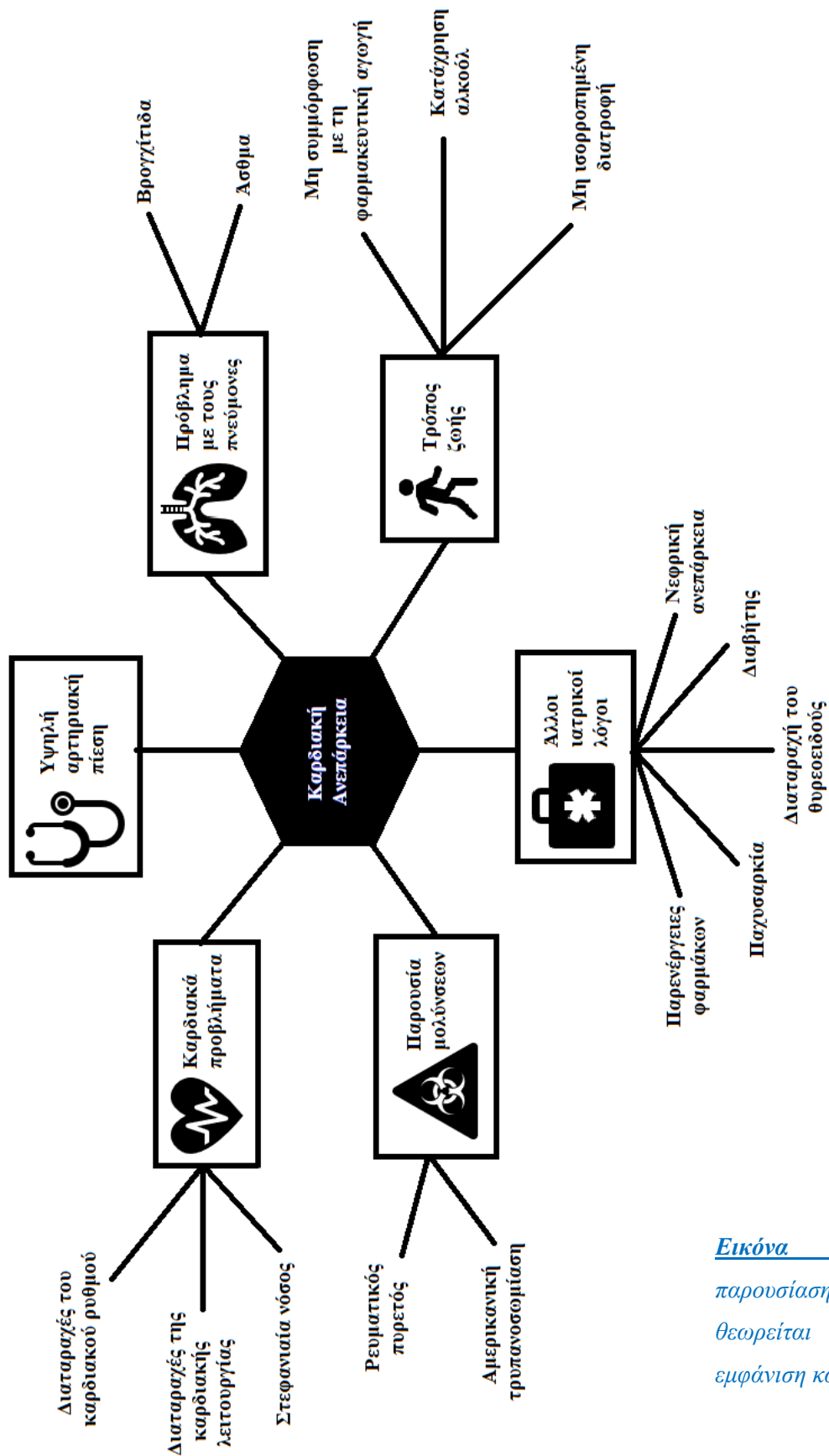
- ✓ Βαλβιδοπάθειες, όπως στένωση μιτροειδούς ή τριγλώχινας βαλβίδας
- ✓ Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια
- ✓ Διατατική μυοκαρδιοπάθεια
- ✓ Στεφανιαία νόσος
- ✓ Καταστάσεις οξείας υπερφόρτισης όγκου, όπως ανεπάρκεια αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας
- ✓ Καταστάσεις υπερφόρτισης πίεσης, όπως αρτηριακή πίεση
- ✓ Συμπιεστική περικαρδίτιδα
- ✓ Καρδιακή απόρριψη μετά από μεταμόσχευση
- ✓ Ανελαστικός αριστερός κόλπος
- ✓ Δηθητικές νόσοι, όπως αμυλοείδωση, σαρκοείδωση
- ✓ Αιμοχρωμάτωση
- ✓ Ενδομυοκαρδιακή νόσος
- ✓ Υπερηωσινοφιλικά σύνδρομα
- ✓ Γλυκογονιάσεις

Στην περίπτωση δε, της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνισή της ποικίλουν, και είναι δυνατόν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3** ^{63,68}.

Συνοψίζοντας, μπορεί να θεωρηθεί ότι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το τελικό στάδιο πολλών ασθενειών (**Εικόνα 24**).

Πίνακας 3: Παράγοντες κινδύνου οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

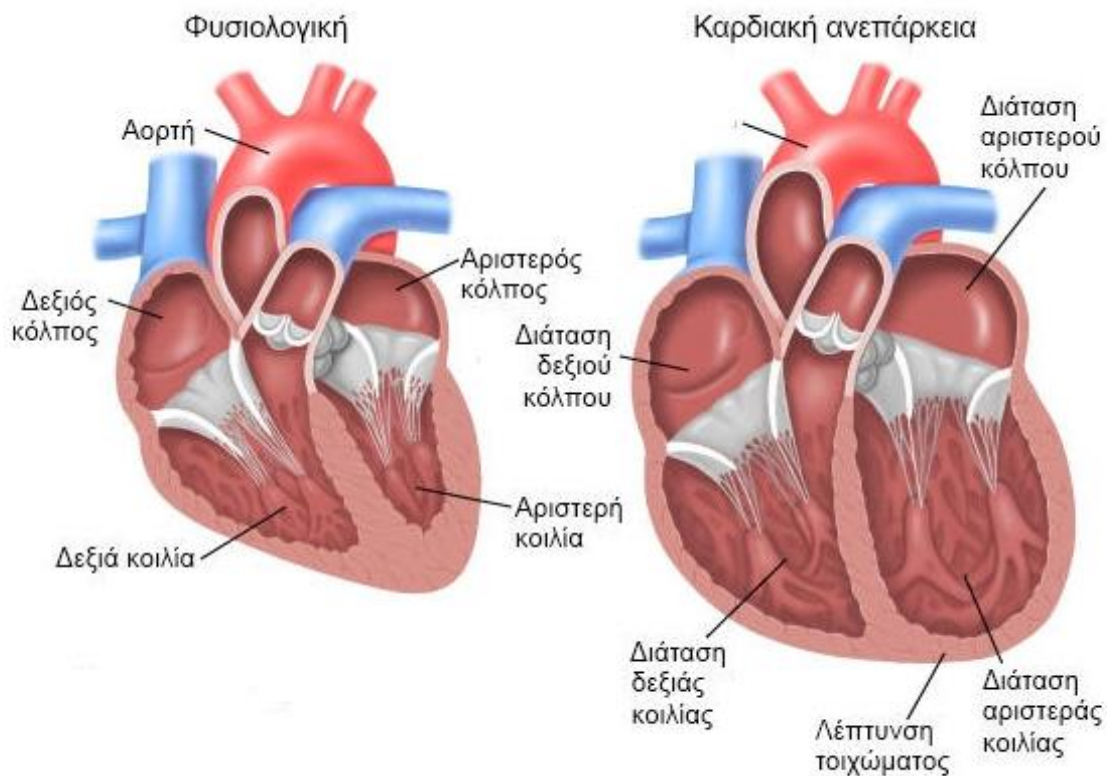
Καρδιολογικοί Παράγοντες Κινδύνου
Απορρυθμιση προϋπάρχουσας χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας
Οξεία στεφανιαία σύνδρομα (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη)
Ταχυκαρδία
Βραδυκαρδία
Υπερτασική κρίση
Μυοκαρδίτιδα
Οξεία πνευμονική εμβολή
Οξεία βαλβιδική παλινδρόμηση
Αορτική ανατομή
Σοβαρού βαθμού στένωση αορτικής βαλβίδας
Μη καρδιολογικοί Παράγοντες Κινδύνου
Λοιμώδεις και εμπύρετες καταστάσεις
Ασθένειες των πνευμόνων (άσθμα, βρογχίτιδα)
Νεφρική δυσλειτουργία
Αναιμία
Διαβήτης
Υπερθυρεοειδισμός
Υποθυρεοειδισμός
Εγκεφαλικό τραύμα
Εντατική άσκηση
Συναισθηματικό άγχος
Εγκυμοσύνη (μυοκαρδιοπάθεια λοχειάς)
Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τη συμπεριφορά ασθενών
Ανεπαρκής συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή
Αυξημένη πρόσληψη αλατιού ή υγρών
Χειρουργείο
Παρενέργειες φαρμάκων
Παχυσαρκία
Κατάχρηση αλκοόλ - ναρκωτικών



Εικόνα 24: Διαγραμματική παρουσίαση ασθενειών που θεωρείται ότι οδηγούν στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.

2.6 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο ⁷³. Εμφανίζεται ως αποτέλεσμα μορφολογικών ή λειτουργικών διαταραχών της καρδιακής λειτουργίας, οι οποίες επηρεάζουν τη συστολική και διαστολική λειτουργία (*Εικόνα 25* ⁷⁴). Τα κύρια κλινικά σημεία είναι η δύσπνοια, η κόπωση και η κατακράτηση υγρών, που οδηγεί στην εμφάνιση περιφερικού οιδήματος και πνευμονικής συμφόρησης ⁶⁸.



Εικόνα 25: Στα αριστερά απεικόνιση φυσιολογικής καρδιάς και στα δεξιά απεικόνιση καρδιάς με καρδιακή ανεπάρκεια ⁷⁴.

Στην πολύπλοκη αυτή παθολογική κατάσταση εμπλέκονται ποικίλοι εξωγενείς παράγοντες, και ενεργοποιούνται διάφοροι αντιροπιστικοί μηχανισμοί, προκειμένου να αποκατασταθεί η καρδιακή λειτουργία. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχει εξηγηθεί πλήρως ακόμα. Περιλαμβάνει καρδιακούς, αιμοδυναμικούς και νευροορμονικούς μηχανισμούς. Μέσω αυτών των μηχανισμών, η καρδιαγγειακή λειτουργία αποκαθίσταται, και ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός. Η παρατεταμένη, όμως, ενεργοποίηση των τριών αυτών

μηχανισμών, μπορεί να οδηγήσει σε τελικού σταδίου βλάβη κάποιων οργάνων, με παράλληλη αναμόρφωση της αριστερής κοιλίας, και επακόλουθη απορρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας⁷³. Συγκεκριμένα, οι μηχανισμοί με τους οποίους κάποια καρδιακή πάθηση προκαλεί μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια, είναι οι ακόλουθοι⁷⁵:

- i. **Φόρτιση πίεσης:** είναι αποτέλεσμα αυξημένης αντίστασης στην εξώθηση του αίματος από την αριστερή και δεξιά κοιλία προς την αορτική και πνευμονική αρτηρία αντίστοιχα. Οφείλεται σε αρτηριακή ή πνευμονική υπέρταση, στένωση της αορτικής ή της πνευμονικής βαλβίδας. Οπότε προκαλείται αύξηση της συστολικής κοιλιακής πίεσης, άρα και της συστολικής τάσης του μυοκαρδιακού τοιχώματος. Για την αντιρρόπηση της οποίας κατάστασης, αναπτύσσεται συγκεντρική υπερτροφία (*Εικόνα 7*⁷⁵), κατά την οποία υπάρχει διάχυτη αύξηση του πάχους του μυοκαρδιακού τοιχώματος και ελάττωση του όγκου της κοιλιακής κοιλότητας. Ως αποτέλεσμα ελαττώνεται η τάση του μυοκαρδιακού τοιχώματος και η μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου.
- ii. **Φόρτιση όγκου:** παρατηρείται στην περίπτωση ανεπάρκειας των κολποκοιλιακών (μιτροειδής ή τριγλώχινα) ή των μηννοειδών (αορτική ή πνευμονική) βαλβίδων, όπου κατά τη διάρκεια της διαστολής εισέρχεται αυξημένη ποσότητα αίματος στην πάσχουσα κοιλία. Για την αντιρρόπηση της παραπάνω κατάστασης αναπτύσσεται έκκεντρη υπερτροφία (*Εικόνα 26*⁷⁵), κατά την οποία αυξάνεται ο όγκος της κοιλότητας της κοιλίας, ενώ το πάχος του μυοκαρδιακού τοιχώματος ενδέχεται να είναι αυξημένο, φυσιολογικό ή ελαττωμένο.
- iii. **Πρωτοπαθής ελάττωση της κοιλιακής συσταλτικότητας:** οφείλεται σε προσβολή των κυττάρων του μυοκαρδίου από μικροοργανισμούς, τοξίνες ή νέκρωση των κυττάρων αυτών, που μπορεί να προκληθεί μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- iv. **Περιορισμός της κοιλιακής πλήρωσης:** προκαλείται από στένωση κολποκοιλιακής βαλβίδας (κυρίως στένωση της μιτροειδούς, και σπανίως της τριγλώχινας), εξωτερική συμπίεση (π.χ.: συμπιεστική περικαρδίτιδα) ή διαταραχές στη χάλαση και την ενδοτικότητα των κοιλιών (π.χ.: περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια). Η συστολική λειτουργία της καρδιάς στην πλειονότητα των περιπτώσεων παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα ή είναι ελαφρά επηρεασμένη, καθώς το κυρίαρχο χαρακτηριστικό σε όλες τις προαναφερθείσες παθήσεις είναι η διαστολική δυσλειτουργία.

Φυσιολογικό



Συγκεντρική υπερτροφία



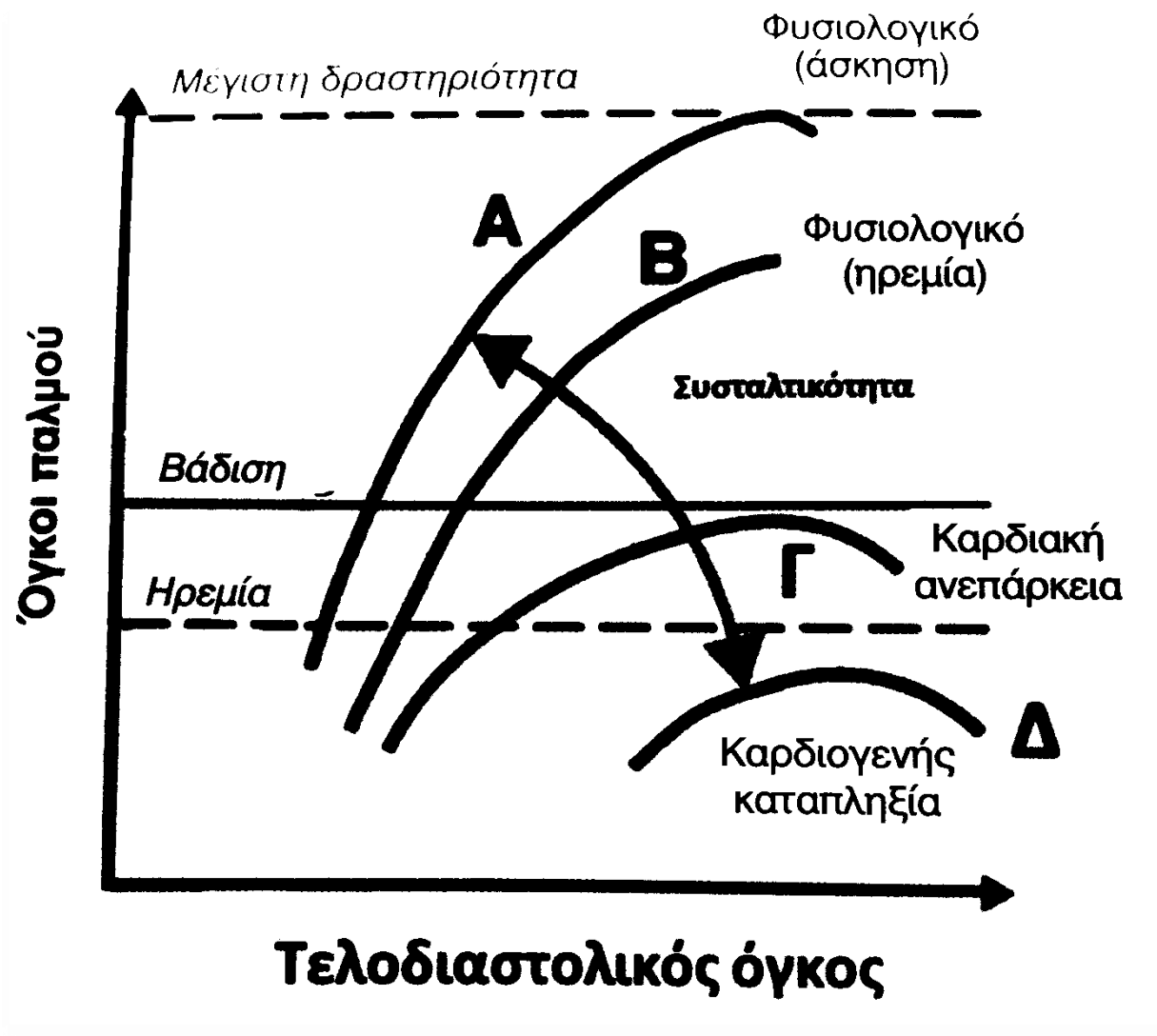
Έκκεντρη υπερτροφία



***Εικόνα 26:** Από πάνω προς τα κάτω: η πρώτη εικόνα απεικονίζει μια φυσιολογική καρδιά. Η δεύτερη εικόνα απεικονίζει συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε ασθενή με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας. Η τρίτη εικόνα απεικονίζει έκκεντρη υπερτροφία, αποτέλεσμα μη θρομβολυθέντος εμφράγματος του μυοκαρδίου ⁷⁵.*

Στην περίπτωση της HFrEF παρατηρείται διάταση της αριστερής κοιλίας, φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, προεξάρχει η συστολική δυσλειτουργία με συνύπαρξη και διαστολικής δυσλειτουργίας και η πρόγνωση είναι κακή. Ελαττώνεται η εξωθητική ικανότητα και αυξάνονται οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας. Η επικρατούσα αντίληψη είναι ότι εμφανίζεται μετά από μυοκαρδιακή προσβολή, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και την ενεργοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών, που αρχικά υποστηρίζουν την καρδιακή λειτουργία, αλλά εν συνεχεία την επιδεινώνουν. Η ελάττωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας μετατοπίζει προς τα κάτω και δεξιά την καμπύλη Frank-Starling, η οποία απεικονίζει τη σχέση του όγκου παλμού και του τελοδιαστολικού όγκου, όταν το μεταφόρτιο διατηρείται σταθερό (*Εικόνα 27* ⁷⁵). Στην περίπτωση, λοιπόν, άσκησης - κατάσταση αυξημένης φλεβικής επιστροφής - η καρδιά αδυνατεί να αυξήσει την καρδιακή παροχή, καθώς η ικανότητα της καρδιάς να αυξάνει τον όγκο παλμού, όταν αυξάνεται το προφόρτιο, είναι ελαττωμένη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης στον αριστερό κόλπο, λόγω της επικοινωνίας κόλπου-κοιλίας κατά τη διαστολή, και τη μεταβίβαση της αυξημένης πίεσης στις πνευμονικές φλέβες και τα πνευμονικά τριχοειδή. Όταν η τιμή της υδροστατικής πίεσης στα πνευμονικά τριχοειδή υπερβεί την τιμή της κολλοειδοσμοωτική πίεσης, προκαλείται διήδρωση υγρού στον ενδιάμεσο ιστό. Όσο η

ποσότητα του υγρού, που συγκεντρώνεται στον ενδιάμεσο ιστό αυξάνεται, συνοδεύεται από έξοδο του υγρού στις πνευμονικές κυψελίδες, και επακολούθως πνευμονικό οίδημα ⁷⁵.



Εικόνα 27: Καμπύλη λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (καμπύλες Frank-Starling) σε διάφορες καταστάσεις ⁷⁵.

Η εκδήλωση της HFrEF ακολουθεί κάποια στάδια ⁷⁵:

- i. Στο αρχικό στάδιο ή **στάδιο αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας**, αυξάνεται τοπικά η δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) στην καρδιά, η οποία φυσιολογικά ρυθμίζεται από καρωτιδικούς και καρδιοπνευμονικούς τασεοϋποδοχείς και τα νατριουρητικά πεπτίδια. Τα νατριουρητικά πεπτίδια εκκρίνονται από το κολλικό και κοιλιακό μυοκάρδιο, όταν αυξάνεται η τοιχωματική τάση, και έχουν αντιadrenergική, αγγειοδιασταλτική,

διουρητική και νατριουρητική δράση. Στο στάδιο αυτό λοιπόν, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας και η ενίσχυση της συσταλτικότητας των άθικτων τμημάτων της καρδιάς, αντιρροπούν τη μυοκαρδιακή βλάβη και ο ασθενής παρουσιάζει καθόλου ή λίγα συμπτώματα.

- ii. Στο επόμενο στάδιο, που καλείται **στάδιο ρήξης της αντιρρόπησης**, εξασθενεί η δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων, δραστηριοποιείται το σύστημα ρενίνης- αγγειοτασίνης- αλδοστερόλης (ΣΡΑΑ), και εμφανίζεται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, χαρακτηρισμένη από ελάττωση της σύνθεσης του οξειδίου του αζώτου και αύξηση της σύνθεσης ενδοθηλίνης. Ως συνέπεια, κατακρατούνται νερό και νάτριο από τα νεφρά, και εμφανίζεται αγγειοσύσπαση. Για την αντιρρόπηση των προαναφερθέντων, επάγεται η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, η οποία συνίσταται από αλλαγές στις διαστάσεις, το σχήμα, το πάχος των τοιχωμάτων και της γονιδιακής έκφρασής της. Η αναδιαμόρφωση αυτή αποσκοπεί στη διατήρηση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Η υπερτροφία όμως που εμφανίζεται, ως αποτέλεσμα της αναδιαμόρφωσης, σε συνδυασμό με την παρατεταμένη διέγερση του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ προκαλούν απόπτωση και ισχαιμική νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, αφού οι αυξημένες ανάγκες τους σε οξυγόνο δε δύναται να ικανοποιηθούν. Οπότε, τα πρώτα συμπτώματα εμφανίζονται, καθώς ο αριθμός των μυοκαρδιακών κυττάρων ελαττώνεται, η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας επιδεινώνεται, οι μεταβολικές ανάγκες των ιστών δεν ικανοποιούνται, και η φλεβική πίεση πλήρωσης αυξάνεται.
- iii. **Τελικό στάδιο**, το οποίο χαρακτηρίζεται από την αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα ενός παράγοντα νέκρωσης, του TNF-α (Tumor Necrosis Factor α), που ανήκει στην οικογένεια των κυτταροκινών. Η πρωτεΐνη αυτή οδηγεί σε καρδιακή καχεξία, κατά την οποία εμφανίζεται ανορεξία και βιοχημικές διαταραχές ενδεικτικές κακής θρέψης (λευκοπενία, αναιμία, υποχοληστερολαιμία).
- iv. **Θάνατος**, ο οποίος οφείλεται σε επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή ταχυαρρυθμία ή βραδυαρρυθμία.

Στην περίπτωση της HFpEF προεξάρχει η διαστολική δυσλειτουργία με ελαφρύ επηρεασμό της συστολικής λειτουργίας, παρατηρείται συγκεντρωτική υπερτροφία (μικρή κοιλότητα αριστερής κοιλίας), αρτηριακή υπέρταση, και η πρόγνωση είναι κακή μόνο ύστερα από νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Οφείλεται σε διαταραχές στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας, προκαλούμενες από παθήσεις που διαταράσσουν τη διασταλτική λειτουργία του μυοκαρδίου ή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας ή παθήσεις του περικαρδίου. Λόγω της αύξησης της

διαστολικής πίεσης στην αριστερή κοιλία, προκαλούνται διαταραχές στην πνευμονική κυκλοφορία. Επιπροσθέτως, στο σύνδρομο αυτό ανευρίσκονται επιμήκης και ακτινική συστολική τοιχωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αύξηση της αγγειακής σκληρίας και χρονότροπη ανεπάρκεια. Η ακριβής αιτιοπαθογένεια δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά πιστεύεται ότι η μυοκαρδιακή αναμόρφωση και η διαστολική δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα διαφόρων συνυπαρχόντων νοσημάτων, όπως υπέρταση, διαβήτης κ.λπ..

Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, και προεξάρχει η αύξηση των διαστάσεων και η μείωση της συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Σε λίγες περιπτώσεις, η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας είναι: απόρροια στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, παθήσεως της τριγλώχινας ή της πνευμονικής βαλβίδας, συγγενών καρδιοπαθειών, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας θρομβοεμβολικής νόσου. Η ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας οδηγεί σε αύξηση της τελοδιαστολικής της πίεσης και αύξηση της πίεσης στο δεξιό κόλπο, την άνω και κάτω κοίλη φλέβα και τις συστηματικές φλέβες.

Η αμφικοιλιακή καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το τελικό στάδιο της HFrEF. Εμφανίζεται υποσταλτικότητα και αύξηση των διαστάσεων αμφοτέρων των κοιλιών. Ο ασθενής παρουσιάζει πνευμονική και συστηματική φλεβική συμφόρηση ⁷⁵.

Συνοψίζοντας, η καρδιακή δυσλειτουργία συνοδεύεται από καρδιακές και αγγειακές αλλαγές, καθώς επίσης και από αντιρροπιστικές αλλαγές ⁶⁸, οι οποίες δύναται να επηρεαστούν από το γενετικό προφίλ, το φύλο, την ηλικία και το περιβάλλον ⁷³.

Οι καρδιακές αλλαγές συνίστανται από: μείωση του καρδιακού όγκου παλμού και παροχής, αύξηση τελοδιαστολικών πιέσεων, αύξηση διαστάσεων αριστερής κοιλίας και υπερτροφία, διαταραχή πλήρωσης (διαστολική δυσλειτουργία), μείωση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (συστολική δυσλειτουργία).

Οι αγγειακές αλλαγές που συνοδεύουν την καρδιακή ανεπάρκεια είναι: η μείωση της αρτηριακής πίεσης, η διαταραχή τροφοδότησης των οργάνων με τα απαραίτητα συστατικά, η ελάττωση της φλεβικής διατασιμότητας, η αύξηση της φλεβικής πίεσης, και η αύξηση του όγκου αίματος.

Οι αντιρροπιστικές αλλαγές που συμβαίνουν σε έναν ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι είτε καρδιακές, είτε ορμονικές, είτε να αφορούν το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Οι καρδιακές αλλαγές συνίστανται από το μηχανισμό Frank-Starling, την κοιλιακή

διάταση/υπερτροφία και την ταχυκαρδία. Οι ορμονικές αλλαγές συνίστανται από την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, την αύξηση των επιπέδων των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, και την έκκριση διουρητικών πεπτιδίων. Οι αλλαγές που αφορούν το αυτόνομο νευρικό σύστημα συνίστανται από την αύξηση της δραστηριότητας του ΣΝΣ και τη μείωση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά ⁶⁸.

2.7 ΓΕΝΕΤΙΚΗ, ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει 20.000-25.000 γονίδια, εκ των οποίων τα περισσότερα δεν έχουν ακόμα πλήρως κατανοηθεί. Κάθε γονιδίωμα διαφέρει σε ένα βαθμό από εκείνο από το οποίο προήλθε λόγω γενετικών παραλλαγών, που μπορεί να είναι είτε μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), είτε να αφορούν περισσότερα των 1000 νουκλεοτιδίων (Copy Number Variants, CNVs) ⁷⁶.

Σύμφωνα με μία έρευνα που διεξήγαγε ο Magnus Lindgren, ειδικός στην οικογενειακή ιατρική, και οι συνεργάτες του στο Πανεπιστήμιο Lund της Σουηδίας, η καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται κυρίως σε κληρονομικότητα και λιγότερο σε εξωγενείς παράγοντες, όπως η διατροφή και το περιβάλλον ⁷⁷. Μάλιστα, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων της μελέτης Framingham, η πιθανότητα εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας είναι 70% αυξημένη σε άτομα, των οποίων ο ένας γονέας έχει διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια ⁷⁶.

Πολλές παθολογικές καταστάσεις, που ουσιαστικά μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας, είναι αποτέλεσμα γενετικών μεταλλάξεων, και κληρονομούνται από γενιά σε γενιά. Πολλοί τύποι καρδιακών παθήσεων, όπως η υπερτροφική καρδιομυοπάθεια και η αρρυθμιογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, είναι κληρονομήσιμοι.

Για την ανίχνευση και ταυτοποίηση μεταλλάξεων στο DNA, στις οποίες οφείλεται η εμφάνιση της νόσου, χρησιμοποιούνται γενετικές αναλύσεις. Επίσης, οι γενετικές αναλύσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό των μελών μιας οικογένειας που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της υπό μελέτη νόσου ⁷⁸.

Αρκετές μελέτες εστιάζουν στους πολυμορφισμούς, που σχετίζονται με γονίδια που είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με τα μονοπάτια που εκφράζονται κατά την ενεργοποίηση του αδρενεργικού συστήματος, και του ΣΡΑΑ. Μερικοί από αυτούς βρέθηκε ότι αυξάνουν τον κίνδυνο

εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, και άλλοι φαίνεται ότι επηρεάζουν τη θεραπευτική απόκριση στους νευροορμονικούς ανταγωνιστές.

Η μεγαλύτερη προσοχή έχει δοθεί στον πολυμορφισμό Arg389Gly, που κωδικοποιεί τον β1-αδρενεργικό υποδοχέα (β1-AR). Η παρουσία δύο αργινινών (Arg) στο πεπτιδίο στη θέση 389 ενισχύει την ενεργοποίηση της σηματοδότησης από τον β1-AR, ενώ η παρουσία δύο γλυκινών (Gly) εμποδίζει την ενεργοποίηση αυτού. Αυτό, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας με την πάροδο των χρόνων. Επίσης, μία σπάνια μετάλλαξη (Ple164) στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον β2-αδρενεργικό υποδοχέα (β2-AR) έχει συνδεθεί με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ⁷⁶.

Επιπροσθέτως, μία ομάδα επιστημόνων από το Πανεπιστήμιο του Τέξας, με επικεφαλής τους Eric Boerwinkle, Richard Gibbs, και Bing Yu, ανακάλυψαν ότι το μεταλλαγμένο γονίδιο SLC01B1 σχετίζεται με υψηλά επίπεδα λιπαρών οξέων στο αίμα, που αποτελεί ισχυρό εργαλείο πρόβλεψης εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Η μετάλλαξη, λοιπόν, αυτή σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως δείκτης πρόβλεψης αυτής ⁷⁹.

Γενικά, περισσότερα από 300 γονίδια έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη καρδιακής υπερτροφίας, γενετικοί παράγοντες θεωρούνται αιτιολογικοί για τα 2/3 των περιπτώσεων αρτηριακής υπέρτασης, και έχουν προσδιοριστεί πολλά γονίδια που οδηγούν σε διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια, με τελικό αποτέλεσμα των προαναφερθέντων την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας ⁶⁸.

2.8 ΤΡΟΠΟΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Η πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας είναι μείζονος σημασίας, καθώς εάν διαγνωστεί, να μην μπορεί να αντιμετωπιστεί ως ένα βαθμό, αλλά είναι μία μη αναστρέψιμη κατάσταση. Γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να θεραπεύονται εγκαίρως οι ενδείξεις, που προμηνύουν την εκδήλωση της νόσου, όπως για παράδειγμα πλήθος μολυσματικών ασθενειών.

Φάρμακα για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και των επιπέδων της χοληστερόλης είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας σε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων με υψηλή αρτηριακή πίεση, στεφανιαία νόσο, νεφρική νόσο και διαβήτη. Ο

βηματοδότης και η αντικατάσταση κάποιας καρδιακής βαλβίδας προλαμβάνει την καρδιακή ανεπάρκεια σε άτομα που παρουσιάζουν διαταραχή στον καρδιακό ρυθμό ή σε κάποια βαλβίδα ⁸⁰.

Μέσω μικρών τροποποιήσεων στον τρόπο ζωής του ατόμου, μπορεί να επιτευχθεί πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε πολλές μελέτες έχει καταδειχθεί η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, αυξανόμενου του δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI), αυξάνεται και η πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Αποφεύγοντας, λοιπόν, την παχυσαρκία και το κάπνισμα, εισάγοντας την άσκηση στην καθημερινότητα, και καταναλώνοντας -εντός λογικών πλαισίων- ποσότητες αλκοόλ, ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας μειώνεται αισθητά. Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί σε έρευνες ότι διατηρώντας BMI < 30,0 kg/m² για μία περίοδο περίπου 21,5 χρόνων σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι πολύ μικρός. Βέβαια, σύμφωνα με το «*παράδοξο της παχυσαρκίας*» (“*obesity paradox*”), τα προαναφερθέντα περί παχυσαρκίας, αφορούν την πρόληψη για ασθενείς σταδίου A. Σε ασθενείς σταδίου C ή D, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με μακροβιότερη επιβίωση.

Μέσα από μελέτες, σε πληθυσμούς διαφορετικής γεωγραφικής προέλευσης, διαπιστώθηκε ότι δίαιτες που έχουν ως βάση κυρίως τρόφιμα φυτικής προέλευσης, συμπεριλαμβανομένων φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών, και οσπρίων, και λιγότερο επεξεργασμένων τροφών, και τροφών ζωικής προέλευσης, συνεισφέρουν σημαντικά στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας. Αντιθέτως, δίαιτες πλούσιες σε φωσφατιδυλοχολίνη, που περιέχεται στο κόκκινο κρέας, στο τυρί και στα αυγά, φαίνεται να προάγουν την αύξηση του εντερικού μεταβολίτη N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης, που ουσιαστικά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπροσθέτως, η κατανάλωση αυξημένης ποσότητας αλατιού οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, η πλήρης απομάκρυνση αυτού από τη διατροφή, δεν έχει συσχετιστεί σε κάποια μέχρι σήμερα μελέτη, με την αποφυγή εκδήλωσης της νόσου.

Έμφαση θα πρέπει, επίσης, να δοθεί στη σημαντικότητα της άσκησης. Έλλειψη άσκησης έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, και γενικότερα κάποιου καρδιαγγειακού προβλήματος. Γι' αυτό το λόγο, είναι απαραίτητο να εισαχθεί κάποια μορφή άσκησης στο εβδομαδιαίο πρόγραμμα ενός ατόμου ⁸¹.

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να προληφθεί εάν εντοπιστούν εγκαίρως οι παράγοντες κινδύνου και αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία. Για παράδειγμα, εάν η αθηροσκλήρωση, η στεφανιαία νόσος και η αρτηριακή υπέρταση, διαγνωστούν και θεραπευτούν εγκαίρως, τότε θα

μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Περαιτέρω, πρόληψη μπορεί να επιτευχθεί μέσω της αποφυγής απορρύθμισης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία απορρύθμιση επηρεάζει επίσης τη λειτουργία των νεφρών και της καρδιάς. Οπότε, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των νοσηλειών του ασθενή, λόγω απορρύθμισης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, τόσο μειώνεται το προσδόκιμο ζωής του.

Επιπροσθέτως, μέσω επαρκούς παρακολούθησης του ασθενούς στο νοσοκομείο κατά την εισαγωγή του με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, και μέσω της τήρησης κατάλληλου προγράμματος (διατροφής, φαρμακευτικής αγωγής) μετά το τέλος της νοσηλείας του, αποφεύγεται η σύντομη επανεισαγωγή του στο νοσοκομείο, λόγω κάποιας απορρύθμισης. Συγκεκριμένα, κατά τη νοσηλεία του ασθενούς, θα πρέπει να γίνει αρχικά πλήρης αποσυμφόρηση και εν συνεχεία να καθοριστεί και να θεραπευτεί το ακριβές αίτιο πρόκλησης της καρδιακής ανεπάρκειας. Όσον αφορά τη χρονική περίοδο μετά το τέλος της νοσηλείας του, θα πρέπει να δοθούν στον ασθενή οδηγίες που πρέπει να ακολουθήσει, να υπάρξει σύντομος (7-10 μέρες) επανέλεγχος του ασθενούς και επισκέψεις από ειδικό νοσηλευτή στο σπίτι προκειμένου να παρακολουθείται η πορεία του ⁶³.

2.9 ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

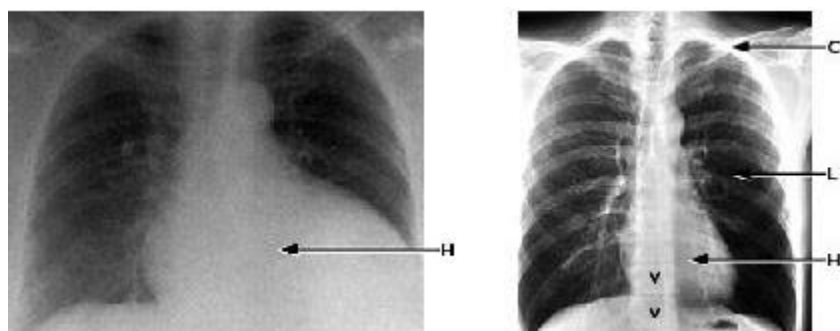
Η κλινική προσέγγιση ασθενούς με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και επιτέλεση φυσικής εξέτασης και παρακλινικών εξετάσεων, που θα καθορίσουν τη διάγνωση και τη σοβαρότητα της κατάστασης ⁶⁸. Οι βασικές, και συνήθως πρώτες, εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας, που θα οδηγήσουν τον ασθενή στο νοσοκομείο για έλεγχο, είναι η δύσπνοια και η κόπωση, οι οποίες μπορεί να συμβάλουν στη μείωση των αντοχών και στην κατακράτηση υγρών, που μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή πνευμονικού οιδήματος ή/και περιφερικού οιδήματος. Η εκδήλωση των συμπτωμάτων αυτών διαφέρει από ασθενή σε ασθενή ⁵⁶.

Το ιατρικό ιστορικό, αρχικά, μπορεί να δώσει πληροφορίες: για την αιτία (π.χ.: στεφανιαία νόσος), το συμβάν που οδήγησε σε απορρύθμιση (π.χ.: μη λήψη φαρμακευτικής αγωγής ή παρέκκλιση από τη δίαιτα) και τη σοβαρότητα της νόσου, δηλαδή σε ποιο στάδιο/κατηγορία βρίσκεται ο ασθενής. Κατά τη λήψη του ιστορικού λοιπόν, ο ιατρός καλείται να διερευνήσει όλους τους παράγοντες κινδύνου (π.χ.: οικογενειακό ιστορικό καρδιακής ή πνευμονικής νόσου,

αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, έκθεση σε καρδιοτοξικές ουσίες, χορήγηση αντινεοπλασματικών ουσιών κ.λπ.) που οδηγούν στην εκδήλωση της νόσου ⁶⁸.

Οι εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις είναι χρήσιμες στον καθορισμό της διάγνωσης και στην εκτίμηση της καρδιακής, αναπνευστικής και νεφρικής λειτουργίας ⁶⁸. Συνήθως οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται είναι οι ακόλουθες ^{68,75}:

1. **Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος:** χρησιμεύει για την ανίχνευση ενδεχόμενης αναιμίας, νεφρικής δυσλειτουργίας (εξετάσεις αίματος για ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης), ηπατικής δυσλειτουργίας (εξετάσεις αίματος για τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, LDH, χρόνος προθρομβίνης) και ηλεκτρολυτικών διαταραχών, όπως η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησισαιμία και η υπονατρία, και την αναγνώριση καταστάσεων που επιδεινώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Επίσης, γίνεται μέτρηση της συγκέντρωσης στο αίμα κάποιου νατριουρητικού πεπτιδίου, μίας οικογένειας ορμονών που εκκρίνονται, όταν η τοιχωματική τάση οποιασδήποτε καρδιακής κοιλότητας αυξηθεί. Συνήθως χρησιμοποιούνται οι τιμές του Β-νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και του Ν-αμινοτελικού άκρου της προορμόνης του Β-νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP).
2. **Ακτινογραφία θώρακος:** χρησιμοποιείται ουσιαστικά για την εύρεση πνευμονικής συνήθως αιτίας, που να ευθύνεται για τα συμπτώματα και σημεία του ασθενούς (*Εικόνα 28* ⁸²).



Εικόνα 28: Αριστερά ακτινογραφία θώρακος σε καρδιακή ανεπάρκεια. Δεξιά σε φυσιολογική ακτινογραφία. H: καρδιά, L: πνεύμονες, C: κλείδα ⁸²

3. **Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ):** ανευρίσκονται διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής, αρρυθμολογικές διαταραχές, και αν έχει προηγηθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα ευρήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, πέραν της διάγνωσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

4. **Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα:** έχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της καρδιοπάθειας, και στο σχεδιασμό της θεραπείας.
5. **Διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα:** χρησιμοποιείται όταν για τεχνικούς λόγους (π.χ.: παχυσαρκία) δεν καθίσταται δυνατή η χρήση διαθωρακικού ή όταν κρίνεται απαραίτητη η λεπτομερής εξέταση μιας σύμπλοκης βαλβιδοπάθειας, καθώς και όταν υπάρχει υποψία ενδοκαρδίτιδας ή υπάρχει ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας.
6. **Ηχοκαρδιογράφημα φόρτισης με κόπωση ή φάρμακα (stress echo):** χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ύπαρξης και της έκτασης ενδεχόμενης αναστρέψιμης ισχαιμίας. Είναι ιδιαίτερος χρήσιμο στην εκτίμηση ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, μειωμένο κλάσμα εξώθησης και χαμηλή διαβαλβική κλίση πίεσης, καθώς επίσης και ασθενών με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας, διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και παράδοξα χαμηλή διαβαλβική κλίση πίεσης.
7. **Μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR):** είναι παρόμοια με την ηχοκαρδιογραφία, με τη διαφορά ότι εμφανίζει μεγαλύτερη ακρίβεια στις μετρήσεις όγκου, μάζας και τοιχωματικής κινητικότητας. Το μειονέκτημα είναι το υψηλό κόστος, η μικρή διαθεσιμότητα εξοπλισμού, ο αποκλεισμός χρήσης της σε ασθενείς με μεταλλικά εμφυτεύματα ή συσκευές, και το γεγονός ότι είναι απαραίτητη η χρήση σκιαγραφικού, που ενδέχεται σε ένα πολύ μικρό αριθμό ασθενών να προκαλέσει συστηματική νεφρική σκλήρυνση.
8. **Ισοτοπικές μέθοδοι:** περιλαμβάνεται η ισοτοπική κοιλιογραφία, το σπινθηρογράφημα και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Η ισοτοπική κοιλιογραφία επιτρέπει την αξιολόγηση της λειτουργίας των κοιλιών και της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Η τεχνική αυτή μειονεκτεί, στο γεγονός ότι έχει υψηλό κόστος, ο ασθενής εκτίθεται σε ακτινοβολία, αδυνατεί να εκτιμήσει το πάχος των καρδιακών τοιχωμάτων και έχει περιορισμένη δυνατότητα αξιολόγησης των βαλβιδοπαθειών. Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδιακής αιμάτωσης μετά από φόρτιση επιτρέπει την αναγνώριση ενδεχόμενης μυοκαρδιακής ισχαιμίας, και βιώσιμου, αλλά δυσλειτουργικού μυοκαρδίου. Η PET μπορεί να εκτιμήσει τη βιωσιμότητα, έχει όμως υψηλό κόστος, ο ασθενής εκτίθεται σε ακτινοβολία και υπάρχει έλλειψη διαθεσιμότητας.
9. **Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης:** παίζει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας και της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Κατά την εξέταση, ο ασθενής υποβάλλεται σε μέγιστη κόπωση με τη βοήθεια εργομετρικού ποδηλάτου ή κυλιόμενου τάπητα, και ταυτοχρόνως αναπνέει από ειδική μάσκα συνδεδεμένη με

αναλυτή αερίων. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης αυτής καταγράφονται οι παράμετροι της άσκησης, η μέγιστη κατανάλωση O_2 ($VO_2 \max$), και ο αναερόβιος ουδός, ο οποίος αντιστοιχεί στο σημείο, όπου η παραγωγή CO_2 υπερβαίνει την κατανάλωση O_2 . Όσο μικρότερη η τιμή $VO_2 \max$, και όσο συντομότερα εμφανίζεται ο αναερόβιος ουδός, τόσο βαρύτερη η καρδιακή ανεπάρκεια.

10. **Καρδιακός καθετηριασμός - στεφανιογραφία:** χρησιμεύουν στην εύρεση του αίτιου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Διενεργείται σε ασθενείς με στηθάγχη ή ιστορικό καρδιακής ανακοπής, σε υποψήφιους για επαναγγείωση, σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή βαλβιδοπάθεια, προγραμματισμένους για χειρουργείο.
11. **Ενδομυοκαρδιακή βιοψία:** συμβάλλει στη διάκριση της συμπιεστικής περικαρδίτιδας από την περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια.
12. **Γενετικός έλεγχος:** χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και κολποκοιλιακό αποκλεισμό, καθώς επίσης και σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιων καρδιακών θανάτων.

Ο διαχωρισμός της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε αριστερή και δεξιά με βάση τα κλινικά ευρήματα του ασθενούς είναι ιδιαίτερος χρήσιμη για το σχεδιασμό της θεραπείας αυτού.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας σε αρχικό στάδιο, πιθανώς να βρεθεί μια μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Σε προχωρημένα στάδια με οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, εμφανίζεται ταχυκαρδία, περιφερική αγγειοσύσπαση εκδηλούμενη με ψυχρό και υγρό δέρμα και συχνά με κυάνωση. Σε περιπτώσεις χρόνιας πάθησης εμφανίζονται συχνά επεισόδια άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου (υπνική άπνοια) και προεξάρχει η δύσπνοια. Στα αρχικά στάδια της πάθησης η δύσπνοια εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κόπωσης, ενώ όσο επιδεινώνεται η καρδιακή λειτουργία εμφανίζεται και στην ηρεμία. Η σοβαρότερη μορφή δύσπνοιας είναι το οξύ πνευμονικό οίδημα, το οποίο οφείλεται στη διίδρωση υγρού στις πνευμονικές κυψελίδες. Περαιτέρω, η ελάττωση της καρδιακής παροχής προκαλεί κόπωση, αδυναμία, ελάττωση της ικανότητας για άσκηση, και επιφέρει σύγχυση και διαταραχές της μνήμης οφειλόμενες σε μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου.

Σε ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρούνται η εκδήλωση κόπωσης, αδυναμίας και η ελάττωση της ικανότητας για άσκηση, λόγω ελάττωσης της καρδιακής παροχής. Λόγω φλεβικής στάσης παρατηρείται η εκδήλωση συμφορητικής ηπατομεγαλίας (ευαισθησία στο δεξιό υποχόνδριο, αίσθημα πληρότητας στην κοιλία, ναυτία και ανορεξία), ασκίτη, και οιδημάτων των

κάτω άκρων. Στην ελάττωση του οιδήματος συμβάλλει η νυκτουρία, που οφείλεται στην ανακατανομή του κατακρατηθέντος υγρού και στην ελάττωση της νεφρικής αγγειοσυσπασσης κατά το νυχτερινό ύπνο ⁷⁵.

Όσον αφορά το διαχωρισμό μεταξύ HFpEF και HFrEF, η διάγνωση γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας. Από τη μία, η διάγνωση της HFpEF απαιτεί την ικανοποίηση των ακολούθων τεσσάρων καταστάσεων ⁵⁴:

1. **Συμπτώματα τυπικά καρδιακής ανεπάρκειας** (δύσπνοια ηρεμίας ή κατά την άσκηση, κόπωση, αδυναμία, οίδημα σφυρών)
2. **Σημεία τυπικά καρδιακής ανεπάρκειας** (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, πνευμονικοί ρόγχοι, πλευριτική συλλογή, διάταση σφαγίτιδων, περιφερικό οίδημα, ηπατομεγαλία)
3. **Φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας** ($\geq 50\%$) χωρίς διάταση αυτής (δείκτης τελοδιαστολικού όγκου αριστερής κοιλίας $< 97 \text{ mL/m}^2$)
4. **Τεκμηρίωση μορφολογικής ή λειτουργικής καρδιακής ανωμαλίας ή/και διαστολικής δυσλειτουργίας** (υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διάταση του αριστερού κόλπου, δείκτης μέγιστου όγκου $> 40 \text{ mL/m}^2$, κολπική μαρμαρυγή)

Από την άλλη, η διάγνωση της HFrEF απαιτεί την ικανοποίηση των ακολούθων τριών καταστάσεων ⁵⁴:

1. **Συμπτώματα τυπικά καρδιακής ανεπάρκειας** (δύσπνοια ηρεμίας ή κατά την άσκηση, κόπωση, αδυναμία, οίδημα σφυρών)
2. **Σημεία τυπικά καρδιακής ανεπάρκειας** (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, πνευμονικοί ρόγχοι, πλευριτική συλλογή, διάταση σφαγίτιδων, περιφερικό οίδημα, ηπατομεγαλία)
3. **Τεκμηρίωση ελαττωμένου κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας** ($< 50\%$)

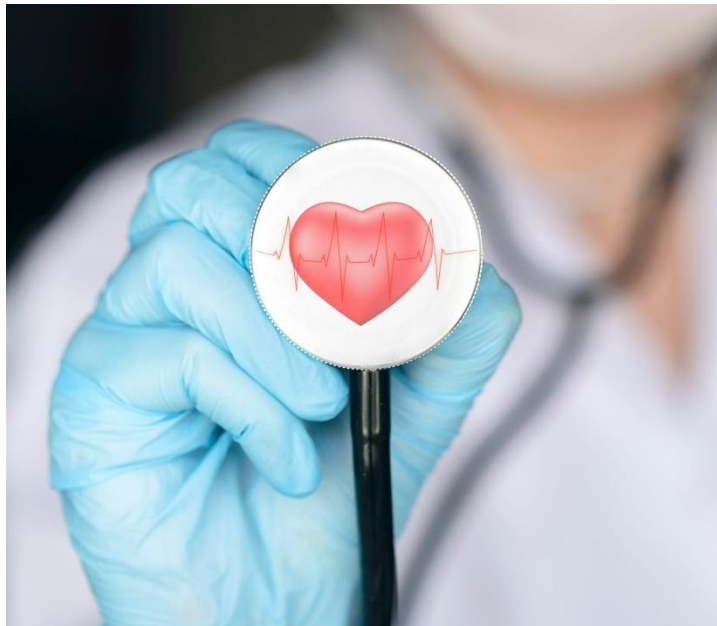
Συγκεντρωτικά, για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας χρησιμοποιούνται τόσο κάποια κύρια, όσο και κάποια δευτερεύοντα κριτήρια, τα οποία φαίνονται στον [Πίνακα 4](#). Για τη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας απαιτούνται δύο κύρια κριτήρια, ή ένα κύριο με δύο δευτερεύοντα κριτήρια ⁷³.

Πίνακας 4: Κύρια και δευτερεύοντα κριτήρια διάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας

Κύρια κριτήρια	Δευτερεύοντα κριτήρια
Υπνική άπνοια ή ορθόπνοια	Οίδημα αστραγάλων
Φλεβική διαταραχή	Βήχας κατά τη διάρκεια της νύχτας
Καρδιομεγαλία σε ακτινογραφία θώρακα	Ζωτική ικανότητα μειωμένη στο 1/3 της μέγιστης
Οξύ πνευμονικό οίδημα	Ηπατομεγαλία
Αυξημένη φλεβική πίεση	Δύσπνοια κατά τη μικρή κόπωση
Χρόνος κυκλοφορίας > 25 s	Ταχυκαρδία (ρυθμός >120/λεπτό)
Ηπατοσφαγιτιδική παλινδρόμηση	

Κεφάλαιο 3:

Θεραπεία Καρδιακής Ανεπάρκειας



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να ξεκινάει με την πρόληψη. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των αιτιών που μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση της νόσου, οδηγεί στην αποφυγή ή καθυστέρηση χρονικά της εκδήλωσης αυτής. Παραδείγματα αποτελούν η θεραπεία της υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη, η αποφυγή του καπνίσματος και της αλόγιστης κατανάλωσης αλκοόλ, καθώς επίσης και η διατήρηση φυσιολογικού βάρους.

Η θεραπεία αποσκοπεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Ενώ, σε ασθενείς στο αρχικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας, σκοπός είναι η βελτίωση της πρόγνωσης, η υποχώρηση των συμπτωμάτων και των σημείων, και η επιβράδυνση της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, στόχος πλέον της θεραπείας είναι η μείωση του αριθμού των εισαγωγών στο νοσοκομείο, και της ενδονοσοκομειακής νοσηλείας λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας.

Κατά το σχεδιασμό της θεραπευτικής προσέγγισης, το πρώτο βήμα είναι η εξακρίβωση του αίτιου, και η αντιμετώπιση αυτού όταν είναι εφικτό. Συνήθεις περιπτώσεις αφορούν την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, κάποιας συγγενούς καρδιοπάθειας, βαλβιδοπάθειας, ενδοκαρδίτιδας, λοίμωξης, πυρετού κ.λπ. ^{68, 75}.

3.2 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με προδιάθεση εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (Στάδιο A κατά ΑΗΑ/ACC), συνιστάται ο περιορισμός κατανάλωσης άλατος, η μείωση του σωματικού βάρους, η αποφυγή υπερβολικής κόπωσης, η διακοπή του καπνίσματος, και η αποφυγή λήψης μεγάλης ποσότητας υγρών. Σε συμπτωματικούς ασθενείς κρίνεται επιβεβλημένη η δίαιτα, και η ανάπαυση, μέχρι τη βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Εν συνεχεία, ο ασθενής προοδευτικά επιστρέφει στις ασχολίες του, αναλόγως της λειτουργικής ικανότητας της καρδιάς του φυσικά ⁶⁸.

Ως θεραπευτικό μέσο για την καρδιακή ανεπάρκεια συνιστάται να χρησιμοποιείται, επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, η συνταγογράφηση της άσκησης. Έμφαση θα πρέπει να δοθεί στο είδος και στην ένταση της άσκησης. Άσκηση χαμηλότερης έντασης οδηγεί σε μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης περιστατικού καρδιακής ανεπάρκειας, σε σχέση με την υψηλότερης έντασης άσκηση.

Η yoga, ένα είδος άσκησης από την αρχαιότητα που συνδυάζει τις κινήσεις του σώματος και τον έλεγχο του νου και της αναπνοής, έχει σημαντικά οφέλη, καθώς συνεισφέρει στην αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αρχικών σταδίων. Ο υπερβατικός διαλογισμός (transcendental meditation, TM) επίσης, έχει καρδιαγγειακά οφέλη και πιθανά οφέλη σε όλα τα στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας. Κατά τον TM, οι ασκούμενοι είναι σε θέση να μειώσουν τον καρδιακό τους ρυθμό και το καταναλισκόμενο οξυγόνο. Μία ακόμα μέθοδος άσκησης που πιστεύεται ότι έχει οφέλη σε ασθενείς όλων των σταδίων καρδιακής ανεπάρκειας, είναι το Tai-chi, καθώς βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους και την ικανότητα άσκησης⁸¹. Η άσκηση αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης IV κατά NYHA ή σε εκείνους με άλλα περιοριστικά συμπτώματα, όπως η στηθάγχη⁷⁵.

Γενικότερα, θα μπορούσε να ειπωθεί, ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής επιβάλλεται. Ο έλεγχος του βάρους θα πρέπει να γίνει μία καθημερινή συνήθεια. Η πρόσληψη κορεσμένου λίπους πρέπει να περιορίζεται σε όλους τους ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια και ιδιαίτερα σε εκείνους με συνοδή στεφανιαία νόσο. Η διακοπή του καπνίσματος θεωρείται επιβεβλημένη, καθώς μειώνει την οξυγόνωση του αίματος, προάγει την αγγειοσύσπαση, εξασθενεί την ενδοθηλιακή και αναπνευστική λειτουργία και είναι αρρυθμιολύσιο, οδηγώντας σε περαιτέρω έκπτωση της φυσικής απόδοσης και επιδείνωση των συμπτωμάτων της Καρδιακής Ανεπάρκειας. Η κατανάλωση αλκοόλ θα πρέπει να περιοριστεί, ενώ σε ασθενείς με υποψία αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας θα πρέπει να αποφευχθεί πλήρως. Η σεξουαλική δραστηριότητα επηρεάζεται επίσης, καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται στυτική δυσλειτουργία. Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης θεωρείται απαραίτητος, καθώς οι ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι ευάλωτοι στις επιπλοκές της γρίπης, οι οποίες δύνανται να οδηγήσουν σε αυξημένη νοσηρότητα και πρόωρο θάνατο. Τα ταξίδια και οι μετακινήσεις των ασθενών θα πρέπει να γίνονται υπό συγκεκριμένες συνθήκες και ύστερα από προσεκτική μελέτη του περιβάλλοντος όπου πρόκειται να μεταβούν. Για παράδειγμα, εάν μεταβούν σε θερμότερο τόπο, θα πρέπει η πρόσληψη υγρών να αυξηθεί, ώστε να αντισταθμιστεί η ποσότητα του υγρού, που θα απομακρύνεται κατά την εφίδρωση⁷⁵.

3.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο σχεδιασμός της φαρμακευτικής προσέγγισης διαφέρει αναλόγως του είδους της καρδιακής ανεπάρκειας.

3.3.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση HFrEF

Στην περίπτωση της HFrEF (λειτουργική κλάση II-IV κατά NYHA) η θεραπεία στηρίζεται κυρίως στη χορήγηση διουρητικών για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της συμφόρησης, ενώ για τη βελτίωση της επιβίωσης χρησιμοποιούνται νευροορμονικοί ανταγωνιστές, που αποτελούν τη ραχοκοκαλιά της θεραπευτικής προσέγγισης. Χρησιμοποιείται, κυρίως, ο συνδυασμός τριών νευροορμονικών ανταγωνιστών, αποτελούμενος από έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ένα β-αναστολέα και έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRA) ^{75, 83}.

Γενικά, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της HFrEF ταξινομούνται στις ακόλουθες κατηγορίες ⁷⁵:

1. **Φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς** εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη. Τα φάρμακα αυτά, που βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και συνεισφέρουν στη μείωση της θνησιμότητας, είναι τα παρακάτω ⁷⁵:
 - i. **Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA)**, όπως η καπτοπρίλη, η εναλαπρίλη, η σιλαζαπρίλη κ.λπ. Οι AMEA εμποδίζουν τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I σε αγγειοτασίνη II, μία αγγειοσυσπαστική ουσία. Η αναστολή της σύνθεσης αυτής προκαλεί αρτηριακή και φλεβική αγγειοδιαστολή, αναστολή της έκκρισης αλδοστερόνης, και ελάττωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ως αποτέλεσμα βελτιώνονται οι αιμοδυναμικές παράμετροι, αναστέλλεται η μυοκαρδιακή υπερτροφία και ίνωση, αυξάνεται η στεφανιαία ροή και βελτιώνεται η μηχανική λειτουργία των αρτηριών. Οι παρενέργειες είναι λίγες, αλλά πρέπει να ελέγχονται ⁷⁵.
 - ii. **β-Αναστολείς** ή αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Υπάρχουν τρεις γενιές. Στην πρώτη γενιά ανήκουν οι μη καρδιοεκλεκτικοί (π.χ.: προπανολόλη, τιμολόλη). Στη δεύτερη γενιά οι καρδιοεκλεκτικοί (π.χ.: ατενολόλη, μετοπρολόλη), και στην τρίτη γενιά οι αγγειοδιασταλτικοί (π.χ.: καρβεδιλόλη, βουκινδολόλη). Συμβάλλουν στην παράταση της επιβίωσης και στην ελάττωση του χρόνου νοσηλείας των ασθενών στο νοσοκομείο. Η μακροχρόνια χορήγηση αυτών μειώνει τον τελοσυστολικό όγκο με παράλληλη αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ελαττώνει τη νευροορμονική διέγερση, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και ελαττώνει το ποσοστό των αιφνίδιων θανάτων, καθώς και της θνησιμότητας. Προτείνονται για ασθενείς με ιδιοπαθή ή ισχαιμική διατατική

μυοκαρδιοπάθεια ή μετεμφραγματική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου II ή III κατά NYHA ⁷⁵.

iii. **Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRA)**, όπως η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη. Χρησιμοποιούνται μόνο σε ασθενείς με ικανοποιητική νεφρική λειτουργία και φυσιολογικές τιμές καλίου, διότι μπορεί να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ⁷⁵.

2. **Φάρμακα που χορηγούνται σε επιλεγμένους ασθενείς.** Ανακουφίζουν από τα συμπτώματα και συνεισφέρουν στη μείωση του αριθμού των εισαγωγών στο νοσοκομείο, αλλά -πλην εξαιρέσεων- δε συνεισφέρουν στη μείωση της θνησιμότητας. Είναι τα ακόλουθα ⁷⁵:

i. **Διουρητικά.** Συμβάλλουν στην αποσυμφόρηση, καθώς αυξάνουν τη διούρηση, περιορίζουν την κατακράτηση υγρών και ελαττώνουν τα οιδήματα και την κεντρική φλεβική πίεση. Οι παρενέργειες αυτών είναι η υποκαλιαιμία, η απομαγνησιαίμια, η υπερκαλιαιμία, η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, η αφυδάτωση και η προνεφρική αζωθαιμία ⁷⁵.

ii. **Αναστολείς των υποδοχέων AT₁ της αγγειοτασίνης II (ARB).** Οι ARB αποκλείουν τους υποδοχείς AT₁ της αγγειοτασίνης II, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η σύνδεση της αγγειοτασίνης II. Η χρήση τους περιορίζεται σε ασθενείς με δυσανεξία στους AMEA ⁷⁵.

iii. **Ιβαμπραδίνη.** Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του ρεύματος I_f του φλεβόκομβου και η χορήγησή της σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη και συχνοεξαρτώμενη επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας. Συμβάλλει στη βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, της ποιότητας ζωής και της ικανότητας για άσκηση των ασθενών ⁷⁵.

iv. **Διγοξίνη.** Αναστέλλει την αδενοσική τριφωσφατάση (ATPase) που ελέγχει τη λειτουργία της αντλίας Na⁺/K⁺ στην καρδιά και άλλα όργανα, προκαλώντας: α) αύξηση της συσταλτικότητας της καρδιάς, β) επανευαισθητοποίηση των τασεοϋποδοχέων, με αποτέλεσμα την ελάττωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, και γ) ελάττωση της επαναρρόφησης νατρίου στους νεφρούς. Γενικότερα, συνεισφέρει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και του ποσοστού της νοσηρότητας, αλλά όχι της θνησιμότητας ⁷⁵.

v. **Συνδυασμός υδραλαζίνης και δινιτρικού ισοσορβίτη.** Η υδραλαζίνη προκαλεί αρτηριακή αγγειοδιαστολή μέσω αύξησης της σύνθεσης του οξειδίου του αζώτου στα

ενδοθηλιακά κύτταρα ή της υπερπόλωσης των λείων μυϊκών κυττάρων των αρτηριών ή της παρεμπόδισης της δράσης του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Ο συνδυασμός υδραλαζίνης και δινιτρικού ισοσορβίτη είναι το μόνο φάρμακο αυτής της κατηγορίας που εκτός από τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, παρατείνει και την επιβίωση των ασθενών, ιδιαιτέρως των Αφροαμερικανών ⁷⁵.

Κατά την πάροδο του χρόνου, έχουν γίνει μελέτες και κλινικές δοκιμές για μία πληθώρα ακόμα φαρμάκων, όπως οι στατίνες, οι αναστολείς της ρενίνης και αντιπηκτικά από το στόμα, αλλά δεν έδειξαν τα αναμενόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα. Επιπροσθέτως, κάποια άλλα φάρμακα που δοκιμάστηκαν, επιδεινώνουν την κατάσταση του ασθενούς, οπότε αντενδείκνυται. Τέτοια φάρμακα είναι: α) οι γλιταζόνες, που επιδεινώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια και αυξάνουν τον κίνδυνο νοσηλείας, β) οι περισσότεροι ανταγωνιστές του ασβεστίου, καθώς έχουν αρνητική ινóτροπη δράση και ενδέχεται να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, γ) τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης 2, καθώς προκαλούν κατακράτηση νερού και νατρίου, επιδεινώνοντας τη νεφρική λειτουργία και την καρδιακή ανεπάρκεια ⁷⁵.

3.3.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση HFpEF

Στην περίπτωση της HFpEF μία αποτελεσματική θεραπεία συνίσταται από: α) επαρκή αντιυπερτασική αγωγή, β) θεραπεία της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, γ) έλεγχο της καρδιακής συχνότητας στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και δ) αντιμετώπιση των συνοδών παθήσεων ⁷⁵. Μέχρι τώρα όμως, δεν έχει βρεθεί ακόμα η κατάλληλη θεραπεία, που θα οδηγήσει σε βελτίωση των συμπτωμάτων, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Χρησιμοποιούνται ευρέως τα διουρητικά σε ασθενείς με συμπτώματα συμφόρησης, αλλά χρήζει ιδιαίτερης προσοχής η πιθανότητα υπερβολικής μείωσης της προφόρτισης της αριστερής κοιλίας. Γενικότερα, χρησιμοποιούνται τα φάρμακα που χορηγούνται και σε ασθενείς με HFrEF ⁸³.

3.3.3 Φαρμακευτική αντιμετώπιση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται κυρίως σε απορρύθμιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και δευτερευόντως αποτελεί την αρχική εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι θεραπευτικοί στόχοι της αγωγής είναι σε πρώτο στάδιο: α) η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, β) η αποκατάσταση της οξυγόνωσης, γ) η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και της αιμάτωσης των οργάνων, δ) περιορισμός της καρδιακής και νεφρικής βλάβης, ε) πρόληψη της θρομβοεμβολής, στ) ελαχιστοποίηση της διάρκειας παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Μακροπρόθεσμα απαιτείται η παρακολούθηση του ασθενούς, και επιθυμείται η βελτίωση της ποιότητας ζωής, καθώς και η παράταση της επιβίωσης του ασθενούς ^{64,75}.

Σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια η θεραπεία χωρίζεται σε δύο στάδια, όπως περιγράφεται παρακάτω ^{64,75}:

1. **Άμεση θεραπεία**, η οποία περιλαμβάνει:
 - i. Χορήγηση οξυγόνου για την αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας.
 - ii. Χορήγηση ενδοφλεβίως διουρητικών για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, καθώς έχουν άμεση αγγειοδιασταλτική δράση και απομακρύνουν τα υγρά από τους νεφρούς.
 - iii. Χορήγηση αγγειοδιασταλτικών, που ελαττώνουν το προφόρτιο και το μεταφόρτιο και αυξάνουν τον όγκο παλμού. Είναι χρήσιμα σε ασθενείς με υπέρταση, και πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση.
 - iv. Ινότροπα/αγγειοσυσπαστικά, τα οποία αυξάνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με σοβαρή ελάττωση της καρδιακής παροχής. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα είναι η ντομπουταμίνη, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης III και η νοραδρεναλίνη.
2. **Θεραπεία μετά τη σταθεροποίηση**, η οποία περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων, που χορηγούνται και στην περίπτωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, και συμπεριλαμβάνουν: α) αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης/αναστολείς των υποδοχέων ΑΤ₁ της αγγειοτασίνης II (AMEA/ARB), β) β-Αναστολείς, γ) αναστολείς των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών ή αναστολείς της αλδοστερόνης (MRA), και δ) διγοξίνη ^{64,75}.

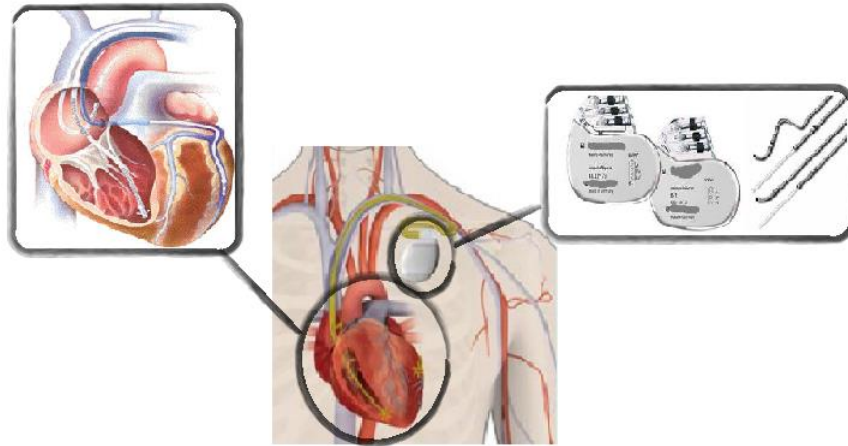
3.4 ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Σε ασθενείς κυρίως τελικού σταδίου, απαραίτητες κρίνονται η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με συσκευές και η χειρουργική θεραπεία ^{68,75}.

3.4.1 Θεραπεία με χρήση συσκευών

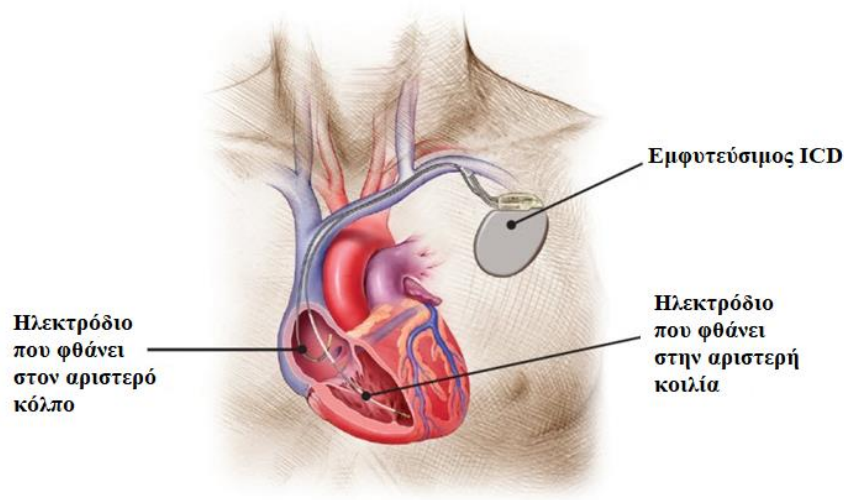
Οι επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης εμπεριέχουν την αμφικοιλιακή βηματοδότηση ή θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) και τους εμφυτεύσιμους καρδιοανατάκτες-απινιδωτές (ICDs).

Ένα ποσοστό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει διαταραχές στο συγχρονισμό μεταξύ αριστερής και δεξιάς κοιλίας, αλλά και ανάμεσα στα διαφορετικά τμήματα της αριστερής κοιλίας. Η αμφικοιλιακή βηματοδότηση συνίσταται στην τοποθέτηση βηματοδοτικών καλωδίων στο δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία και διαμέσου του στεφαναίου κόλπου στην αριστερή καρδιακή φλέβα με σκοπό την ταυτόχρονη βηματοδότηση αριστερής και δεξιάς κοιλίας (*Εικόνα 29*^{85,86}). Με τη μέθοδο αυτή, ουσιαστικά, επιτυγχάνεται επανασυγχρονισμός στην καρδιακή λειτουργία. Με τον καρδιακό επανασυγχρονισμό αποκαθίσταται ο δυσυγχρονισμός ανάμεσα στην αριστερή και τη δεξιά κοιλία (διακοιλιακός δυσυγχρονισμός) και μειώνεται ουσιαστικά ο δυσυγχρονισμός ανάμεσα στα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας (ενδοκοιλιακός δυσυγχρονισμός). Οπότε αναστρέφεται η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας με μείωση της αυξημένης τελοσυστολικής και τελοδιαστολικής διαμέτρου της. Παράλληλα, μειώνεται η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας και αυξάνεται ο διαστολικός όγκος πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και η ταχύτητα ανόδου της πίεσης στη μονάδα του χρόνου. Τέλος, η CRT επιδρά στις μεταλλοπρωτεΐνες και τη μεσοκυττάρια ουσία, στη λειτουργικότητα των πρωτεϊνών των μεσοκυττάρων συνδέσεων και των ιοντικών καναλιών, ενώ μειώνει τους συμπαθητικούς και νευροορμονικούς μηχανισμούς που προάγουν την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών. Ως αποτέλεσμα, βελτιώνονται τα συμπτώματα, η ικανότητα για άσκηση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και η ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ μειώνεται ο αριθμός νοσηλείων του ασθενούς και το ποσοστό θνησιμότητας.



Εικόνα 29: Απεικόνιση CRT. Τα τρία καλώδια του αμφικολιακού βηματοδότη τοποθετούνται στο δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία και διαμέσου του στεφανιαίου κόλπου, στην αριστερή καρδιακή φλέβα για τη βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας ^{85, 86}.

Οι ICDs έχουν πολύ μικρό μέγεθος και εμφυτεύονται υποδόρια στο στήθος του ασθενή με χειρουργική επέμβαση. Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στην καρδιά πραγματοποιείται μέσω μιας φλέβας (**Εικόνα 30** ⁸⁸). Ελαττώνουν σημαντικά την επίπτωση του οφειλόμενου σε κοιλιακές ταχυαρρυθμίες αιφνίδιου θανάτου. Αυτό συμβαίνει διότι διακόπτει τα σποραδικά επεισόδια κακοήθους κοιλιακής αρρυθμίας. Οι κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες ανιχνεύονται με ηλεκτρόδια τα οποία εντοπίζουν τη συχνότητα και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ταχυκαρδίας και βοηθούν στο συγχρονισμό της αντιταχυκαρδικής βηματοδότησης ή της ηλεκτρικής εκκένωσης. Συνίσταται στους ασθενείς με τεκμηριωμένο επεισόδιο εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής. Οι ICDs, αν και ακριβοί, είναι αποτελεσματικοί ^{68, 75, 87}.

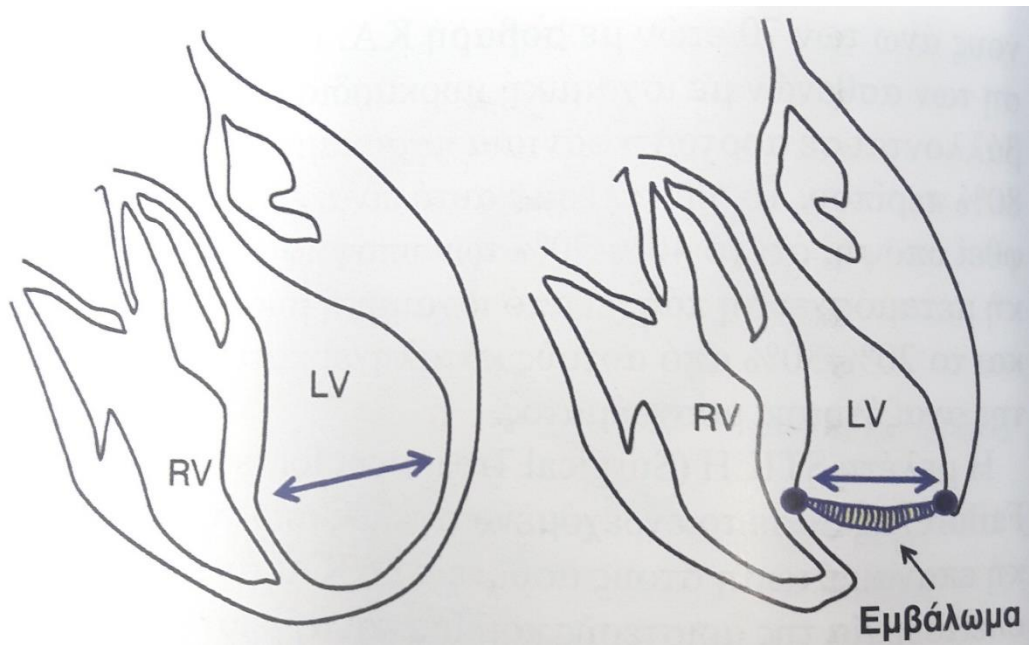


Εικόνα 30: Απεικόνιση εμφυτεύσιμου ICD ⁸⁸.

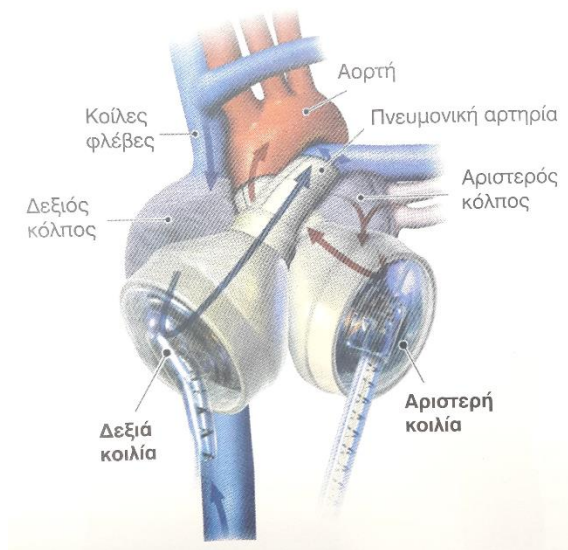
3.4.2 Χειρουργικές μέθοδοι θεραπείας

Οι χειρουργικές μέθοδοι θεραπείας περιλαμβάνουν: α) την αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή μπάι πας (bypass) στους ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, β) την επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας, γ) τις επανορθωτικές επεμβάσεις της αριστερής κοιλίας, δ) τα συστήματα μηχανικής υποβοήθησης της καρδιάς, και ε) τη μεταμόσχευση καρδιάς.

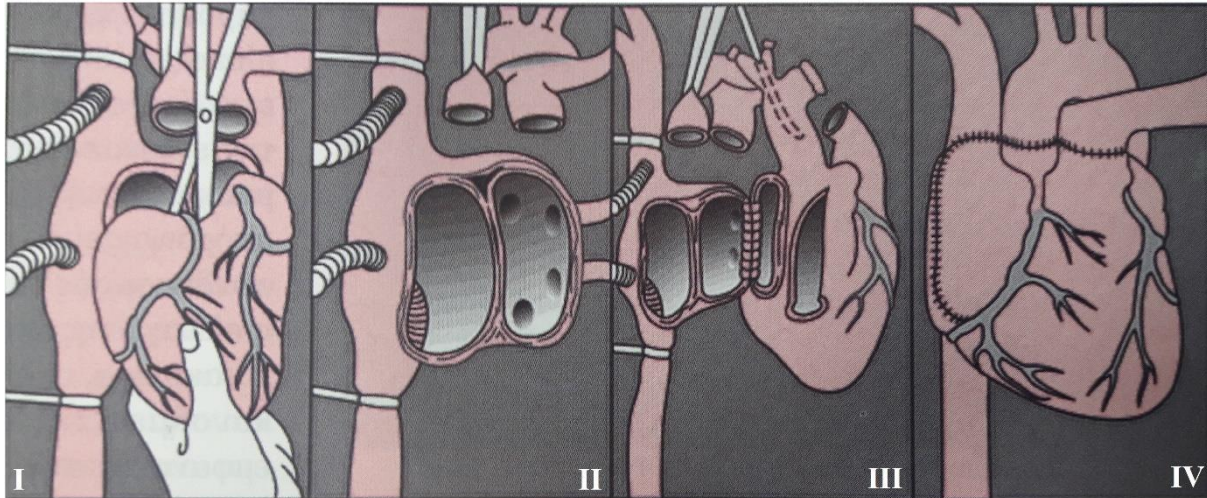
Οι χειρουργικές παρεμβάσεις στοχεύουν στην επιδιόρθωση ανατομικών καρδιακών βλαβών στις στεφανιαίες αρτηρίες, στις καρδιακές βαλβίδες και στην αριστερή κοιλία. Συγκεκριμένα, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη βελτιώνει την κλινική εικόνα και τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας ^{68,75}. Κατά την τεχνική αυτή μία αρτηρία ή μία φλέβα από κάποιο σημείο του σώματος χρησιμοποιείται για να παρακάμψει τα αποκλεισμένα αγγεία, αποκαθιστώντας τη ροή αίματος στην καρδιά. Αυτή η αρτηρία ή φλέβα τοποθετείται με τέτοιο τρόπο, ώστε το οξυγονωμένο αίμα να διέρχεται μέσω αυτής για να φθάσει στον καρδιακό μυ ⁸⁹. Η επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας ενδείκνυται σε ασθενείς με ανεπάρκεια ή στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, και συνίσταται στην εφαρμογή τεχνικών βαλβιδοπλαστικής της μιτροειδούς, με ταυτόχρονη διατήρηση του υποβαλβιδικού μηχανισμού. Οι επανορθωτικές επεμβάσεις της αριστερής κοιλίας έχουν ως στόχο την ελάττωση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας, άρα και της τοιχωματικής τάσης (*Εικόνα 31* ⁷⁵). Τα συστήματα μηχανικής υποβοήθησης της καρδιάς βρίσκουν εφαρμογή κυρίως σε ασθενείς τελικού σταδίου εν αναμονή μεταμόσχευσης. Χρησιμοποιούνται τόσο συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (left ventricular assist device, LVAD), όσο και συσκευές υποβοήθησης αμφοτέρων των κοιλιών (biventricular assist device - BiVAD, total artificial heart – TAH) (*Εικόνα 32* ⁷⁵). Στόχος των συσκευών αυτών είναι η βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου και μπορεί να χρησιμοποιηθούν τόσο σε οξείες, όσο και σε χρόνιες καταστάσεις. Η μεταμόσχευση της καρδιάς (*Εικόνα 33* ⁷⁵) αποτελεί μέθοδο θεραπείας για την τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια. Ως αποτέλεσμα, παρατείνεται η επιβίωση του ασθενούς, βελτιώνεται η ικανότητα για κόπωση και η ποιότητα ζωής, και επιτυγχάνεται η επιστροφή του ασθενούς στην καθημερινή του εργασία. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι περίπλοκη και η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος είναι παρούσα ^{68,75}.



Εικόνα 31: Χειρουργική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. RV: Δεξιά κοιλία, LV: αριστερή ⁷⁵.



Εικόνα 32: Ολική τεχνητή καρδιά ⁷⁵.



Εικόνα 33: Ορθοτοπική μεταμόσχευση καρδιάς. I: Μετά την τοποθέτηση του λήπτη σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η καρδιά αφαιρείται. II: Τα οπίσθια τοιχώματα των κόλπων του λήπτη διατηρούνται στη θέση τους. III: Αναστόμωση των κόλπων και των μεγάλων αγγείων. IV: Τελικό αποτέλεσμα ⁷⁵.

3.5 ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η επιγενετική αποτελεί έναν κλάδο της γενετικής, στον οποίο μελετάται η επίδραση του περιβάλλοντος ενός οργανισμού στο γονιδίωμά του, και ο τρόπος με τον οποίο εξωτερικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη και τη συμπεριφορά του. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι τοξικές ουσίες, η διατροφή, η διάθεσή μας και η άσκηση. Αυτό σημαίνει πως κάποιος μπορεί να έχει κληρονομήσει φυσιολογικό γονίδιο και να εκδηλώσει τελικά μία παθολογική κατάσταση, ή να έχει παθολογικά γονίδια και ο οργανισμός του να λειτουργεί φυσιολογικά. Τα γονίδιά μας δηλαδή δεν είναι στατικά όπως πιστευόταν στο παρελθόν, αλλά πρόκειται για δυναμικές μονάδες που προσαρμόζουν την έκφρασή τους ανάλογα με τις συνθήκες του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται.

Πιθανή θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια έχει αρχίσει να αναζητείται και μέσω της επιγενετικής ⁵⁰. Στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας μελετώνται τα microRNAs ⁹⁰. Πρόκειται για μικρά μη κωδικά τμήματα RNA, τα οποία ρυθμίζουν τη γονιδιακή μεταγραφή και το σχηματισμό των πρωτεϊνών με την αποσιώπηση του αγγελιοφόρου RNA. Η προκλινική έρευνα σε αυτόν τον τομέα έχει καταδείξει ότι τα microRNAs επιδρούν στη μεταβολή της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του ασβεστίου, στην υπερτροφία αριστερής κοιλίας και στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα microRNAs θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας και της ανάγκης μεταμόσχευσης ⁵⁰.

3.6 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μία θεραπευτική επιλογή, η οποία έχει ως στόχο την επιδιόρθωση της πηγής του προβλήματος, που οδηγεί στην εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας ⁹¹. Συνίσταται στην εισαγωγή φυσιολογικών ή τροποποιημένων γονιδίων στα σωματικά κύτταρα ενός οργανισμού-στόχου με σκοπό την επιδιόρθωση ή την παρεμπόδιση της εμφάνισης της νόσου ⁶⁸. Για την επίτευξη του ανωτέρου στόχου απαιτείται: α) η απομόνωση του γονιδίου-στόχου, β) η ανάπτυξη του κατάλληλου οχήματος, και γ) η εύρεση της κατάλληλης μεθοδολογίας «διαμόλυνσης».

Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί, ουσιαστικά, μία στοχευμένη θεραπεία, κατά την οποία κάποιος θεραπευτικός παράγοντας, μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA ή RNA, φθάνει στο κατάλληλο γονίδιο με σκοπό την επιδιόρθωση ή τροποποίηση της έκφρασης αυτού προς την επιθυμητή κατεύθυνση ⁹¹. Η έλλειψη μοσχευμάτων καθιστά όλο και μεγαλύτερη την ανάγκη στροφής του βλέμματος και των ελπίδων για θεραπεία της επιστημονικής κοινότητας προς αυτή την κατεύθυνση ⁶⁸.

3.6.1 Απομόνωση γονιδίου-στόχου

Η απομόνωση του επιθυμητού γονιδίου είναι εφικτή μέσω της δημιουργίας μιας cDNA βιβλιοθήκης, η οποία περιέχει το σύνολο των γονιδίων που εκφράζονται στο συγκεκριμένο ιστό. Για τη δημιουργία αυτής, απομονώνεται αρχικά το ολικό mRNA από τα κύτταρα, και εν συνεχεία το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφάση καταλύει τη σύνθεση DNA έχοντας ως μήτρα mRNA. Εν συνεχεία, τα μόρια cDNA που παρασκευάστηκαν, κλωνοποιούνται, και έτσι προκύπτει η επιθυμητή cDNA βιβλιοθήκη ⁹².

3.6.2 “Οχήματα μεταφοράς”

Η επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας στηρίζεται στο φορέα που θα χρησιμοποιηθεί ως “όχημα μεταφοράς”. Αν και έχουν χρησιμοποιηθεί αμφότεροι οι ιικοί και οι μη-ιικοί φορείς, οι ιικοί φορείς είναι, σε γενικές γραμμές, αποτελεσματικότερα “οχήματα μεταφοράς”, όταν πρόκειται για εισαγωγή τμημάτων DNA σε άλλα κύτταρα ⁹¹.

Ευρέως χρησιμοποιούμενοι ιικοί φορείς είναι οι ακόλουθοι:

- α. **φακοϊοί** (lentiviruses) ⁹¹, οι οποίοι είναι ρετροϊοί και διαθέτουν γονιδίωμα μονόκλωνο RNA. Περιβάλλονται από φάκελο με προεξέχουσες γλυκοπρωτεΐνες, που βοηθούν στην προσκόλληση στην εξωτερική μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή. Ενσωματώνονται στο γονιδίωμα, και διαθέτουν ένζυμα αντίστροφης μεταγραφάσης, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση DNA, χρησιμοποιώντας ως καλούπι το ιικό RNA, κατά την είσοδό του στο κύτταρο-ξενιστή ^{93, 94}. Μειονεκτούν στο γεγονός ότι ενσωματώνονται μόνο σε ενεργά πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα ⁹⁵.
- β. **αδενοϊοί** (adenoviruses) ⁹¹, οι οποίοι είναι μεσαίου μεγέθους και άνευ φακέλου ιοί, και διαθέτουν γονιδίωμα γραμμικό δίκλωνο DNA ⁹³. Ενσωματώνονται τόσο σε διαφοροποιημένα, όσο και σε μη διαφοροποιημένα κύτταρα. Μπορούν να μεταφέρουν μεγάλα τμήματα γονιδίων, να αναπαραχθούν σε μεγάλες ποσότητες και να διεισδύσουν σε μεγάλο αριθμό κυττάρων. Η χρήση τους στον άνθρωπο είναι ασφαλής, καθώς δεν προκαλούν κάποια παθολογεία ^{96, 97}. Μειονεκτούν στο γεγονός ότι αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, από το οποίο, βέβαια, εν τέλει διαφεύγουν ⁹⁸, και στο ότι δεν ενσωματώνονται στον πυρήνα, οπότε έχουν μικρό χρόνο έκφρασης ⁹⁹.
- γ. **αδενο-σχετιζόμενοι ιοί** (adeno-associated viruses, AAVs), οι οποίοι περιβάλλονται από ιικό καψίδιο και διαθέτουν γονιδίωμα μονόκλωνο DNA ^{91,93}. Ενσωματώνονται στο γονιδίωμα, εμφανίζουν σταθερότητα στη μεταφορά, και μπορούν να μολύνουν και μη πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα ¹⁰⁰. Διακρίνονται από χαμηλή αντιγονικότητα, και έλλειψη παθολογείας. Μειονεκτούν στο γεγονός ότι είναι δύσκολη η παραγωγή τους ⁹³, χωρούν μόνο γονίδια μεγέθους έως 4,7kb, και ο κίνδυνος μεταλλάξεων είναι αυξημένος ¹⁰⁰. Από τους AAVs, οι πιο πολλά υποσχόμενοι για την περίπτωση της γονιδιακής θεραπείας με στόχο την καρδιά, είναι οι ανασυνδυασμένοι AAVs (Recombinant AAVs, rAAVs). Ευρέως χρησιμοποιούμενοι, επίσης, στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ο AAV1, AAV6, AAV8 και AAV9 ^{91, 93}.

3.6.3 Μεθοδολογία “διαμόλυνσης”

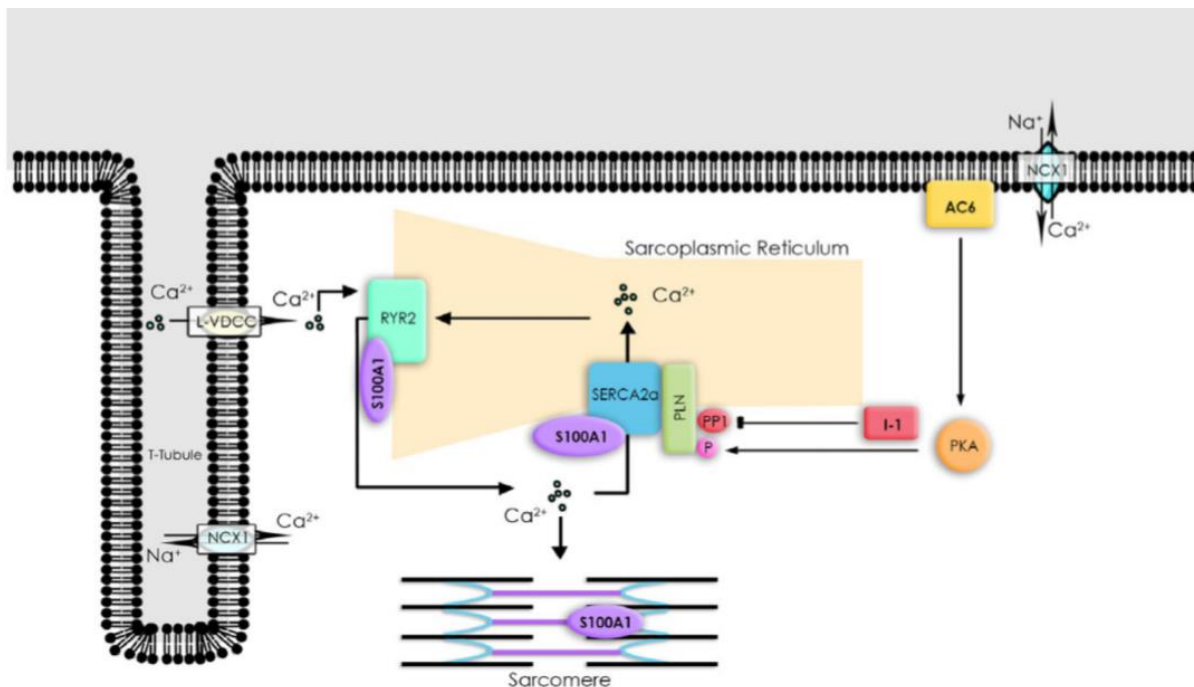
Για να επιτευχθεί η “διαμόλυνση” της καρδιάς, θα πρέπει να μεταφερθεί ο ιικός φορέας στο επιθυμητό σημείο. Η μεθοδολογία μεταφοράς των ιικών φορέων στην καρδιά έχει μεταβληθεί με την πάροδο των χρόνων. Στα αρχικά πειράματα γινόταν απευθείας ενδομυοκαρδιακή ένεση, τόσο σε μικρότερα, όσο και σε μεγαλύτερα ζώα. Μέσω της τεχνικής αυτής παρατηρήθηκαν μεταβολές στην έκφραση κάποιων πρωτεϊνών, οπότε και στη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου. Οι μεταβολές

αυτές όμως αφορούσαν μόνο την περιοχή όπου έγινε η έγχυση. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές στην αναζήτηση νέων τεχνικών. Δοκίμασαν να προχωρήσουν σε “διαμόλυνση” με ένεση αδενοϊών και αδενο-σχετιζόμενων ιικών φορέων, με τη βοήθεια καθετήρα πάντα, στις ρίζες της αορτής. Η τεχνική αυτή λειτούργησε σε ποντίκια και αρουραίους, αλλά παρουσίασε αρκετά προβλήματα σε μεγαλύτερα ζωικά μοντέλα και ανθρώπους. Αργότερα, δοκίμασαν τη χορήγηση ενδοφλεβίως AAV φορέων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ήταν αποτελεσματικό μόνο, όταν η ένεση γίνει στην πρόσθια μεσοκοιλιακή φλέβα αντίστροφα προς τη φυσιολογική ροή του αίματος. Το τελευταίο διάστημα, σε προκλινικές μελέτες σε μικρά και σε μεγάλα ζώα, έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της ενδοκοιλιακής ένεσης του ιικού φορέα σε συνδυασμό με κάποια ουσία, όπως το νιτροπρωσσικό νάτριο, που βελτιώνει τη γονιδιακή μεταφορά ⁹³.

3.6.4 Εφαρμογές

Οι πρώτες απόπειρες γονιδιακής θεραπείας ξεκίνησαν πριν περίπου 20 χρόνια από δύο εργαστήρια στην Αμερική. Στο Πανεπιστήμιο του Michigan, οι Betsy and Gary Nabel έδειξαν ότι οι ιικοί φορείς μπορούσαν να μεταφέρουν DNA δια μέσω των αρτηριακών τοιχωμάτων. Ενώ, ο Jeffrey Isner στο Νοσοκομείο St. Elizabeth’s στη Βοστώνη, για να πετύχει το ίδιο αποτέλεσμα, χρησιμοποίησε ένα πολυμερές υδρογέλης, στο οποίο είχε προσαρμόσει ένα πλασμίδιο, που περιείχε το γονίδιο του ανθρώπινου αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (human vascular endothelial growth factor gene). Πρόσφατα, μάλιστα, ερευνητές προσπάθησαν να δοκιμάσουν κατά πόσο μέσω της γονιδιακής θεραπείας, μπορεί να αλλάξει ο φαινότυπος ζωικών μοντέλων και ανθρώπων με δυσμορφία της αριστερής κοιλίας. Σήμερα, οι μέθοδοι γονιδιακής θεραπείας επικεντρώνονται στις ακόλουθες καρδιακές πρωτεΐνες: την αδενυλική κυκλάση 6 (AC6), την S100A1, το β-αδρενεργικό υποδοχέα κινάσης ct (βARKct), το σαρκοενδοπλασματικό δίκτυο (SR), την Ca²⁺-ATPase (SERCA2a), τις ουροκορτίνες (Ucn), και τη Bcl2-BAG3 ⁹³.

Επικεντρώνονται οι έρευνες σε αυτές τις πρωτεΐνες, διότι έχει αποδειχθεί ότι η αποτυχία σωστής ρύθμισης του καρδιακού Ca²⁺ είναι μία ανωμαλία του μυοκαρδίου, που έχει κομβικό ρόλο στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η σύσπαση και η χαλάρωση του μυοκαρδίου οφείλεται στην ενορχηστρωμένη ανακύκλωση του Ca²⁺ από το κυτταρόπλασμα, το σαρκοπλασματικό δίκτυο και το σαρκομερές. Οπότε ο κατάλληλος χειρισμός των πρωτεϊνών, που συμμετέχουν στο μονοπάτι αυτό, αποτελεί μία ελπιδοφόρα θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (*Εικόνα 34* ⁹¹) ⁹¹.



Εικόνα 34: Το μονοπάτι ανακύκλωσης του Ca^{2+} αποτελεί στόχο της γονιδιακής θεραπείας σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας. Κατά την εκπόλωση της μεμβράνης, μία μικρή ποσότητα Ca^{2+} , που επάγεται από την ενεργοποίηση των τασεοελεγχόμενων καναλιών L-VDCC, ενεργοποιεί την απελευθέρωση του αποθηκευμένου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο Ca^{2+} μέσω του υποδοχέα ρυανοδίνης (RYR2). Αυτά τα ιόντα Ca^{2+} διαχέονται στο κυτταρόπλασμα προκαλώντας καρδιακή συστολή. Η χαλάρωση του καρδιακού μυός καταλύεται από μία άλλη αντλία Ca^{2+} , την SERCA2a, της οποίας η δράση ρυθμίζεται από την ασβεστιο-δεσμευτική πρωτεΐνη S100A1. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση μιας ATPάσης κατά τη δέσμευση Ca^{2+} ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση (AC6), αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A (PKA). Η PKA με τη σειρά της φωσφορυλιώνει τη φωσφολαμπάνη, που λειτουργεί ως αναστολέας της SERCA2a, με αποτέλεσμα να μην παρεμποδίζεται πλέον η δράση του ⁹¹.

3.6.4.1 Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a)

Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η λειτουργία του διαύλου SERCA2a - ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά του Ca^{2+} - είναι ελαττωματική, και συγκεκριμένα εμφανίζει μειωμένη δραστηριότητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας, καθώς παρατηρείται απώλεια του ενδοκυττάριου ασβεστίου και μείωση των επιπέδων του στο μυοκάρδιο ^{100, 101}. Γι' αυτό το λόγο κρίθηκε σκόπιμη, η μελέτη του κύκλου του Ca^{2+} στα κύτταρα ⁹¹.

Σε πειράματα που έγιναν αρχικά σε ποντίκια, παρατηρήθηκε βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, μετά από ένεση του γονιδίου του διαύλου προσδεδεμένο σε αδενοϊό (Ad.SERCA2a) στη βάση της αορτής ^{100, 101}. Μάλιστα, σε ζωικά μοντέλα με καρδιακή ανεπάρκεια,

βρέθηκε ότι η υπερέκφραση του SERCA2a έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Αργότερα σε ανθρώπους με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, έγιναν οι ίδιες δοκιμές, με τη διαφορά ότι χρησιμοποιήθηκε AAV1-φορέας (AAV1.SERCA2a). Τα αποτελέσματα δεν ήταν εξίσου ενθαρρυντικά ⁹¹.

3.6.4.2 Αδενυλική κυκλάση 6 (AC6)

Η AC6 είναι ένα ένζυμο, που καταλύει τη μετατροπή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε κυκλική 3', 5'- κυκλική αδενοσίνη (cAMP) και πυροφωσφορικό, και λειτουργεί ως ο κεντρικός ρυθμιστής της λειτουργικότητας του διαύλου SERCA2a και της κινητικότητας του Ca²⁺ στα καρδιομυοκύτταρα ¹⁰². Αυξημένη συγκέντρωση AC6 δρα προς όφελος των καρδιομυοκυττάρων, μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA). Η ενεργοποιημένη PKA φωσφορυλιώνει τον αναστολέα του SERCA2a, με αποτέλεσμα την επακόλουθη ενεργοποίηση αυτού. Σε προκλινικές μελέτες, η διαμεσολαβούμενη από αδενοϊό απελευθέρωση ενός διαγονιδίου AC6, βελτίωσε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, και αύξησε το ποσοστό επιβίωσης ⁹¹.

3.6.4.3 S100A1

Άλλος ένας ελκυστικός στόχος για τη γονιδιακή θεραπεία είναι η ασβεστιο-δεσμευτική πρωτεΐνη S100A1, η οποία έχει πιθανώς ινότροπη δράση και εντοπίζεται σε χαμηλά επίπεδα στον ισχαιμικό ιστό ^{103, 104}. Στα καρδιομυοκύτταρα, η S100A1 ρυθμίζει το Ca²⁺-ελεγχόμενο δίκτυο λειτουργίας του σαρκοπλασματικού δικτύου, του σαρκομερούς και των μιτοχονδρίων, μέσω ρύθμισης της δραστηριότητας του υποδοχέα ρυανοδίνης (RYR2), του SERCA2a, και της μιτοχονδριακής F1-ATPάσης. Η στοχευμένη μεταφορά του γονιδίου της S100A1 στο μυοκάρδιο μικρών πασχόντων ζωικών μοντέλων, ενίσχυσε την καρδιακή λειτουργία, βελτίωσε τη συσταλτικότητα και συνέβαλε στην αναστροφή της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας. Η αποτελεσματική θεραπευτική δράση αυτής της μεθόδου επιβεβαιώθηκε και κατά τη μεσολαβούμενη από τον AAV9 μεταφορά του γονιδίου αυτού (AAV9.S100A1) σε καρδιομυοκύτταρα χοίρου ^{91, 104}.

3.6.4.4 Φωσφολαμπάνη

Η φωσφολαμπάνη παρεμποδίζει τη δράση του SERCA2a. Μέσω της δέσμευσής της, λοιπόν, με τη χρήση γονιδιακών τεχνικών, υποβοηθείται η λειτουργία του μυοκαρδίου ¹⁰⁵. Σε μελέτες, που διεξήχθησαν σε ζωικά μοντέλα και κύτταρα ανθρώπων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και στις οποίες χορηγήθηκε το προϊόν προσθήκης “antisense phospholamban” σε αδενοϊό,

παρατηρήθηκε βελτίωση της συσταλτικότητας. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της φωσφολαμπάνης μειώθηκε 48 ώρες μετά τη χορήγηση του σκευάσματος, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της δραστηριότητας του μυοκαρδιακού κυττάρου ¹⁰⁶.

3.6.4.5 β-αδρενεργικό σύστημα ¹⁰⁷

Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς ανήκουν στην οικογένεια των G-πρωτεϊνών με επτά διαμεμβρανικές έλικες ¹⁰⁸. Τόσο οι κόλποι, όσο και οι κοιλίες διαθέτουν μυοκαρδιακούς β-αδρενεργικούς υποδοχείς ομοιόμορφα κατανομημένους σε όλη τους την έκταση. Μία από τις δράσεις τους, είναι η ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού και η συσταλτικότητα ως απόκριση στις κατεχολαμίνες ¹⁰⁹. Η σύνδεση μιας κατεχολαμίνης στον παραπάνω υποδοχέα, προκαλεί το διμερισμό του υποδοχέα στις υπομονάδες του, G_a και $G_{\beta\gamma}$ ¹⁰⁸. Η υπομονάδα α (G_a) ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση, η οποία οδηγεί στην παραγωγή cAMP, το οποίο ελέγχει τα κανάλια ιόντων και ασκεί θετική ινότροπο και χρονότροπο δράση ¹¹⁰. Η απενεργοποίηση του υποδοχέα ρυθμίζεται από μία οικογένεια κινασών σερίνης-θρεονίνης -γνωστές ως GRKs ή β-ARK, όπως η β-ARK1, που αναγνωρίζουν και ενεργοποιούν μόνο υποδοχείς συνδεδεμένους με κατεχολαμίνη, και από β-αρρεστίνες, μικρές πρωτεΐνες με μεγάλη πλαστικότητα που απευαισθητοποιούν υποδοχείς συνδεδεμένους με G-πρωτεΐνες ⁹³.

Στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς έχουν μειωμένη ευαισθησία ¹¹¹, ενώ η συγκέντρωση της β-ARK1 είναι αυξημένη, γεγονός που εξηγεί τη μειωμένη ευαισθησία των προηγούμενων ^{112, 113}. Οπότε, η δέσμευση της β-ARK1 από τον β-ARKct, οδηγεί σε βελτίωση της κατάστασης ^{114, 115}. Ο παράγοντας β-ARKct χορηγείται με τη βοήθεια του AAV6. Στα μέχρι τώρα πειράματα σε αρουραίους με καρδιακή ανεπάρκεια, η έγχυση του AAV6/β-ARKct έγινε απευθείας στο κοιλιακό μυοκάρδιο ⁹³.

Δεδομένου ότι τα πειράματα δεν είχαν τα ανάλογα αποτελέσματα σε μεγαλύτερα ζωικά μοντέλα, δεν έχουν ξεκινήσει ακόμα κλινικές δοκιμές.

3.6.4.6 Ουροκορτίνες (Ucn)

Οι ουροκορτίνες είναι μία ομάδα ενδογενών ορμονικών πεπτιδίων, αποτελούμενη από τις Ucn1, Ucn2 και Ucn3, που ρυθμίζονται από τον παράγοντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης. Ο παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης και η Ucn1 μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη μέσω της απελευθέρωσης του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF- α). Αντίθετα, οι Ucn2 και Ucn3 έχουν ινοτροπικές και χρονοτροπικές επιδράσεις, που αποδίδονται κυρίως στις ισχυρές αγγειοδιασταλτικές τους επιδράσεις.

Οι προκλινικές μελέτες, κατά τις οποίες οι παράγοντες αυτοί εγχύθηκαν σε μεγάλα ζώα, και εν συνεχεία οι αξιολογήσεις που έγιναν σε ασθενείς με οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, έδειξαν ότι οι Ucn2 και Ucn3 έχουν ευεργετικές επιδράσεις στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας ⁹³.

3.6.4.7 Bcl-2

Άλλος ένας θεραπευτικός στόχος είναι να καταστούν τα καρδιακά μυϊκά κύτταρα ανθεκτικότερα στην απόπτωση. Συγκεκριμένα, η μεταφορά Bcl-2, Akt ή ενεργοποιημένων γονιδίων της κινάσης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 3' (PI-3 κινάση) σε καρδιομυοκύτταρα, έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την απόπτωση σε καρδιομυοκύτταρα. Η Bcl-2 έχει αντιαποπτωτική δράση ¹¹⁶, ενώ τα προϊόντα των γονιδίων της κινάσης PI-3 και της Akt συμμετέχουν στο αντιαποπτωτικό μονοπάτι που ενεργοποιείται από τον αυξητικό παράγοντα της ινσουλίνης ^{117, 118}.

3.7 ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

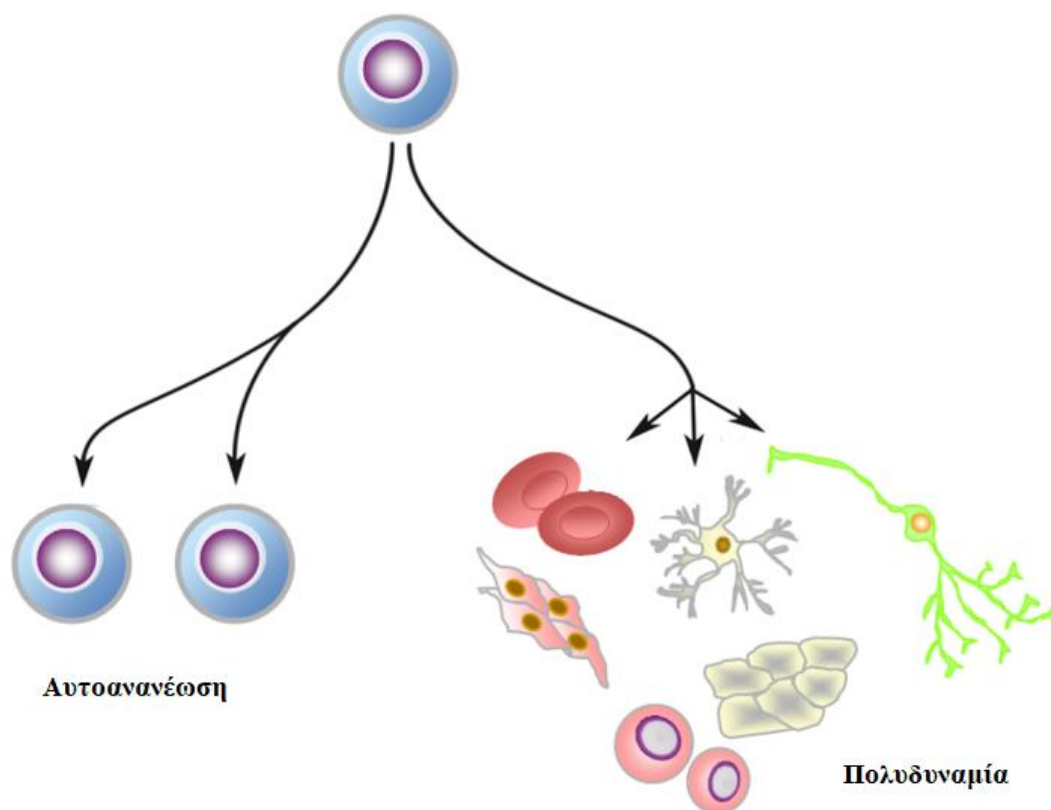
Οι πιθανότητες μακροχρόνιας επιβίωσης ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρδιακή ανεπάρκεια είναι μικρές. Σήμερα ως θεραπεία για να επιτευχθεί μακροχρόνια επιβίωση, συνίσταται η μεταμόσχευση καρδιάς. Γι' αυτό το λόγο αναζητούνται νέες καινοτόμες θεραπείες, που θα επιτρέψουν την αποκατάσταση της καρδιακής βλάβης και βελτίωση της ζωής των ασθενών χωρίς να απαιτείται η μεταμόσχευση καρδιάς ¹¹⁹.

Η χρήση των βλαστικών κυττάρων ως θεραπευτικών μέσων θεωρείται ότι αποτελεί τη λύση του μέλλοντος. Γι' αυτό το λόγο, τα τελευταία χρόνια έχουν ενταθεί οι έρευνες γύρω από τις ιδιότητές τους, τους τρόπους απομόνωσής τους και τις χρήσεις τους.

3.7.1 Ορισμός

Τα βλαστικά κύτταρα είναι κύτταρα με συγκεκριμένες ιδιότητες (*Εικόνα 35* ¹²⁰). Πρώτον, έχουν τη δυνατότητα αυτο-ανανέωσης. Όταν εισέλθουν δηλαδή, στη φάση της μιτωτικής διαίρεσης, τότε το κάθε βλαστικό κύτταρο διαιρείται, είτε προς δύο ίδια βλαστικά κύτταρα (συμμετρική διαίρεση), είτε προς ένα βλαστικό κύτταρο πανομοιότυπο με το αρχικό και ένα διαφοροποιημένο (ασύμμετρη διαίρεση). Δεύτερον, διαθέτουν την ικανότητα της πολυδυναμίας, δηλαδή της διαφοροποίησης προς ποικίλους κυτταρικούς τύπους, αναλόγως του περιβάλλοντος

και των ερεθισμάτων που δέχεται το μητρικό κύτταρο. Τρίτον, μπορούν να ανασυνθέτουν in vivo λειτουργικούς ιστούς ^{121, 122, 123}.



Εικόνα 345: Τα βλαστικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα της αυτοανανέωσης, της πολυδυναμίας και είναι σε θέση να ανασυνθέτουν in vivo λειτουργικούς ιστούς ¹²⁰.

3.7.2 Διάκριση Βλαστικών κυττάρων

Η διάκριση των βλαστικών κυττάρων γίνεται βάση του δυναμικού διαφοροποίησής τους (**Πίνακας 5** ^{121, 124}).

3.7.2.1 Ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα

Ως ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα θεωρούνται το ζυγωτό και τα κύτταρα που προκύπτουν από τις πρώτες μιτωτικές διαιρέσεις μέχρι το στάδιο των τεσσάρων κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά δεν παρουσιάζουν κανενός είδους διαφοροποίηση, αλλά έχουν την ικανότητα να διαφοροποιηθούν προς όλους τους εμβρυϊκούς και εξωεμβρυϊκούς ιστούς, δηλαδή να σχηματίσουν το έμβρυο και την τροφοβλάστη του πλακούντα ¹²⁵.

3.7.2.2 Πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα

Ως πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα χαρακτηρίζονται τα κύτταρα, τα οποία απομονώνονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα (Inner cell mass, ICM) της βλαστοκύστης ¹²⁶. Τα κύτταρα της ICM διαφοροποιούνται προς τους κυτταρικούς τύπους των τριών βλαστικών δερμάτων (ενδόδερμα, μεσόδερμα και εξώδερμα). Παραδείγματα πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων αποτελούν τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (Embryonic Stem Cells, ESCs), και τα εμβρυονικά γεννητικά κύτταρα (Embryonic Germ Cells, EGCs) ¹²⁵. Επίσης, τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs), ανήκουν σε αυτή την κατηγορία και προέρχονται από πλήρως διαφοροποιημένα σωματικά κύτταρα μέσω επαναπρογραμματισμού με τη χρήση κατάλληλων μεταγραφικών παραγόντων ¹²¹.

3.7.2.3 Πλειοδύναμα βλαστικά κύτταρα

Τα πλειοδύναμα βλαστικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε ένα περιορισμένο εύρος κυτταρικών σειρών. Η διαφοροποίησή τους εξαρτάται από το είδος του ιστού, στο οποίο εδρεύουν ¹²⁵. Στους διάφορους ιστούς τα βλαστικά κύτταρα εντοπίζονται σε συγκεκριμένες θέσεις, τους λεγόμενους θώκους (niches). Όταν δεχθούν τα κατάλληλα ερεθίσματα, διαφοροποιούνται προς τον επιθυμητό κυτταρικό τύπο, προκειμένου να αποκαταστήσουν τη βλάβη ¹²⁷. Παραδείγματα πλειοδύναμων βλαστικών κυττάρων αποτελούν τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα (Adult Stem Cells, ASCs) και τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (Fetal Stem Cells) ¹²⁵.

3.7.2.4 Ολιγοδύναμα βλαστικά κύτταρα

Τα ολιγοδύναμα βλαστικά κύτταρα έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης σε ακόμα μικρότερο αριθμό διαφορετικών κυτταρικών τύπων σε σχέση με τα πλειοδύναμα βλαστικά κύτταρα. Παράδειγμα αποτελούν τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης προς μυελοειδή και λεμφοειδή κύτταρα ¹²⁴.

3.7.2.5 Μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα

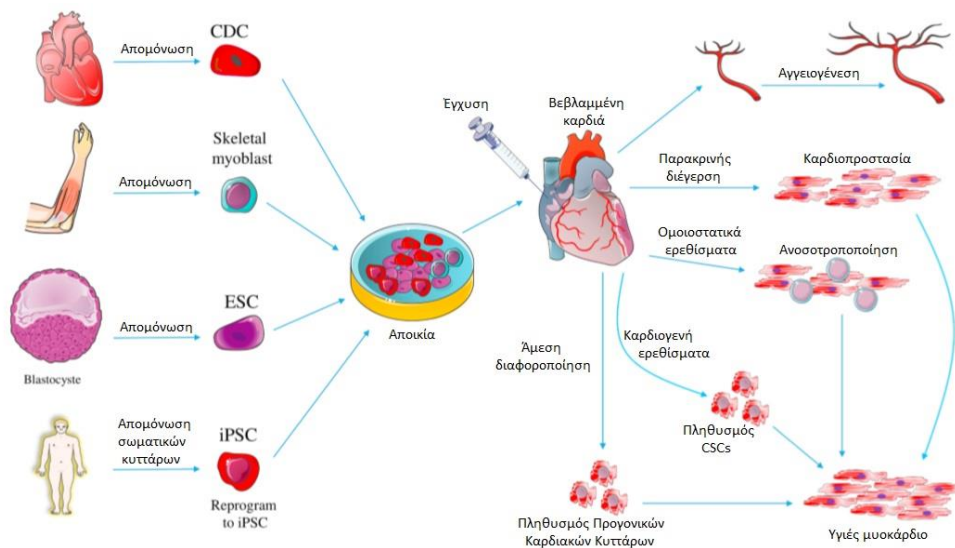
Τα μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα αποτελούν μία ομάδα κυττάρων, τα οποία έχουν την ικανότητα διαφοροποίησης μόνο προς μία κυτταρική σειρά. Παράδειγμα μονοδύναμων κυττάρων αποτελούν τα νευρικά κύτταρα ¹²⁸ και τα μυϊκά βλαστικά κύτταρα ¹²⁴.

Πίνακας 5: Κατηγορίες βλαστικών κυττάρων

Κατηγορίες	Ιδιότητες	Παραδείγματα
Ολοδύναμα (Totipotent)	Διαφοροποιούνται προς όλους τους εμβρυϊκούς και εξωεμβρυϊκούς ιστούς, με αποτέλεσμα να μπορούν να δώσουν έναν ολοκληρωμένο, βιώσιμο οργανισμό	Ζυγωτό
Πολυδύναμα (Pluripotent)	Διαφοροποιούνται σε ιστούς που προέρχονται και από τις τρεις εμβρυϊκές στιβάδες (ενδόδερμα, μεσόδερμα και εξώδερμα)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (Embryonic Stem Cells, ESCs), που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης 2. Επαγόμενα πολυδύναμα κύτταρα (induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs), τα οποία προκύπτουν μέσω επαναπρογραμματισμού από διαφοροποιημένα σωματικά κύτταρα
Πλειοδύναμα (Multipotent)	Διαφοροποιούνται μόνο προς ορισμένους κυτταρικούς τύπους, και συγκεκριμένα μπορούν να ωριμάσουν μόνο σε κύτταρα του ιστού ή του οργάνου από το οποίο προέρχονται, με σκοπό τη συντήρηση ή την επιδιόρθωση αυτού του οργάνου	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε κύτταρα λιπώδους ιστού, οστού και χόνδρου 2. Βλαστικά κύτταρα ενηλίκων 3. Εμβρυϊκά Βλαστικά κύτταρα (Fetal stem cells)
Ολιγοδύναμα (Oligopotent)	Διαφοροποιούνται μόνο προς πολύ συγγενικά κύτταρα	Αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε μυελοειδή και λεμφοειδή κύτταρα
Μονοδύναμα (Unipotent)	Διαφοροποιούνται μόνο προς ένα συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο	Μυϊκά βλαστικά κύτταρα

3.7.3 Εφαρμογές

Μετά την πρώτη αναφορά το 1998 ότι ο σκελετικός μυς έχει την ικανότητα να επιδιορθώνει την καρδιά, και δεδομένου ότι στο μυοκάρδιο λαμβάνουν χώρα διαδικασίες αυτοανανέωσης των κυττάρων, η επιστημονική κοινότητα έστρεψε το βλέμμα της προς τις κυτταρικές θεραπείες, στις οποίες χρησιμοποιούνται διάφοροι τύποι κυττάρων, με κύρια τα διάφορα είδη βλαστικών κυττάρων. Τα κύτταρα που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως είναι τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs), τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (Embryonic Stem Cells, ESCs), τα καρδιακά βλαστικά κύτταρα (Cardiac Stem Cells, CSCs) και οι σκελετικοί μυοβλάστες (Skeletal Myoblasts), των οποίων οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης συνοψίζονται στην [Εικόνα 36](#)¹¹⁹. Επίσης, τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (Mesenchymal stem cells, MSCs), διερευνώνται για τη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων, και κατ' επέκταση της καρδιακής ανεπάρκειας^{129, 130}.



Εικόνα 356: Σχηματική αναπαράσταση του προτεινόμενου μηχανισμού δράσης των βλαστικών κυττάρων κατά τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Αναπαρίστανται οι προτεινόμενοι, υποθετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων δρουν οι διάφοροι πληθυσμοί βλαστικών κυττάρων με σκοπό την αποκατάσταση και επιδιόρθωση της καρδιακής λειτουργίας. Τα βλαστικά και τα προγονικά κύτταρα απομονώνονται είτε από αυτόλογες, είτε από ετερόλογες πηγές¹¹⁹.

3.7.3.1 Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα

Τα iPSCs προέρχονται από ενήλικα σωματικά κύτταρα μέσω επαναπρογραμματισμού ¹¹⁹ (*Εικόνα 37* ¹²⁹). Η επαναστατική αυτή ανακάλυψη έγινε από τους Takahasi και Yamanaka το 2006. Συγκεκριμένα δημιούργησαν iPSCs από ινοβλάστες ποντικών με τη χρήση των ακολούθων τεσσάρων μεταγραφικών παραγόντων: Oct3/4, Klf4, Sox2 και c-Myc, οι οποίοι είναι γνωστοί και ως OKSM ¹³¹. Αργότερα, δύο άλλες ερευνητικές ομάδες, δημιούργησαν τα πρώτα iPSCs από ανθρώπινα κύτταρα (hiPSCs). Η μία εξ αυτών των ομάδων χρησιμοποίησε τους παράγοντες Oct3/4, Klf4, Sox2, c-Myc, ενώ η άλλη τους Oct3/4, Klf4, Nanog και LIN28 ^{132, 133}. Το 2008, κατέστη δυνατή η χρήση αδενοϊών, οι οποίοι δεν ενσωματώνονται στο γονιδίωμα των κυττάρων, καθώς επίσης και πλασμιδίων για τη δημιουργία iPSCs ^{134, 135}. Το 2009, έγιναν οι πρώτες προσπάθειες επαναπρογραμματισμού των κυττάρων με εισαγωγή των απαραίτητων πρωτεϊνών απευθείας μέσα στο κύτταρο. Οι πρωτεΐνες αυτές, που ήταν ουσιαστικά τα προϊόντα των γονιδίων των παραγόντων OKSM., εισήχθησαν στο εσωτερικό των κυττάρων με τη βοήθεια ενός τομέα πολυαργινίνης προσκολλημένο στο καρβοξυτελικό άκρο τους ¹³⁶.

Τα iPSCs μειονεκτούν στο γεγονός ότι εάν χρησιμοποιηθούν ρετροϊοί ως φορείς εισαγωγής των απαραίτητων για τον επαναπρογραμματισμό πρωτεϊνών, υπάρχει κίνδυνος απορρύθμισης της διαδικασίας μεταγραφής κατά την εισαγωγή των ιών στα σωματικά κύτταρα, και καρκινογένεσης ¹³⁷⁻¹³⁹, καθώς οι μεταγραφικοί παράγοντες Oct3/4, Klf4 και c-Myc λειτουργούν και ως ογκογονίδια ¹¹⁹. Επίσης, κατά την καλλιέργεια των iPSCs υπάρχει η περίπτωση δημιουργίας de novo μεταλλάξεων. Για αυτό το λόγο, θα πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος της καλλιέργειας για τυχαίες μεταλλάξεις, λόγω του αυξημένου κινδύνου καρκινογένεσης ¹⁴⁰.

Οι ιδιότητές τους είναι παρόμοιες με αυτές των ESCs, καθώς έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης προς μια ποικιλία κυτταρικών τύπων, όπως τα καρδιομυοκύτταρα ¹¹⁹. Έχουν, όμως, και κάποιες διαφορές, όπως ότι εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα σχηματισμού τερατωμάτων συγκριτικά με τα ESCs ¹⁴¹. Περαιτέρω, η διαφοροποίηση των iPSCs κατευθύνεται με μεγαλύτερη ευκολία προς το είδος κυττάρων από τα οποία προήλθε ¹⁴².

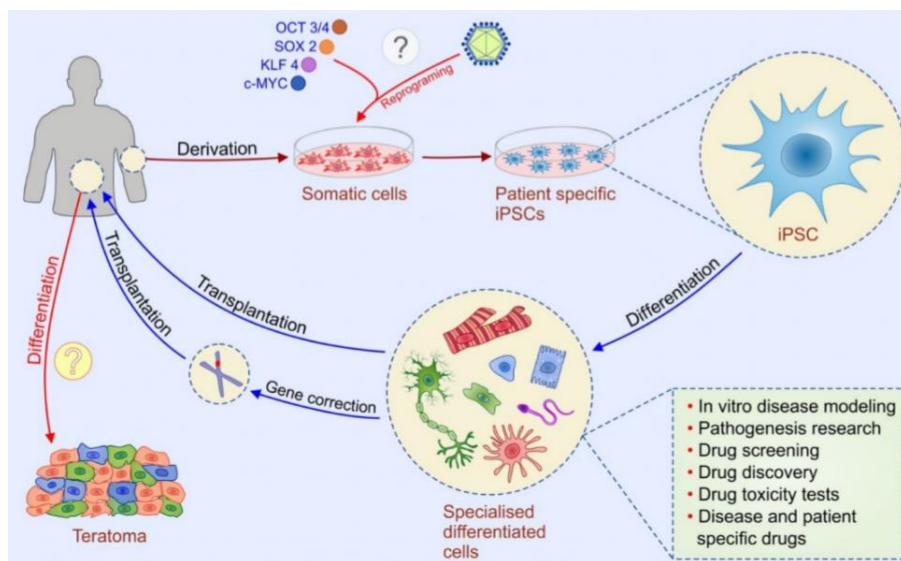
Για την αποφυγή των προβλημάτων, που προκύπτουν από τη χρήση ικών φορέων (π.χ.: ρετροϊοί), που ενσωματώνονται στο γονιδίωμα, μελετώνται η χρήση: α) αδενοϊών ^{134, 143}, β) ιών Sendai (RNA ιός) ¹⁴⁴, γ) λιποσωμάτων ¹⁴⁵, δ) πλασμιδιακών φορέων ¹³⁵, ε) μικρών κυκλικών

μορίων DNA ¹⁴⁶, στ) miRNAs ¹⁴⁷, ζ) το σύστημα CRISPR/Cas9, μέσω του οποίου καθίσταται δυνατή η τροποποίηση γονιδιωμάτων, άρα και η επιδιόρθωση μεταλλάξεων ¹⁴⁸.

Σε προκλινικές μελέτες, έχει περιγραφεί η μεταμόσχευση κυτταρικών «φύλλων» αποτελούμενων από καρδιομυοκύτταρα, καθώς επίσης και η μεταμόσχευση ενός *3D fibrin patch* σε πειραματικά μοντέλα χοίρων με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το *3D fibrin patch* αποτελείται από hiPSCs - προερχόμενα από καρδιομυοκύτταρα -, λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα και τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα (IGF-1). Στην πρώτη μελέτη, η χορήγηση των κυτταρικών «φύλλων» έγινε στο επικάρδιο, ενώ στη δεύτερη έγινε ενδομυοκαρδιακή έγχυση. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτιωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και του μυοκαρδιακού μεταβολισμού, και αυξημένη αγγειακή πυκνότητα στη μεταμοσχευμένη περιοχή. Περαιτέρω, το μέγεθος της εμφραγματικής περιοχής ήταν μειωμένο.

Σε άλλη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν hiPSCs -προερχόμενα από καρδιομυοκύτταρα-, ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα σε συνδυασμό με ένα *3D fibrin patch*, στο οποίο βρίσκεται εγκλεισμένος ο IGF-1. Το αποτέλεσμα ήταν βελτιωμένη καρδιακή λειτουργία. Η έγχυση έγινε ενδομυοκαρδιακά σε μοντέλα χοίρων.

Τέλος, μία νέα έρευνα υπέδειξε την επιδιορθωτική ικανότητα των εξωκυτταρικών κυστιδίων (extracellular vesicles) σε μοντέλα ποντικών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, των οποίων η έγχυση έγινε ενδομυοκαρδιακά. Τα εξωκυτταρικά κυστίδια έχουν σχήμα σταγονιδίου, και μεταφέρουν στο εσωτερικό τους βιολογικό και γενετικό υλικό, συμπεριλαμβανομένων βλαστικών κυττάρων και πρωτεϊνών. Το αποτέλεσμα ήταν βελτιωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και αγγείωση ¹¹⁹.



Εικόνα 367: Τα iPSCs προέρχονται από ενήλικα σωματικά κύτταρα μέσω επαναπρογραμματισμού με τη χρήση τεσσάρων μεταγραφικών παραγόντων (Oct3/4, Klf4, Sox2 και c-Myc ή OKSM). Εν συνεχεία, μπορούν να διαφοροποιηθούν προς οποιοδήποτε κυτταρικό τύπο, και να χορηγηθούν πίσω στον ασθενή στα πλαίσια κάποιας κυτταρικής θεραπείας ¹²⁹.

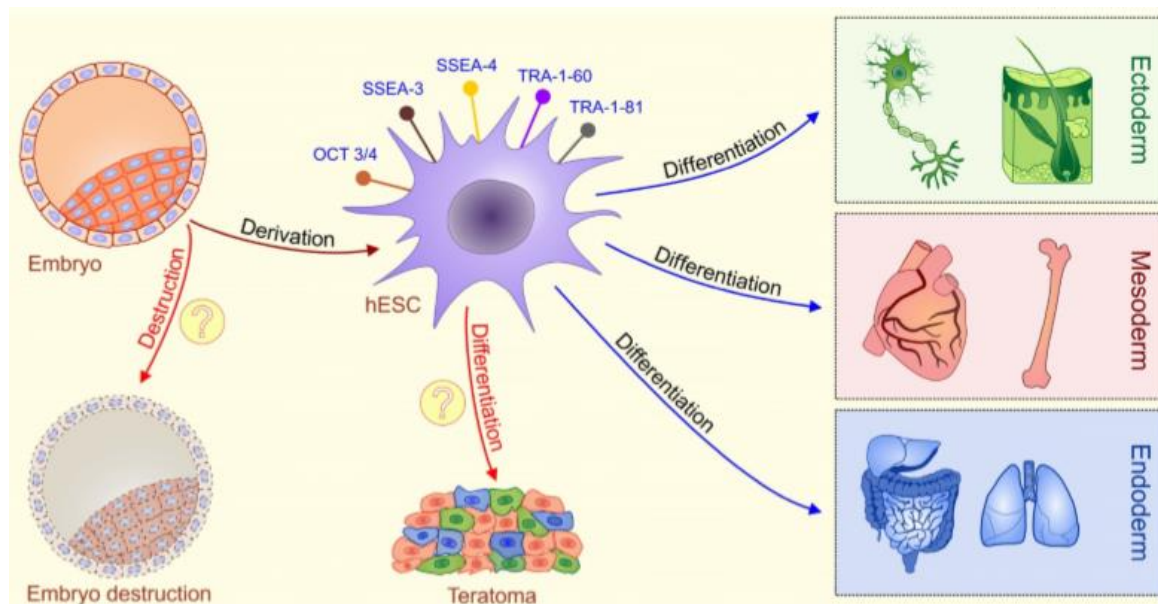
3.7.3.2 Εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (ESCs)

Τα ESCs είναι πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, τα οποία απομονώνονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της ανθρώπινης βλαστοκύστης ¹¹⁹, και αποτελούν τα κύτταρα-προγόνους όλων των ιστών του οργανισμού ¹⁴⁹, αφού διαφοροποιούνται προς τους κυτταρικούς τύπους των τριών βλαστικών δερμάτων ¹¹⁹. Από τα τρία βλαστικά δέρματα προέρχονται όλα τα κύτταρα των ιστών του οργανισμού ²⁶. Συγκεκριμένα, τα καρδιομυοκύτταρα προέρχονται από το μεσόδερμα ¹¹⁹ (**Εικόνα 38** ¹²⁹).

Η απομόνωση των κυττάρων αυτών μπορεί να επιτευχθεί από ωάρια που γονιμοποιήθηκαν στο εργαστήριο, και η μετέπειτα καλλιέργειά τους, κάτω από κατάλληλες συνθήκες, οδηγεί στη δημιουργία κυτταρικών σειρών εμβρυονικών βλαστικών κυττάρων, οι οποίες διατηρούν τις ιδιότητες του πολλαπλασιασμού και της αυτο-ανανέωσης, χωρίς να διαφοροποιούνται, για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Κατά τη χρήση τους σε κλινικό επίπεδο, στα πλαίσια κάποιας κυτταρικής θεραπείας, θα πρέπει να ξεπεραστούν τρία προβλήματα. Πρώτον, υπάρχει πιθανότητα ογκογένεσης, ιδίως όταν η διαφοροποίηση στα χορηγούμενα εμβρυικά βλαστικά κύτταρα είναι ατελής. Δεύτερον, υπάρχει μία μικρή πιθανότητα απόρριψης από το δέκτη, και τρίτον η πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης

του δέκτη είναι πολύ μικρή, αλλά παρούσα. Η αλλεργική αντίδραση οφείλεται στις πρωτεΐνες που χρησιμοποιούνται στα καλλιεργητικά υλικά και υποστρώματα ¹⁴⁹.



Εικόνα 38: Διαγραμματική απεικόνιση ESCs ¹²⁹.

Τα ανθρώπινα ESCs εκφράζουν στην επιφάνειά τους κάποιες πρωτεΐνες, όπως τα σταδιοειδικά εμβρυικά αντιγόνα SSEA-1 και SSEA-4, τα αντιγόνα TRA-1-60 και TRA-1-81, τις πρωτεΐνες Frizzled, και τον αυξητικό παράγοντα TDGF-1. Στην πορεία των χρόνων έχουν επιχειρηθεί αρκετές τεχνικές δημιουργίας καρδιομυοκυττάρων από τα ESCs. Αλλά δεν έχει βρεθεί, ακόμα, η τεχνική που θα δώσει πλήρως διαφοροποιημένα καρδιομυοκύτταρα σε μεγάλο ποσοστό. Υποστηρίχθηκε, από πολλούς, ότι το περιβάλλον της καρδιάς αρκεί για να προκαλέσει τη διαφοροποίηση των ESCs σε καρδιομυοκύτταρα, όμως στα πειράματα που έγιναν κατέστη αδύνατο, καθώς κατά την ενδομυοκαρδιακή έγχυση αδιαφοροποίητων ESCs εκδηλώθηκε τεράτωμα.

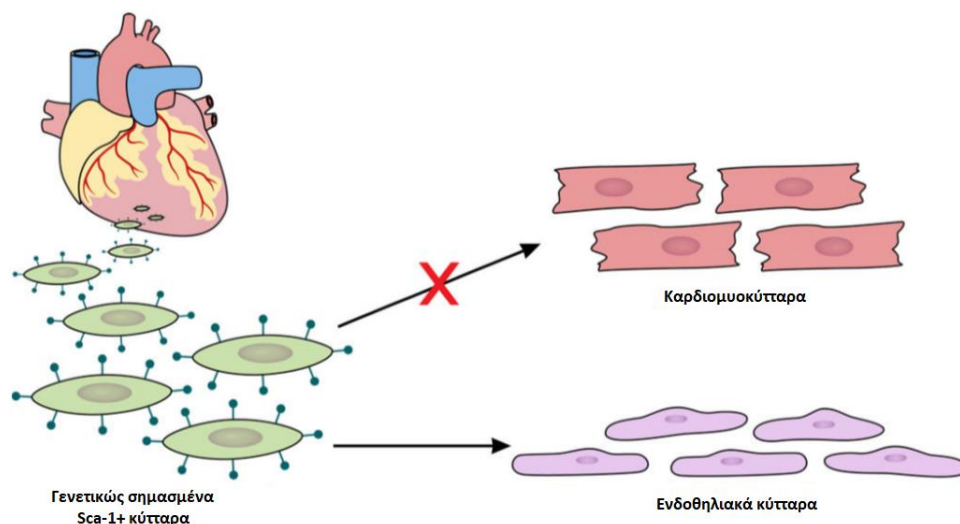
Τα ανθρώπινα ESCs που προέρχονται από καρδιομυοκύτταρα, παρουσιάζουν μορφολογία παρόμοια με εκείνη των ώριμων καρδιομυοκυττάρων και εκφράζουν πρωτεΐνες του σαρκομερούς. Οι δείκτες - που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση των καρδιομυοκυττάρων - μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, αυτούς των πρώιμων σταδίων διαφοροποίησης, και αυτούς του τελικού σταδίου διαφοροποίησης. Μετά από 5-6 μέρες από την έναρξη της διαφοροποίησης, εκφράζονται σε υψηλά ποσοστά οι πρωτεΐνες-δείκτες: Gata-4, ISL1 (Insulin Gene Enhancer 1),

KDR (Kinase Insert Domain Receptor). Αργότερα, κατά τη διάρκεια των ημερών 8-9, η έκφραση των ακολούθων πρωτεϊνών-δεικτών είναι στο μέγιστο: NK2 homeobox 5 (NKX2-5), T-Box 5 (TBX5), Myocytes-Specific Enhancer Factor 2C (MEF2C), HAND1/2. Τις μέρες 8-10, αυξάνει η έκφραση των πρωτεϊνών-δεικτών: Τροπονίνη T2 και η μυοσίνη 6 της βαριάς αλυσίδας (MYH6) ¹¹⁹.

Παρά τις δυσκολίες που εμφανίζει ο χειρισμός των ESCs ¹⁴⁹, σε μελέτη που διεξήχθη αποδείχθηκε ότι η μεταφορά ESCs ποντικών στο εμφραγματικό μυοκάρδιο ενός προβάτου, είχε ως αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων προς καρδιομυοκύτταρα και την συνεπακόλουθη βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ¹⁵⁰. Λόγω, όμως, ηθικών διλημμάτων, της δημιουργίας τερατωμάτων και της απόρριψης -πολλές φορές- του μοσχεύματος, οι δοκιμές αποφεύγονται ακόμα σε μεγάλο βαθμό σε ανθρώπους ¹⁵¹⁻¹⁵³.

3.7.3.3 Καρδιακά βλαστικά κύτταρα

Το 2003 για πρώτη φορά έγινε αναφορά στα καρδιακά βλαστικά κύτταρα (Cardiac Stem Cells, CSCs) ¹⁵⁴. Από τότε, η ύπαρξή τους συχνά αμφισβητείται ¹⁵⁵. Αρχικά, πιστευόταν ότι η αναγνώριση αυτών μπορεί να γίνει μέσω του γεγονότος, ότι εκφράζουν τους ακόλουθους δείκτες: C-kit+, Sca-1+, Isl-1+, Flk-1+, SP+ ¹¹⁹. Στην πορεία όμως άρχισε να διαψεύδεται η θεωρία αυτή. Συγκεκριμένα, όσον αφορά το αντιγόνο Sca-1+ - μετά από πολλές έρευνες από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες με χρήση ποικίλων τεχνικών - βρέθηκε ότι στην καρδιά τα κύτταρα που εκφράζουν το επιφανειακό κυτταρικό αντιγόνο Sca-1⁺ μετατρέπονται σε ενδοθηλιακά κύτταρα και όχι σε καρδιομυοκύτταρα (*Εικόνα 39* ¹⁵⁶) ¹⁵⁶.



Εικόνα 379: Τα κύτταρα που εκφράζουν το επιφανειακό κυτταρικό αντιγόνο $Sca-1^+$ μετατρέπονται σε ενδοθηλιακά κύτταρα και όχι σε καρδιομυοκύτταρα¹⁵⁶.

Επιπροσθέτως, μετά από έρευνες που διεξήχθησαν από διαφορετικά εργαστήρια, βρέθηκε ότι τα ενδογενή καρδιακά $C-kit^+$ κύτταρα, δε μπορούν να διαφοροποιηθούν σε καρδιομυοκύτταρα¹⁵⁵. Αντιθέτως, νέα καρδιομυοκύτταρα προκύπτουν από τα ήδη υπάρχοντα καρδιομυοκύτταρα και πολύ σπάνια έως ποτέ από ενήλικα καρδιακά βλαστικά κύτταρα¹⁵⁶. Περαιτέρω μελέτες, βέβαια, έδειξαν ότι τόσο τα $C-kit^+$ κύτταρα, όσο και τα καρδιακά προγονικά κύτταρα, όταν χορηγηθούν σε ασθενείς, βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία. Ο ακριβής μηχανισμός, όμως, δράσης των $C-kit^+$ κυττάρων δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα¹⁵⁵.

Παρά τις αμφισβητήσεις περί της ύπαρξης και της λειτουργίας των καρδιακών βλαστικών κυττάρων, χρησιμοποιήθηκαν από αρκετές ομάδες σε επίπεδο προ-κλινικής μελέτης. Κατά τις μελέτες αυτές έγινε ενδομυοκαρδιακή έγχυση των κυττάρων αυτών είτε σε μοντέλα χοίρων, είτε αρουραίων. Τα αποτελέσματα ήταν η μείωση της εμφραγματικής περιοχής, η ελάττωση της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, η βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, η αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η βελτίωση της συστολικής και διαστολικής ικανότητας της αριστερής κοιλίας¹¹⁹.

3.7.3.4 Σκελετικοί μυοβλάστες

Ο εκφυλισμός του σκελετικού μυός είναι σύνηθες φαινόμενο στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Οι σκελετικοί μυοβλάστες προέρχονται από τα προγονικά κύτταρα του σκελετικού

μυός. Μετά από μια βλάβη του μυ, διεγείρεται ο πολλαπλασιασμός και η ανανέωση αυτών των προγονικών κυττάρων, και εν τέλει η διαφοροποίησή τους.

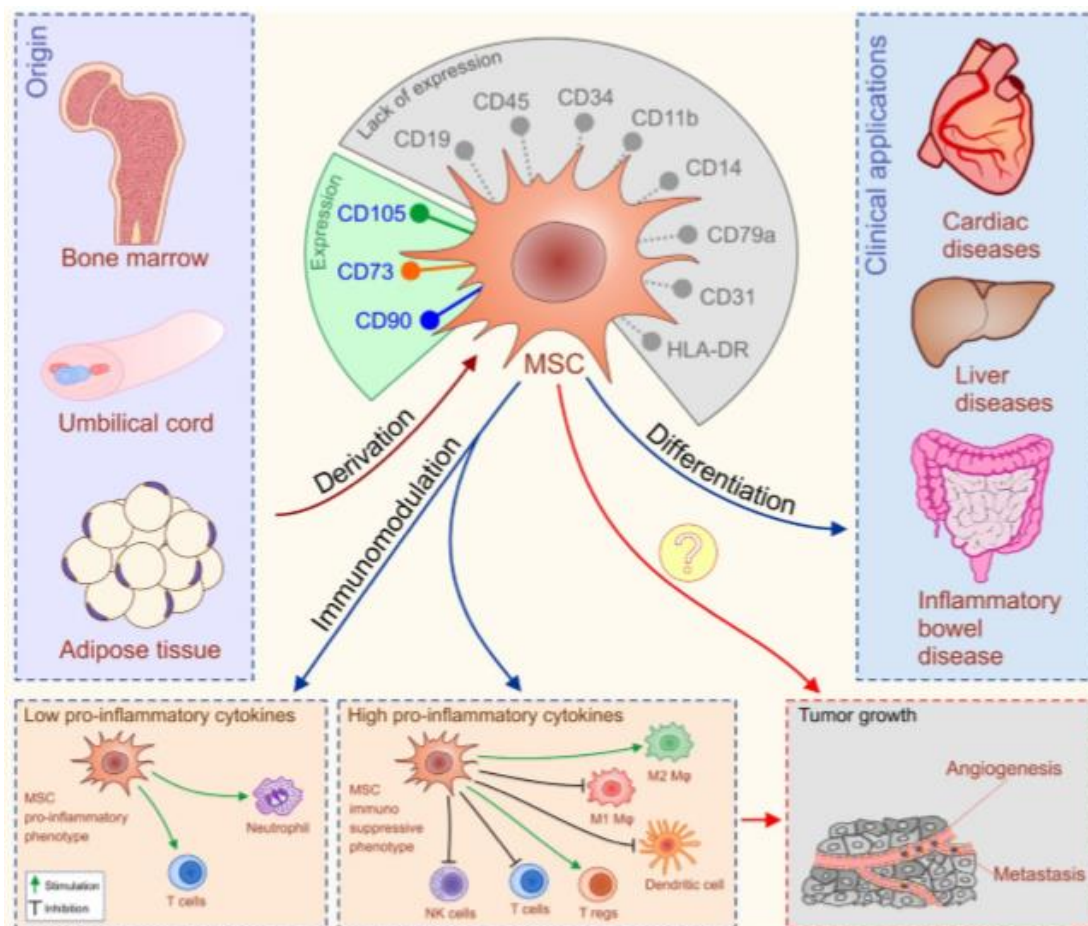
Το 1994, έγινε η πρώτη μεταμόσχευση σκελετικών μυοβλαστών σε τραυματισμένη ανθρώπινη καρδιά, η οποία όμως δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, λόγω της αδυναμίας έκφρασης μορίων προσκόλλησης, όπως η N-καντχερίνη. Σε μετέπειτα προ-κλινικές μελέτες σε αρουραίους, χάμστερ και μικρούς χοίρους, αποδείχθηκε ότι τόσο η ενδοκοιλιακή, όσο και η ενδομυοκαρδιακή χορήγηση σκελετικών μυοβλαστών, οδηγεί: α) στην ελάττωση της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, β) στη βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, γ) στην προαγωγή της καρδιακής και αγγειακής αναγέννησης, δ) στη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, ε) στην αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, και στ) στην αύξηση τη αγγειογένεσης [119](#).

3.7.3.5 Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs)

Τα MSCs είναι ενήλικα πολυδύναμα κύτταρα, που απομονώνονται από πολλούς τύπους ενηλίκων και εμβρυϊκών ιστών, με κύρια πηγή προέλευσης το μυελό των οστών, το λιπώδη ιστό και το αίμα του ομφάλιου λώρου. Τα MSCs αναγνωρίζονται καθώς εκφράζουν τους επιφανειακούς δείκτες CD105, CD73 και CD90, ενώ απουσιάζει η έκφραση των CD11b, CD79α, CD19 και HLA-DR. Διαθέτουν την ικανότητα μετανάστευσης προς τραυματισμένους ιστούς, και εμφανίζουν χαμηλή ανοσογονικότητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αποτελούν ελκυστικούς υποψήφιους για τη χρήση στη θεραπεία πολλών ασθενειών [129, 157](#).

Σε αρκετές μελέτες, όπου έχουν χρησιμοποιηθεί είτε αυτόλογα (ο δότης και ο δέκτης είναι το ίδιο άτομο), είτε ετερόλογα (ο δότης και ο δέκτης είναι διαφορετικά άτομα) MSCs για τη θεραπεία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ο ασθενής έχει παρουσιάσει βελτίωση. Συγκεκριμένα, εμφανίζεται βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (*Εικόνα 40*) [129](#).

Ο συνδυασμός χορήγησης αυτόλογων MSCs και CSCs, βρέθηκε επίσης, ότι μειώνει το μέγεθος της ουλής και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία σε περιπτώσεις ισχαιμικού μυοκαρδίου [158](#).



Εικόνα 40: Χαρακτηριστικά των MSCs ¹²⁹.

3.7.4 Ηθικά διλήμματα

Η χρήση των βλαστικών κυττάρων ενέχει κάποια ηθικά ζητήματα. Κατ' αρχάς όσον αφορά τα hESCs, δημιουργείται το δίλημμα κατά πόσο μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε αυτά τα κύτταρα, από τα οποία θα προερχόταν το έμβryo. Άρα, χρησιμοποιώντας αυτά τα κύτταρα, εμποδίζουμε ουσιαστικά τη γέννηση ενός ανθρώπου. Η κάθε χώρα ακολουθεί διαφορετική πολιτική. Άλλες επιτρέπουν τη μελέτη των hESCs που έχουν προέλθει μέσω *in vitro* γονιμοποίησης ωαρίου, ενώ άλλες απαγορεύουν τη δημιουργία κυτταρικών σειρών hESCs, που είναι είτε φυσικής είτε εργαστηριακής προελεύσεως.

Εν αντιθέσει, η χρήση των iPSCs, δεν ενέχει κάποιο δίλημμα, αφού προέρχονται από πλήρως διαφοροποιημένα σωματικά κύτταρα, οπότε δεν καταστρέφεται κανένας οργανισμός. Ομοίως, για τα MSCs δεν ενέχουν ηθικά ζητήματα ¹²⁹.

3.7.5 Τρόποι χορήγησης βλαστικών κυττάρων

Η μέθοδος χορήγησης, επαρκούς για τη θεραπεία ποσότητας κυττάρων, παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς θα πρέπει να γίνει ακριβώς στη βεβλαμμένη περιοχή και τα κύτταρα να είναι σε θέση να φτάσουν το μέγιστο των δυνατοτήτων τους. Οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι χορήγησης είναι: α) μέσω των αγγείων, και β) με απευθείας ένεση στα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας.

Από τη μία, οι μέθοδοι χορήγησης δια μέσου των αγγείων είναι αποτελεσματικές, όταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι πρόσφατο, και η έκφραση των μορίων προσκόλλησης είναι εμφανής. Περιλαμβάνουν:

- i. **Ενδοκοιλιακή χορήγηση**, κατά την οποία τα κύτταρα εγχύονται μέσα στη στεφανιαία αρτηρία. Η έγχυση γίνεται με τη βοήθεια καθετήρα, στο άκρο του οποίου είναι προσαρμοσμένο ένα μικρό μπαλονάκι, το γέμισμα του οποίου με αέρα προκαλεί τη διάνοιξη της αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας. Στα πλεονεκτήματα της τεχνικής συμπεριλαμβάνονται η απλότητα της τεχνικής, η μη απαίτηση εξειδικευμένου εξοπλισμού και η ομοιόμορφη κατανομή των κυττάρων στην εμφραγματική περιοχή. Εντούτοις, η άμεση απορρόφηση όλων των κυττάρων είναι ανέφικτη, όπως ανέφικτη είναι και η ροή των κυττάρων αυτών δια μέσω φραγμένων αρτηριών. Επίσης, μπορεί να προκληθεί απόφραξη των αγγείων, εάν το μέγεθος κάποιου κυττάρου είναι μεγαλύτερο από τη διάμετρο αυτού.
- ii. **Ενδοφλέβια έγχυση**, κατά την οποία τα κύτταρα μέσω του κυκλοφορικού συστήματος μεταφέρονται στην επιθυμητή περιοχή. Μέσω της τεχνικής αυτής έχει γίνει μεταφορά MSCs σε ζωικά μοντέλα, στα οποία βρέθηκε να βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- iii. **Κινητοποίηση των βλαστικών κυττάρων**, η οποία βασίζεται στη θεωρία ότι το εμφραγματικό μυοκάρδιο προσελκύει βλαστικά κύτταρα στην παθούσα περιοχή. Υπεύθυνες για την κινητοποίηση των βλαστικών κυττάρων είναι οι κυτοκίνες. Αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο. Αυτή η μέθοδος ελέγχθηκε σε ζωικά μοντέλα με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

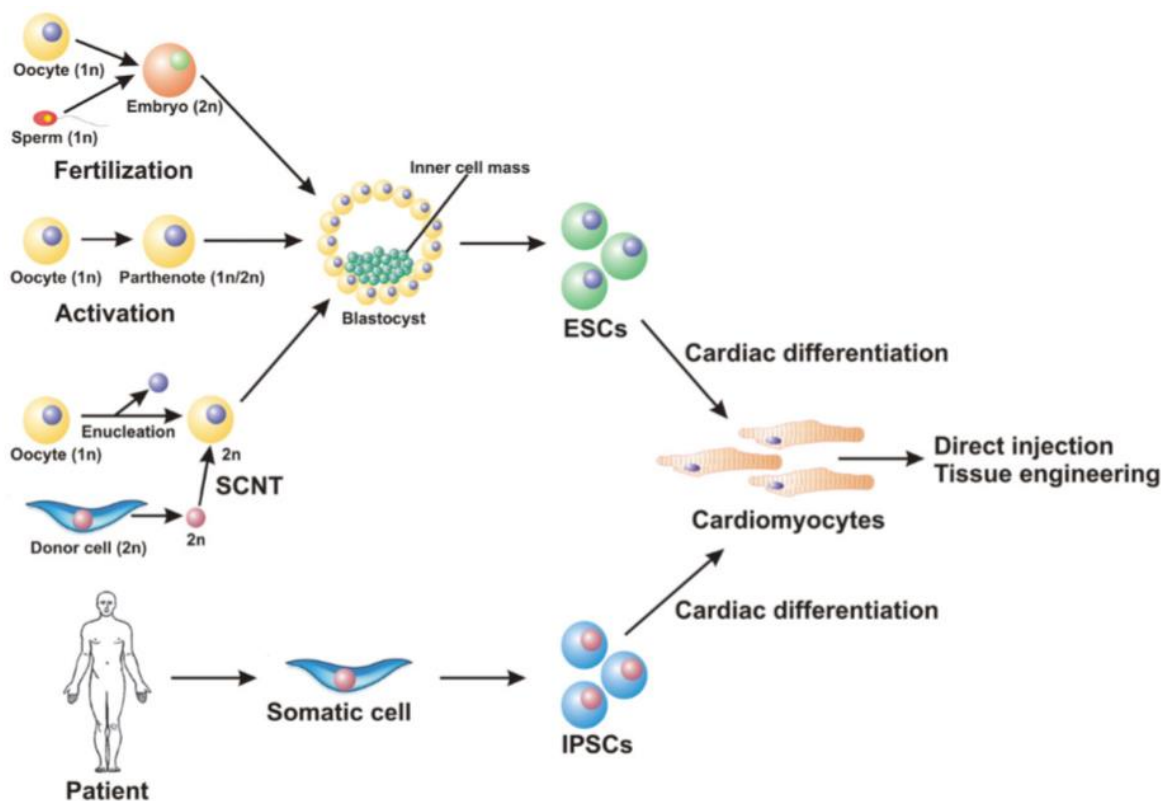
Από την άλλη, η απευθείας ένεση στα κοιλιακά τοιχώματα, προτιμάται όταν η απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας καθιστά αδύνατη τη μεταφορά δια μέσου αυτής ή στην περίπτωση μεταφοράς μεγάλου μεγέθους κυττάρων. Μειονεκτεί στο γεγονός ότι δημιουργούνται πληθυσμοί κυττάρων με χαμηλή αιμάτωση, οπότε η επιβίωση των κυττάρων αυτών είναι περιορισμένη. Χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένο στεφανιαίο σύνδρομο. Η ένεση μπορεί να

γίνει είτε στο ενδοκάρδιο, είτε στο επικάρδιο, είτε με τη βοήθεια καθετήρα απευθείας στο τραυματισμένο μυοκάρδιο ¹³⁰.

3.7.6 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των βλαστικών κυττάρων

Θεωρείται ότι τα βλαστικά κύτταρα συμβάλλουν στην επιδιόρθωση του μυοκαρδίου και στην αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας, τόσο μέσω άμεσων, όσο και μέσω έμμεσων μηχανισμών. Στους μηχανισμούς αυτούς συμπεριλαμβάνονται (*Εικόνα 41* ¹⁶⁰) ¹³⁰:

- i. **Διαφοροποίηση μεταμοσχευμένων βλαστικών κυττάρων σε καρδιακά κύτταρα**, η οποία βέβαια τίθεται υπό αμφισβήτηση κατά πόσο είναι εφικτή. Αν και αποτελεί λογική εξήγηση της θεραπευτικής ιδιότητας των μεταμοσχευμένων βλαστικών κυττάρων, εντούτοις ο μηχανισμός αυτός δεν έχει αποδειχθεί.
- ii. **Σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων από τα μεταμοσχευμένα βλαστικά κύτταρα**. Έχει αποδειχθεί ότι πολλοί κυτταρικοί τύποι μπορούν να διαφοροποιηθούν σε νέα αιμοφόρα αγγεία μετά τη μεταμόσχευσή τους. Αυτό το φαινόμενο είναι επιθυμητό σε περιπτώσεις χρόνιας στεφανιαίας απόφραξης με ισχαιμικό, αλλά βιώσιμο μυοκάρδιο.
- iii. **Παρακρινής επίδραση**, σύμφωνα με την οποία τα μεταμοσχευμένα βλαστικά κύτταρα συνεισφέρουν στην αποκατάσταση του κατεστραμμένου μυοκαρδίου απελευθερώνοντας στον περιβάλλοντα ιστό διάφορους παράγοντες, όπως κυτοκίνες, χημειοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, εξωσώματα και μικροσωματίδια, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις διαδικασίες αποκατάστασης του μυοκαρδίου. Μεταξύ αυτών των διαδικασιών περιλαμβάνονται η αγγειογένεση, η ενεργοποίηση ενδογενών καρδιακών βλαστικών κυττάρων, η αναστολή της απόπτωσης και η αναστολή της υπερτροφίας.
- iv. **Κυτταρική σύντηξη**, η οποία περιλαμβάνει το συνδυασμό μονοπύρηνων κυττάρων προς σχηματισμό ενός συγκυτίου. Αυτός ο συνδυασμός πιστεύεται, από μια μικρή μερίδα επιστημόνων, ότι συνεισφέρει στη διαφοροποίηση των χορηγούμενων βλαστικών κυττάρων προς καρδιομυοκύτταρα. Η θεωρία όμως αυτή δε βρίσκει ιδιαίτερος μεγάλη απήχηση.



Εικόνα 381: Στρατηγικές δημιουργίας καρδιομυοκυττάρων από hESCs ή hiPSCs ¹⁶⁰.

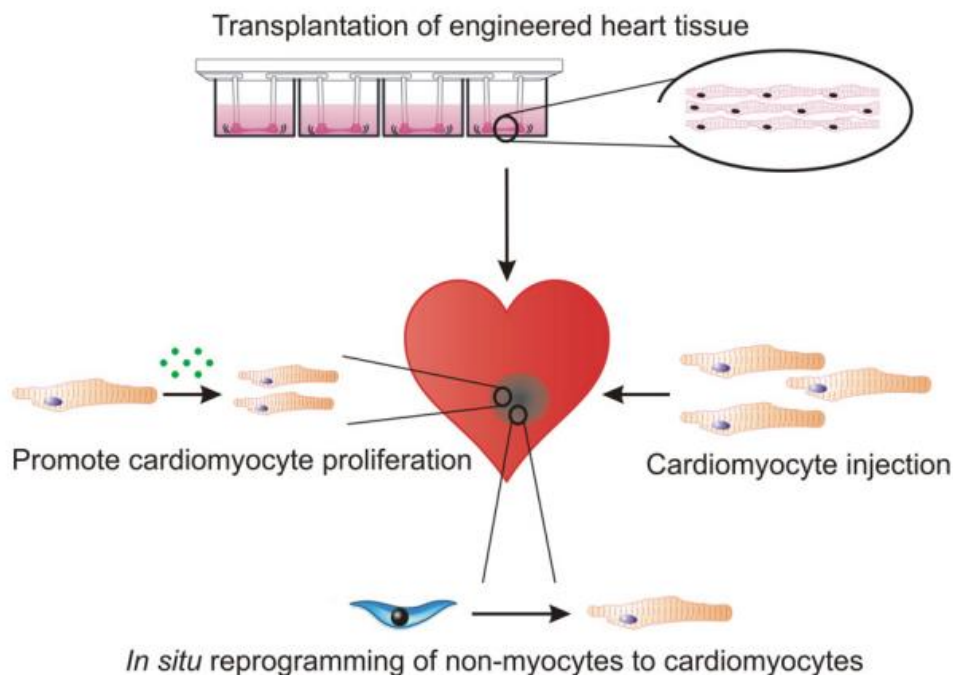
3.8 Καρδιακή αναγέννηση

Για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, λοιπόν, η επιστημονική κοινότητα ήταν πεπεισμένη ότι η καρδιά αποτελείται μόνο από πλήρως διαφοροποιημένα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου ενός συγκεκριμένου αριθμού καρδιομυοκυττάρων, τα οποία σχηματίζονται κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, οπότε δεν καθίσταται δυνατή η αναγέννησή της. Στην πορεία όμως του χρόνου, ανακαλύφθηκε ότι ένα 2 με 4% των κυττάρων της καρδιάς πεθαίνουν, ως απόρροια του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Τα κύτταρα αυτά, λοιπόν, θα πρέπει να αντικατασταθούν προκειμένου να διατηρηθεί η φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς. Οπότε οι επιστήμονες οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η καρδιά διαθέτει έναν εξειδικευμένο μηχανισμό, ο οποίος επιτρέπει την αναγέννηση των κυττάρων αυτών. Η αναγέννηση αυτή των κυττάρων αποτελεί εστία συζητήσεων μεταξύ των επιστημόνων, γεννώντας το κρίσιμο ερώτημα του πώς επιτυγχάνεται. Έχει προταθεί ότι η ανανέωση των καρδιομυοκυττάρων, ιδίως σε περίπτωση τραυματισμού, επιτυγχάνεται κυρίως μέσω των ινοβλαστών, των λείων μυϊκών κυττάρων και των

ενδοθηλιακών κυττάρων που βρίσκονται γύρω από την τραυματισμένη περιοχή και όχι μέσω των ήδη υπαρχόντων καρδιομυοκυττάρων. Βέβαια, η δυνατότητα αναγέννησης καρδιομυοκυττάρων είναι περιορισμένη, ιδιαιτέρως αν συγκριθεί με αυτή κυττάρων άλλων οργάνων ¹⁵⁹.

Υπολογίζεται ότι τα καρδιομυοκύτταρα των ενήλικων ατόμων, ανανεώνονται με έναν χαμηλό ρυθμό, συγκεκριμένα ετησίως ανανεώνεται το 0,5-1% του πληθυσμού τους ¹⁶⁰, ποσοστό που εξαρτάται από την ηλικία του ατόμου. Όσο πιο μεγάλο σε ηλικία είναι το άτομο, τόσο μικρότερο το ποσοστό ¹⁵⁵. Ο ρυθμός ανανέωσής τους όμως, ανεξαρτήτως ηλικίας, δεν επαρκεί για την αντιστάθμιση των κυττάρων που νεκρώνονται μετά από έναν τραυματισμό, όπως για παράδειγμα μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι ο χαμηλός ρυθμός ανανέωσης των καρδιομυοκυττάρων, οφείλεται στο γεγονός ότι η ανανέωσή τους προέρχεται από τον πολλαπλασιασμό των ήδη υπαρχόντων καρδιομυοκυττάρων, και όχι από τη διαφοροποίηση καρδιακών προγονικών κυττάρων, που εδρεύουν στην καρδιά ¹⁶⁰.

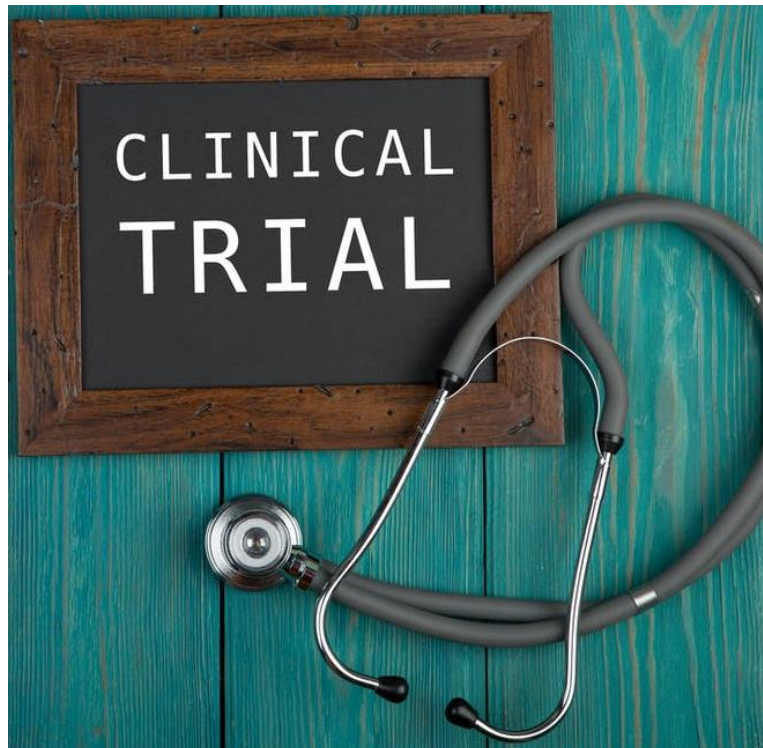
Η καρδιακή αναγέννηση, λοιπόν, απαιτεί νέα καρδιομυοκύτταρα (*Εικόνα 42* ¹⁶⁰). Τα απαιτούμενα καρδιομυοκύτταρα μπορούν να προκύψουν: α) από επαναπρογραμματισμό μη-καρδιομυοκυττάρων, β) μεταμόσχευση τεχνητού καρδιακού μυϊκού ιστού, γ) προαγωγή της διαφοροποίησης βλαστικών κυττάρων και δ) χορήγηση καρδιομυοκυττάρων μέσω ένεσης ¹⁶⁰.



Εικόνα 392: Καρδιακή αναγέννηση ¹⁶⁰.

Κεφάλαιο 4:

Κλινικές Δοκιμές



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν τη δοκιμή νέων θεραπειών/φαρμάκων σε ανθρώπους. Μέσα από τη διαδικασία που ακολουθείται, οι επιστήμονες καλούνται να εξάγουν συμπεράσματα για την καταλληλότητα της υπό εξέτασης μεθόδου για τη θεραπεία των ασθενών. Μέχρι τη στιγμή που θα παρθεί η απόφαση περί καταλληλότητας και αποτελεσματικότητας αυτής, περνάνε κάποια στάδια. Αρχικά, γίνεται μία θεωρητική μελέτη, έπειτα γίνονται μελέτες στο εργαστήριο, εν συνεχεία σε μικρά ζωικά μοντέλα, μετά σε μεγαλύτερα ζωικά μοντέλα, και τέλος στον άνθρωπο ¹⁶¹.

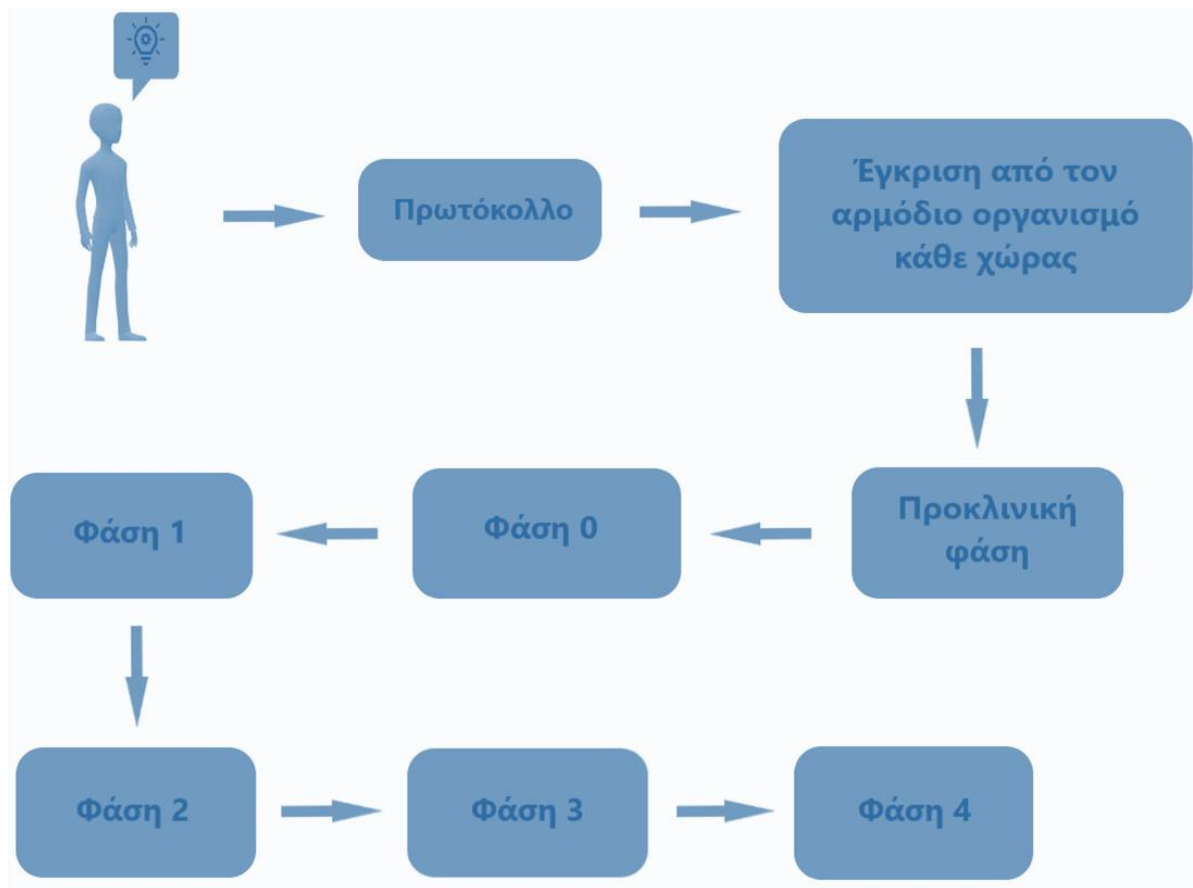
Το κόστος μιας κλινικής δοκιμής ποικίλλει, και μπορεί να φτάσει μέχρι και τα δισεκατομμύρια ευρώ. Το κόστος αυτό καλύπτεται από κρατικές υπηρεσίες ή φαρμακευτικές εταιρείες ή μη κερδοσκοπικές οργανώσεις. Βέβαια, πολλές φορές τα αποτελέσματα δεν είναι τα αναμενόμενα, και η υπό δοκιμή θεραπεία δε μπορεί να εφαρμοστεί στην πράξη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να μην υπάρξει απόσβεση των χρημάτων που δόθηκαν για την έρευνα ¹⁶².

Όσον αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια, οι κλινικές δοκιμές με χρήση βλαστικών κυττάρων έχουν αρχίσει και πληθαίνουν τα τελευταία χρόνια, στην προσπάθεια αναζήτησης της καταλληλότερης θεραπείας.

4.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

Για να ξεκινήσει μία κλινική δοκιμή, οι ερευνητές αρχικά αποφασίζουν ποια ερωτήματα θέλουν να απαντήσουν. Εν συνεχεία, δημιουργούν το πρωτόκολλο, στο οποίο αναφέρεται ο σκοπός, ο τρόπος διεξαγωγής και ο ρόλος των συμμετεχόντων ασθενών. Τέλος, το πρωτόκολλο αυτό κατατίθεται για έγκριση από τον αρμόδιο οργανισμό κάθε χώρας ¹⁶¹. Στην περίπτωση της Ελλάδας, ο οργανισμός αυτός είναι ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) ¹⁶³.

Για να αποφασιστεί αν το υπό δοκιμή φάρμακο/σκεύασμα είναι κατάλληλο για χρήση, ακολουθείται μία πορεία έξι βημάτων, τα οποία συνιστούν τις φάσεις της κλινικής δοκιμής. Οι φάσεις αυτές είναι οι ακόλουθες: η προκλινική φάση, η φάση 0, η φάση 1, η φάση 2, η φάση 3 και η φάση 4 ¹⁶¹ (*Εικόνα 43*).



Εικόνα 403: Πορεία μιας κλινικής δοκιμής

4.2.1 Προκλινική φάση

Κατά την προκλινική φάση γίνονται μελέτες σε ζώα, οι οποίες αποσκοπούν στη διερεύνηση: 1) της ασφάλειας του χορηγούμενου σκευάσματος, σε δόσεις ισοδύναμες με αυτές που έχουν εκτιμηθεί ότι θα χορηγηθούν στους ανθρώπους, 2) της φαρμακοδυναμικής του χορηγούμενου σκευάσματος, δηλαδή του μηχανισμού δράσης του και των παρενεργειών του, και 3) τη φαρμακοκινητική του χορηγούμενου σκευάσματος, δηλαδή πως απορροφάται και απεκκρίνεται από τον οργανισμό. Εάν τα συμπεράσματα που εξαχθούν, είναι τα επιθυμητά, κατατίθενται για έγκριση δοκιμής του φαρμάκου σε ανθρώπους ¹⁶¹.

4.2.2 Φάση 0

Κατά τη φάση 0 διερευνούν αν και με ποιο τρόπο η θεραπεία επιδρά στο σώμα του ασθενούς. Η χορηγούμενη δόση του θεραπευτικού σκευάσματος είναι πολύ μικρή, και δεν έχει καθόλου θεραπευτικούς ή διαγνωστικούς στόχους ¹⁶⁴. Οι λόγοι, που συμπεριλήφθηκε η φάση αυτή, είναι κυρίως ηθικοί. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι το ποσοστό των κλινικών δοκιμών

που διεξάγονται, σε σχέση με τα φάρμακα ή σκευάσματα που βγαίνουν στην κυκλοφορία είναι κατά πολύ μεγαλύτερο. Μόνο το 8% περίπου αυτών βγαίνει στην κυκλοφορία. Οπότε είναι απαραίτητο η έρευνα που θα διεξαχθεί να είναι σωστά σχεδιασμένη με γνώμονα, πρωτίστως, την υγεία του ασθενούς και όχι το οικονομικό όφελος ¹⁶⁵.

4.2.3 Φάση 1

Κατά την πρώτη φάση η θεραπεία δοκιμάζεται σε υγιείς εθελοντές ¹⁶¹, των οποίων ο αριθμός κυμαίνεται μεταξύ 20 και 80 ¹⁶⁶. Σκοπός είναι να διαπιστωθεί: 1) εάν είναι ασφαλές για χορήγηση, 2) ο μηχανισμός δράσης αυτού, και 3) ποιες οι παρενέργειες μετά τη χορήγηση αυτού ¹⁶¹.

4.2.4 Φάση 2

Κατά τη δεύτερη φάση ο αριθμός των συμμετεχόντων εθελοντών αυξάνεται, και αφορά ασθενείς μόνο ¹⁶¹. Ο αριθμός των ασθενών κυμαίνεται μεταξύ 100 και 300 ¹⁶⁶. Εξετάζονται τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας, οι ανεπιθύμητες παρενέργειες αυτής και ποια είναι η κατάλληλη δοσολογία ¹⁶¹.

4.2.5 Φάση 3

Κατά την τρίτη φάση ο αριθμός των ασθενών αυξάνεται περαιτέρω. Σκοπός είναι η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και η έκδοση σαφής κλινικής εικόνας της δράσης αυτής. Επιπροσθέτως, αποσκοπεί στη λήψη στατιστικών αποτελεσμάτων, τα οποία θα κατατεθούν στην αρμόδια αρχή προκειμένου να εξασφαλιστεί η ορθή συνταγογράφηση και χρήση του φαρμάκου. Λόγω, όμως, του γεγονότος ότι ο αριθμός των εθελοντών κυμαίνεται μεταξύ 300 και 3000, ο FDA συνήθως απαιτεί τη διεξαγωγή περισσότερων της μίας φάσης III δοκιμών, προκειμένου να εξασφαλιστεί η ασφάλεια του φαρμάκου ¹⁶¹.

4.2.6 Φάση 4

Η τέταρτη φάση διεξάγεται μετά την έγκριση της θεραπείας. Συνήθως αποσκοπεί στον καθορισμό της τιμής αυτής, και σε συλλογή περισσότερων δεδομένων περί της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας, του μηχανισμού δράσης και των παρενεργειών αυτής ¹⁶⁴.

4.3 Ηθικά ζητήματα

Κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα απόκρυψης στοιχείων, αποσκοπώντας στην έγκριση αυτών ή στη συγκατάθεση των ασθενών για τη συμμετοχή τους σε αυτές. Τέτοια φαινόμενα караδοκούν σε όλες τις φάσεις μιας κλινικής δοκιμής. Μπορούν να παρθούν μέτρα προσπάθειας καταπολέμησής τους, αλλά η πραγματική αποφυγή τέτοιων καταστάσεων θα επιτευχθεί, μόνο αν οι εμπλεκόμενοι είναι πλήρως συνειδητοποιημένοι περί της σημασίας μιας κλινικής δοκιμής, και αν η έρευνά τους διέπεται από θεμελιώδεις ηθικές αρχές ¹⁶⁷.

4.4 Ανασκόπηση ¹⁶⁸

Για την εύρεση των κλινικών δοκιμών χρησιμοποιήθηκε η πλατφόρμα *clinicaltrials.gov*. Η αναζήτηση έγινε το διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2019 και Απριλίου 2020, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τις: α) *heart failure* και β) *stem cells*.

4.4.1 Ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές

Οι ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές είναι κλινικές δοκιμές, οι οποίες έχουν κατοχυρωθεί στην πλατφόρμα, έχουν υλοποιηθεί, έχουν ολοκληρωθεί και πιθανώς υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα.

4.4.1.1 NCT00235417

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT00235417* πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Odense της Δανίας, και μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της ενδοκοιλιακής έγχυσης βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου 2005 και Μαΐου 2007.

Η έναρξή της βασίστηκε στο γεγονός ότι η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζει υψηλά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας, αν και υπάρχει ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή. Γι' αυτό το λόγο, θέλησαν να διερευνήσουν εάν η προτεινόμενη μέθοδος μπορεί να προάγει την αγγειογένεση, οπότε να συμβάλει στη βελτίωση της λειτουργικότητας της καρδιάς στους ασθενείς αυτούς.

Συμμετείχαν 32 ασθενείς όλων των ηλικιών και φύλων, οι οποίοι πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) σοβαρής μορφής καρδιακή ανεπάρκεια, τα συμπτώματα της οποίας δε βελτιώνονταν με τις ενδεδειγμένες θεραπείες, β) είχαν σταθερό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο

του 40%, γ) ήταν Κατηγορίας II ή III κατά NYHA, και δ) είχαν υπογράψει έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: α) διέθεταν βηματοδότη, β) έπαθαν έμφραγμα του μυοκαρδίου το διάστημα των τριών μηνών πριν την έναρξη των κλινικών δοκιμών, γ) είχαν διαγνωστεί με κολπική μαρμαρυγή, και δ) είχαν σοβαρή συννοσηρότητα, η οποία οδηγούσε σε μείωση του προσδόκιμου ζωής.

Η παρακολούθηση των ασθενών έδειξε ότι μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας: α) τα επίπεδα του πεπτιδίου NT-pro-BNP μειώθηκαν, και β) ο όγκος του αριστερού κόλπου μειώθηκε. Γενικότερα παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία είχε ευεργετικές ιδιότητες στην αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ¹⁶⁹.

4.4.1.2 NCT00326989

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 και φάσης 2 με αριθμό *NCT00326989* πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου της Φρανκφούρτης σε συνεργασία με το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Johann Wolfgang Goethe στη Γερμανία, και μελετήθηκε ο συνδυασμός της εξωσωματικής θεραπείας με κρουστικά κύματα με την ενδοστεφανιαία χορήγηση βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2011 και Δεκεμβρίου 2011.

Συγκεκριμένα, στην κλινική δοκιμή ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έπειτα από έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποβλήθηκαν πρώτα σε εξωσωματική θεραπεία με κρουστικά κύματα και έπειτα από 24 ώρες έγινε ενδοστεφανιαία έγχυση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών. Η εξωσωματική θεραπεία με κρουστικά κύματα αποσκοπεί στη δημιουργία ενός φιλικού περιβάλλοντος για τη διαφοροποίηση και ανάπτυξη των βλαστικών κυττάρων. Αυτό συμβαίνει διότι τα κρουστικά κύματα έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν την έκφραση αυξητικών παραγόντων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 103 άτομα, τα οποία χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε μικρή δόση θεραπείας κρουστικών κυμάτων και αντί για βλαστικά κύτταρα, μία ουσία placebo. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε μικρή δόση θεραπείας κρουστικών κυμάτων και βλαστικά κύτταρα. Στην τρίτη ομάδα χορηγήθηκε μεγάλη δόση θεραπείας κρουστικών κυμάτων και μία ουσία placebo. Στην τέταρτη ομάδα χορηγήθηκε μεγάλη δόση θεραπείας κρουστικών κυμάτων και βλαστικά κύτταρα. Στην πέμπτη ομάδα χορηγήθηκε placebo θεραπεία κρουστικών κυμάτων και βλαστικά κύτταρα.

Τα άτομα που συμμετείχαν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είχαν διαγνωστεί με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία οφειλόταν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, β) ήταν ηλικίας 18 έως 80 χρόνων και των δύο φύλλων, γ) είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 50%, και δ) έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) παρουσίαζαν πυρετό ή κάποια λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, β) είχαν κάποια χρόνια φλεγμονώδη νόσο, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, γ) διαγνώστηκαν με HIV ή Ηπατίτιδα, δ) είχαν κάποια νεοπλασία τα τελευταία 5 χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ε) είχαν αναιμία, θρομβοπενία, διανοητική καθυστέρηση, κάποια νόσο των νεφρών, στ) υπεβλήθησαν σε κάποιο χειρουργείο τους τελευταίους δύο μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και ζ) συμμετείχαν σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή τον τελευταίο μήνα πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής.

Στους ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας τέσσερις μήνες μετά τη συνδυασμένη χορήγηση εξωσωματικής θεραπείας με κρουστικά κύματα με την ενδοστεφανιαία χορήγηση βλαστικών κυττάρων. Η συνολική επίδραση της συνδυασμένης αυτής θεραπείας στη βελτίωση των συμπτωμάτων, θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω σε μεγαλύτερο αριθμό εθελοντών ασθενών ¹⁷⁰.

4.4.1.3 NCT00462774

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 και φάσης 3 με αριθμό *NCT00462774* πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία στο Γερμανικό Κέντρο Καρδιάς του Βερολίνου σε συνεργασία με το Γερμανικό Ινστιτούτο Καρδιάς και την Εταιρεία *Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG*, και μελετήθηκε η απευθείας έγχυση στο μυοκάρδιο αυτόλογων κυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών και εκφράζουν το δείκτη CD133+ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Απριλίου 2007 και Ιουνίου 2011.

Η μεταμόσχευση κυττάρων αποτελεί ένα νέο πεδίο έρευνας, που προσφέρει την προοπτική ανάπτυξης θεραπευτικών προσεγγίσεων, οι οποίες θα προκαλούν την αναγέννηση ή «αναζωογόνηση» του χαμένου και/ή νοσούντος μυοκαρδίου μέσω της ανάπτυξης νέων αιμοφόρων αγγείων. Η ασφάλεια μιας τέτοιας προσέγγισης είχε εξεταστεί σε παλιότερες κλινικές δοκιμές, οπότε σκοπός της παρούσας κλινικής δοκιμής ήταν η μελέτη της αποτελεσματικότητάς της.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 60 άτομα, τα οποία πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 18 χρόνων, β) είχαν στεφανιαία νόσο με ένδειξη για χειρουργική παρέμβαση μπάι पास, γ) είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 35%, και δ) ήταν σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία:

α) υποβλήθηκαν σε κάποιο επείγον χειρουργείο, β) έπασχαν από κάποια σοβαρή βαλβιδοπάθεια, γ) είχαν κάποια νευρολογική ή ψυχιατρική διαταραχή, δ) είχαν ιστορικό κοιλιακής αρρυθμίας, ε) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, στ) έπαθαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, και ζ) δεν ήταν σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μπάι πας και έγχυση των CD133+ κυττάρων. Στη δεύτερη ομάδα, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μπάι πας και έγχυση μιας ουσίας placebo ¹⁷¹.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής, η προτεινόμενη θεραπεία είναι ασφαλής και συσχετίστηκε με ευεργετικά αποτελέσματα, καθώς παρατηρήθηκε μία πρόσκαιρη αύξηση του κλάσματος εξώθησης, βελτιωμένη αιμάτωση του εμφραγματικού μυοκαρδίου ¹⁷² και μείωση της ουλής. Όμως δεν παρατηρήθηκε βελτίωση του κλάσματος εξώθησης και των κλινικών συμπτωμάτων σε βάθος χρόνου ¹⁷¹.

4.4.1.4 NCT00644410

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 και φάσης 2 με αριθμό *NCT00644410* πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κοπεγχάγης Ριγσοπιτάιλετ στη Δανία, και μελετήθηκε η ενδομυοκαρδιακή έγχυση μεσεγχυματικών στρωματικών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2008 και Μαρτίου 2015.

Συμμετείχαν 59 άτομα, τα οποία πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν γυναίκες και άντρες ηλικίας 30 έως 80 χρόνων, β) είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 45%, και γ) είχαν καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II ή III κατά NYHA. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα τα οποία: α) ήταν εγκυμονούσες γυναίκες, β) είχαν καρκίνο, γ) διαγνώστηκαν με στεφανιαίο σύνδρομο εντός των τελευταίων έξι εβδομάδων πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και δ) έπασχαν από οποιαδήποτε σοβαρή νόσο, η οποία θα παρεμπόδιζε τη λήψη της προτεινόμενης θεραπείας.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με αναλογία ατόμων 2:1. Στην πολυπληθέστερη ομάδα χορηγήθηκαν τα μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα. Συγκεκριμένα, έγινε ενδομυοκαρδιακή έγχυση μεσεγχυματικών στρωματικών κυττάρων, τα οποία απομονώθηκαν από το μυελό των οστών. Σκοπός ήταν η μελέτη της δυνατότητας ανάπτυξης νέου μυοκαρδίου και αιμοφόρων αγγείων στους ασθενείς. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε μία placebo ουσία, η saline.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής, η προτεινόμενη θεραπεία είναι ασφαλής και συσχετίστηκε με βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με βαριάς μορφής καρδιακή ανεπάρκεια ¹⁷³.

4.4.1.5 NCT00743639

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 και φάσης 3 με αριθμό *NCT00743639* πραγματοποιήθηκε στο Ινστιτούτο Καρδιολογίας στο Rio Grande do Sul της Βραζιλίας, και μελετήθηκε η μεταμόσχευση μέσω θωρακοτομής αυτόλογων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III κατά NYHA. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Ιουλίου 2005 και Ιουνίου 2008.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 30 άτομα, τα οποία πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν ηλικίας μεταξύ 18 και 70 χρόνων και των δύο φύλλων, β) είχαν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής και δεν παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων παρά τη φαρμακευτική αγωγή, γ) είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο του 35%, δ) δεν είχαν διαγνωστεί με κάποια νεοπλασία ή κάποια αιματολογική παθολογία, και ε) δεν υπήρχε καταγεγραμμένη στο ιστορικό τους κάποια καρδιακή χειρουργική παρέμβαση. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) εμφάνισαν επεισόδια ταχυκαρδίας, β) διαγνώστηκαν με κάποιου είδους βαλβιδοπάθεια, και γ) είχαν υποβληθεί σε εγχείρηση καρδιάς.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα, η οποία λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου, συνέχισε να λαμβάνει την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή και ήταν υπό παρακολούθηση. Οι ασθενείς της άλλης ομάδας υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση μέσω θωρακοτομής βλαστικών κυττάρων, τα οποία είχαν προηγουμένως απομονωθεί από τους ίδιους. Εν συνεχεία πήραν εξιτήριο εντός 5 έως 7 ημερών μετά τη μεταμόσχευση, αλλά ήταν υπό παρακολούθηση. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα.

4.4.1.6 NCT00747708

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 και φάσης 3 με αριθμό *NCT00747708* πραγματοποιήθηκε στο *London Chest Hospital* του Λονδίνου σε συνεργασία με το *Barts Health NHS Trust*, και μελετήθηκε η ικανότητα των ενήλικων βλαστικών κυττάρων, που προέρχονται από το μυελό των οστών, να βελτιώνουν την καρδιακή λειτουργία και τα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σε πάσχοντες ασθενείς, καθώς επίσης και την εύρεση της βέλτιστης μεθόδου χορήγησης αυτών των κυττάρων. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Αυγούστου 2005 και Μαΐου 2013.

Βασίστηκε στις ακόλουθες υποθέσεις: α) η χορήγηση του παράγοντα διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-SCF) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα ισχαιμικής καρδιοπάθειας, θα οδηγήσει σε αύξηση της κυκλοφορίας των προγονικών κυττάρων που εκφράζουν το δείκτη CD34+, β) η καρδιακή λειτουργία στους ασθενείς που παρατηρείται αύξηση

των επιπέδων των κυττάρων που εκφράζουν το δείκτη CD34+ θα βελτιωθεί, και γ) η απευθείας ενδομυοκαρδιακή ένεση των αυτόλογων βλαστικών κυττάρων, που προέρχονταν από το μυελό των οστών, σε συνδυασμό με τη χορήγηση του παράγοντα G-SCF, θα βελτιώναν την καρδιακή λειτουργία και τα συμπτώματα.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 148 άτομα, οι οποίοι κατετάγησαν σε τρεις ομάδες. Αρχικά στην πρώτη ομάδα, οι ασθενείς τυχαία χωρίστηκαν σε δύο ίσα τμήματα. Στους μισούς, λοιπόν, χορηγήθηκε ο παράγοντας G-SCF και στους άλλους μισούς ένα εικονικό φάρμακο (placebo). Μετά την ολοκλήρωση των δοκιμών στην πρώτη ομάδα, ξεκίνησε η δοκιμή στη δεύτερη ομάδα, στην οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν τον παράγοντα G-SCF, ενώ μόνο στους μισούς χορηγήθηκαν βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών. Η χορήγηση έγινε με τη βοήθεια καθετήρα στο επιθυμητό σημείο. Μετά το πέρας των κλινικών δοκιμών στη δεύτερη ομάδα, θα επαναληφθεί η ίδια διαδικασία και στην τρίτη ομάδα, με τη διαφορά ότι τα κύτταρα χορηγούνται με απευθείας ενδομυοκαρδιακή ένεση με τη βοήθεια του συστήματος NOGA.

Τα άτομα που συμμετείχαν είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών, και είχαν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα με: α) πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, β) συγγενή καρδιοπάθεια, γ) τιμή κρεατινίνης ορού μεγαλύτερη των 200μmol/L, δ) βάρος μεγαλύτερο των 140kg, ε) προηγούμενη συμμετοχή στην έρευνα, και στ) συννοσηρότητες που οδηγούν σε μείωση του προσδόκιμου ζωής σε λιγότερο από ένα χρόνο. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα.

4.4.1.7 NCT00768066

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 και φάσης 2 με αριθμό *NCT00768066* πραγματοποιήθηκε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου του Μαϊάμι στις Ηνωμένες Πολιτείες, και μελετήθηκε η ενδοκαρδιακή μεταμόσχευση αυτόλογων μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (hMSCs) και αυτόλογων κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών (hBMCs) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Αυγούστου 2008 και Σεπτεμβρίου 2013.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 65 άτομα, τα οποία πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας 21 έως 90 ετών, β) διαγνώστηκαν με καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία ήταν απόρροια εμφράγματος του μυοκαρδίου, γ) ήταν υποψήφιοι για καρδιακό καθετηριασμό, δ) είχαν λάβει τη μέγιστη επιτρεπτή φαρμακευτική θεραπεία για την κατάστασή τους, και ε) είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 50%. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) είχαν μηχανική αορτική βαλβίδα, β) είχαν διαγνωστεί με αορτική στένωση,

γ) παρουσίαζαν σοβαρή αορτική δυσλειτουργία, δ) είχαν αρρυθμίες, οι οποίες επιδείνωναν την κατάστασή τους, ε) είχαν κάποια αιματολογική διαταραχή, στ) είχαν αλλεργία στην πενικιλίνη ή στρεπτομυκίνη, ζ) είχαν νεφρική δυσλειτουργία, η) είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου, θ) είχαν ιστορικό καρκίνου τα τελευταία 5 χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ι) λάμβαναν χρόνια αγωγή καταστολής του ανοσοποιητικού τους συστήματος, ια) ήταν θετικοί για Ηπατίτιδα ή HIV, και ιβ) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, η οποία αποτελούταν από 22 άτομα, οι ασθενείς έλαβαν μία δόση 100 ή 200 εκατομμυρίων hMSCs κατά τη διάρκεια καρδιακού καθετηριασμού. Στη δεύτερη ομάδα, η οποία αποτελούταν από 22 άτομα, οι ασθενείς έλαβαν μία δόση 100 ή 200 εκατομμυρίων hBMCs κατά τη διάρκεια καρδιακού καθετηριασμού. Στην τρίτη ομάδα, η οποία αποτελούταν από 21 άτομα, οι ασθενείς έλαβαν μία ουσία placebo.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα, 3 ασθενείς από την πρώτη ομάδα και 3 ασθενείς από τη δεύτερη ομάδα δεν ολοκλήρωσαν την κλινική δοκιμή. Σύμφωνα με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τους εναπομείναντες ασθενείς, η υπό μελέτη θεραπεία είναι ασφαλής, και μπορεί να εφαρμοστεί σε μεγαλύτερο όγκο ασθενών προκειμένου να εξαχθούν αποτελέσματα περί της αποτελεσματικότητάς της ¹⁷⁴.

4.4.1.8 NCT00841958

Η κλινική δοκιμή φάσης 3 με αριθμό *NCT00841958* πραγματοποιήθηκε στη Ρωσία στο *State Research of Circulation Pathology*, και μελετήθηκε η ενδοκαρδιακή εμφύτευση βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα βλαστικά κύτταρα προερχόντουσαν είτε από το μυελό των οστών είτε από το περιφερικό αίμα του ασθενούς. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Φεβρουαρίου 2007 και Δεκεμβρίου 2011.

Συμμετείχαν 109 άτομα, τα οποία πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας 21 έως 75 χρόνων, β) είχαν Καρδιακή Ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, και γ) είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο του 35%. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) δεν ήταν σε θέση να προσκομίσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, β) είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση καρδιάς, νεφρών, ήπατος ή πνευμόνων, γ) συμμετείχαν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, δ) έπασχαν από κάποια μη σχετιζόμενη με την καρδιά ασθένεια, η οποία οδηγούσε σε μείωση του προσδόκιμου ζωής σε λιγότερο από 3 χρόνια, ε) είχαν διαγνωστεί με έμφραγμα του μυοκαρδίου έως και 90 ημέρες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και στ) είχαν ιστορικό σοβαρής αορτικής στένωσης.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούταν από 55 άτομα, τα οποία έλαβαν τα βλαστικά κύτταρα. Ενώ τα άτομα της δεύτερης ομάδας, η οποία αποτελούταν από 54 άτομα, ακολούθησαν τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής, η προτεινόμενη θεραπεία είναι ασφαλής και συσχετίστηκε με βελτίωση της επιβίωσης, και των κλινικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ¹⁷⁵.

4.4.1.9 NCT00869024

Η κλινική δοκιμή με αριθμό *NCT00869024* φάσης 1 και φάσης 2 πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα των Ηνωμένων Πολιτειών, και μελετήθηκε η έγχυση κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών αμέσως μετά την τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με σοβαρής μορφής καρδιακή ανεπάρκεια. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Νοεμβρίου 2011 και Μαρτίου 2016.

Τα χρησιμοποιούμενα κύτταρα απομονώθηκαν 24 - 48 ώρες, πριν την προγραμματισμένη τοποθέτηση της συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας, από το μυελό των οστών του πυελικού οστού του ασθενούς. Εν συνεχεία, αμέσως μετά την τοποθέτηση της συσκευής, τα κύτταρα αυτά εγχύθηκαν απευθείας στον καρδιακό μυ. Σκοπός αυτής της κλινικής δοκιμής είναι η εξακρίβωση της ικανότητας των κυττάρων αυτών να βοηθήσουν στην ανάκτηση της καρδιακής λειτουργίας μετά την τοποθέτηση της συσκευής.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 25 ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας 18 έως 80 ετών, β) εμφάνιζαν σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 30%, γ) είχαν Καρδιακή Ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, και δ) ήταν προγραμματισμένοι για τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας ως θεραπεία της κατάστασής τους ή ως γέφυρα για μεταμόσχευση. Ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) είχαν ιστορικό καρκίνου το χρόνο πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, β) η αιμοδυναμική τους κατάσταση ήταν ασταθής κατά την έναρξη της κλινικής δοκιμής, γ) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, δ) εμφάνισαν νεφρική ανεπάρκεια, και ε) είχαν διαγνωστεί με HIV ή Ηπατίτιδα.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες με αναλογία 2:1. Στα άτομα της πρώτης ομάδας, η οποία αποτελούταν από 16 άτομα, έγιναν 10 ενέσεις των 20×10^6 κυττάρων / 400 μL πριν την τοποθέτηση της συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας. Στα άτομα της δεύτερης ομάδας, η

οποία αποτελούσαν από 9 άτομα, χορηγήθηκε μία ουσία placebo, και συγκεκριμένα ορός αλβουμίνης 5%.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα δεδομένα, 2 άτομα της πρώτης ομάδας και 3 άτομα της δεύτερης ομάδας πέθαναν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής. Ενώ 1 άτομο της δεύτερης ομάδας δεν προσήλθε στα προγραμματισμένα ραντεβού για την παρακολούθηση της πορείας του. Τα δεδομένα που συλλέχτηκαν δεν ήταν αρκετά για να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μελετώμενης θεραπείας, αλλά παρατηρήθηκαν αλλαγές στις διαστάσεις της αριστερής κοιλίας.

4.4.1.10 NCT00981006

Η κλινική δοκιμή με αριθμό *NCT00981006* πραγματοποιήθηκε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Kyoto Prefectural στην Ιαπωνία, και μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης αυτόλογων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από την καρδιά με παράλληλη ελεγχόμενη απελευθέρωση του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Απριλίου 2010 και Μαρτίου 2013.

Σε άλλες κλινικές δοκιμές είχε παρατηρηθεί ο θάνατος μεγάλου ποσοστού των μεταμοσχευμένων βλαστικών κυττάρων και μειωμένη διαφοροποίηση των εναπομεινάντων στην καρδιά. Οπότε στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή αποφασίστηκε η ελεγχόμενη απελευθέρωση και του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών, ο οποίος έχει βρεθεί ότι προάγει τη διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων, καθώς επίσης και ότι συνεισφέρει στη δημιουργία ενός φιλικού για την επιβίωση των βλαστικών κυττάρων περιβάλλοντος.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 6 ασθενείς, στους οποίους έγινε ενδομυοκαρδιακή έγχυση μέσω επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CAGB) ενός μοσχεύματος υδρογέλης, το οποίο περιείχε 0,5 εκατομμύρια βλαστικά κύτταρα και 200μg του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας 20 έως 80 ετών και των δύο φύλλων, οι οποίοι πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είχαν καρδιακή ανεπάρκεια με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου λόγω στεφανιαίας νόσου, β) είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μεταξύ 15% και 35%, γ) ήταν σταδίου D κατά AHA/ACC και κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, και δ) έδωσαν γραπτή συγκατάθεση συμμετοχής. Ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) ήταν εν αναμονή χειρουργικής αποκατάστασης μιτροειδούς βαλβίδας, β) εμφάνισαν καρκινοπάθεια τα τελευταία τρία χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, γ) είχαν αρρυθμιστο διαβήτη, δ) ήταν θετικοί

για τον HIV, ε) είχαν κάποια αλλεργία στα υλικά κατασκευής της υδρογέλης, και στ) ήταν εθισμένοι στο αλκοόλ ή στα ναρκωτικά. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα για τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή.

4.4.1.11 NCT01027403

Η κλινική δοκιμή με αριθμό *NCT01027403* πραγματοποιήθηκε στο νοσοκομείο Alfred της Μελβούρνης στην Αυστραλία, και μελετήθηκε η κυκλοφορία βλαστικών κυττάρων: α) σε αίμα ενήλικων ασθενών με απορυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και β) κατά τη μετέπειτα σταθεροποίηση αυτών σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Δεκεμβρίου 2009 και Δεκεμβρίου 2014.

Για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής βασίστηκαν στο γεγονός ότι είναι γνωστό ότι σε πλήθος ενήλικων ιστών και οργάνων υπάρχουν ενήλικα βλαστικά κύτταρα, τα οποία πιστεύεται ότι από το μυελό των οστών εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος με τελικό προορισμό το όργανο, που έχει υποστεί βλάβη και χρήζει επιδιόρθωσης. Σκοπός αυτής ήταν να καταδείξει κατά πόσο η χρήση βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι το μέλλον. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν τα επίπεδα των διαφορετικών ειδών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με απορυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια και σε υγιείς ασθενείς.

Η παρούσα κλινική δοκιμή δεν αποσκοπούσε στη θεραπεία, παρά μόνο στη μελέτη της δράσης των βλαστικών κυττάρων. Γι' αυτό το λόγο δημιουργήθηκαν δύο ομάδες μελέτης. Η μία ομάδα αποτελούταν από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, και η άλλη ομάδα από υγιή άτομα. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια δειγμάτων αίματος που πάρθηκαν από τους ασθενείς και τα υγιή άτομα.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν στο σύνολο 30 άτομα, άντρες και γυναίκες, ηλικίας 18 ετών και άνω, οι οποίοι έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Οι ασθενείς που συμμετείχαν νοσηλεύτηκαν για απορυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια εντός 48 ωρών πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής. Ενώ αποκλείστηκαν εγκυμονούσες γυναίκες, ασθενείς με καρκίνο, και ασθενείς, η πορεία υγείας των οποίων πήγαινε πολύ καλά και θα έπαιρναν εξιτήριο εντός 24 ωρών της εισαγωγής τους. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα της εξέλιξης της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής.

4.4.1.12 NCT01739777

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 και φάσης 2 με αριθμό *NCT01739777* πραγματοποιήθηκε στη Χιλή στο Πανεπιστήμιο του Los Andes, και μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της

μεταμόσχευσης μεσεγγυματικών κυττάρων από τον ομφάλιο λώρο μέσω ενδοφλέβιας ένεσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Δεκεμβρίου 2012 και Ιουνίου 2015.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 30 άτομα, τα οποία πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) διαγνώστηκαν με καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία οφειλόταν σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, χρόνια υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια ή χρόνια στεφανιαία νόσο, β) είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 40%, και γ) αποκρίνονταν πλήρως στην χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή και η κατάστασή τους ήταν σταθερή τους τελευταίους τρεις μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) είχαν σοβαρής μορφής καρδιακή ανεπάρκεια, β) εμφάνισαν αρρυθμίες, και η κατάστασή τους δε μπορούσε να ελεγχθεί, γ) είχαν καρκίνο, ο οποίος μείωνε το προσδόκιμο ζωής σε λιγότερο του ενός έτους, δ) εμφάνισαν πρόσφατα στεφανιαία νόσο, και ε) η τιμή του ορού κρεατινίνης είναι μεγαλύτερη των 2,26 mg/dL.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στους ασθενείς της πρώτης ομάδας, η οποία αποτελούταν από 15 άτομα, χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως 1 εκατομμύριο μεσεγγυματικών κυττάρων ανά kg ασθενούς. Τα άτομα της δεύτερης ομάδας, η οποία αποτελούταν επίσης από 15 άτομα και λειτούργησε ως ομάδα αναφοράς, έλαβαν μία placebo ουσία. Όλοι οι συμμετέχοντες συνέχισαν παράλληλα και την φαρμακευτική θεραπεία που ακολουθούσαν πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα η μελετώμενη θεραπεία είναι ασφαλής και οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, του κλάσματος εξώθησης και της ποιότητας ζωής τους ¹⁷⁶.

4.4.1.13 NCT02057900

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT02057900* πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Καρδιαγγειακής Χειρουργικής του Νοσοκομείου του Παρισιού στη Γαλλία, και μελετήθηκε η ασφάλεια χρήσης εμβρυονικών βλαστικών κυττάρων, που εκφράζουν τους δείκτες CD15+ και Isl-1+, σε περιπτώσεις σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Μαΐου 2013 και Μαρτίου 2018.

Η καρδιακή ανεπάρκεια, που οφείλεται σε στεφανιαία νόσο, είναι ένα μείζονος σημασίας πρόβλημα υγείας λόγω των αυξανόμενων περιστατικών και του υψηλού κόστους περίθαλψης. Πολλές φορές η ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή δεν είναι αποτελεσματική, οπότε αναζητούνται νέες θεραπείες. Θεωρείται ότι η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων αποτελεί μία

ελπιδοφόρα θεραπεία. Το καταλληλότερο είδος βλαστικών κυττάρων δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα. Ως ελκυστικοί υποψήφιοι, σύμφωνα με τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, θεωρούνται τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα, διότι έχουν την ικανότητα μέσω κατάλληλων διεργασιών να διαφοροποιηθούν *in vitro*, πριν τη μεταμόσχευσή τους στον ασθενή, σε καρδιακά κύτταρα. Στόχος, λοιπόν, της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής είναι να εκτιμηθεί η ασφάλεια αυτής της προσέγγισης.

Συμμετείχαν 10 ασθενείς, στους οποίους έγινε επικαρδιακή απελευθέρωση ενός ινώδους patch, στο οποίο είχαν ενσωματωθεί τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα που εκφράζουν τους δείκτες CD15+ και Isl-1+. Οι ασθενείς είχαν ηλικία μεταξύ 18 και 81 χρόνων και ήταν και των δύο φύλλων, με κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 35% και Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA. Για τη συμμετοχή τους στην κλινική δοκιμή έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση. Από την παρούσα κλινική δοκιμή αποκλείστηκαν: α) εγκυμονούσες γυναίκες, β) άτομα που συμμετείχαν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, γ) ασθενείς με κάποια συννοσηρότητα που να μειώνει το προσδόκιμο ζωής σε μεγάλο βαθμό, και δ) ασθενείς με κάποια ψυχιατρική διαταραχή, που να τους καθιστά ανίκανους να κατανοήσουν τους όρους συμμετοχής και να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση.

Από τους 10 ασθενείς, δύο ασθενείς πέθαναν. Ο ένας πέθανε σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη χειρουργική τοποθέτηση του patch από συννοσηρότητες, που δεν οφείλονται στην θεραπευτική αγωγή που ακολουθούσαν. Ο άλλος ασθενής πέθανε από καρδιακή ανεπάρκεια 22 μήνες μετά τη χειρουργική τοποθέτηση του patch. Κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης των υπολοίπων ασθενών, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε αρρυθμίες ή την ανάπτυξη κάποιου όγκου, ενώ όλοι τους παρουσίασαν βελτίωση των συμπτωμάτων ¹⁷⁷.

4.4.1.14 NCT02387723

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT02387723* πραγματοποιήθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Κοπεγχάγης στη Δανία, και μελετήθηκε η απευθείας έγχυση στο μυοκάρδιο αλλογενών μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το λιπώδη ιστό. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Δεκεμβρίου 2014 και Νοεμβρίου 2015.

Τα κύτταρα που χρησιμοποιήθηκαν προήλθαν από υγιείς δότες, και διατηρήθηκαν σε άζωτο μέχρι τη χρήση τους. Εν συνεχεία εγχύθηκαν απευθείας στο μυοκάρδιο των ασθενών με τη μέθοδο NOGA XP, και οι ασθενείς παρέμειναν υπό παρακολούθηση για έξι μήνες.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 10 ασθενείς βάσει των ακόλουθων κριτηρίων: α) ήταν ηλικίας 30 έως 80 χρόνων και των δύο φύλλων, κατηγορίας II ή III κατά NYHA, β) είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 45%, γ) είχαν υπογράψει συγκατάθεση συμμετοχής, δ) η φαρμακευτική τους αγωγή δεν έχει αλλάξει τους τελευταίους δύο μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και ε) δε θα μπορούν να υποβληθούν για έξι μήνες μετά τη θεραπεία αυτή σε μεταμόσχευση. Από την κλινική δοκιμή αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) είχαν καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας I ή IV κατά NYHA, β) είχαν σοβαρής μορφής βαλβιδοπάθεια, η οποία έρχετο χειρουργικής επέμβασης, γ) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης, δ) είχαν ιστορικό καρκινώματος τα τελευταία 5 χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ε) συμμετείχαν σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, στ) ακολουθούσαν άλλη πειραματική φαρμακευτική αγωγή, και ζ) εμφάνιζαν μειωμένη ανοσοαπόκριση ή είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή για καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα.

4.4.1.15 NCT02467387

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό NCT02467387 πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής με τη συνεργασία πέντε Πανεπιστημίων και των Εταιρειών CardioCell LLC και Stemedica Cell Technologies, και μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας έγχυσης αλλογενών μεσεγχυματικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Ιουνίου 2014 και Μαΐου 2017.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 23 άτομα, τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα χορηγήθηκε μία δόση 1,5 εκατομμυρίων αλλογενών μεσεγχυματικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών μέσω ενδοφλέβιας ένεσης ανά kg της μάζας του ασθενούς για ασθενείς με μάζα έως 100 kg. Ασθενείς με μάζα μεγαλύτερη των 100 kg λαμβάνουν 150 εκατομμύρια κύτταρα ανά kg της μάζας τους. Ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε μία placebo ουσία.

Οι συμμετέχοντες ασθενείς πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 18 χρόνων, β) είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 35%, γ) είχαν καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II ή III κατά NYHA, δ) ήταν σε θέση να κατανοήσουν το σκοπό της κλινικής δοκιμής και να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση, και ε) ήταν σε θέση να προσέρχονται στα προγραμματισμένα ραντεβού για παρακολούθηση της κατάστασής τους μετά τη λήψη της αγωγής. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, β) είχαν ιστορικό εγκεφαλικού τους τελευταίους τρεις μήνες πριν την

έναρξη της κλινικής δοκιμής, γ) υπεβλήθησαν σε χειρουργείο καρδιάς τους τελευταίους τρεις μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, δ) είχαν διαγνωστεί με κάποια βαλβιδοπάθεια, η οποία δεν επιδέχεται θεραπείας, ε) ήταν εν αναμονή καρδιακής μεταμόσχευσης για ένα χρόνο πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, στ) ήταν εν αναμονή τοποθέτησης συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας το εξάμηνο μετά την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ζ) έπασχαν από κάποια νόσο πέρα της καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία οδηγούσε σε μείωση του προσδόκιμου ζωής σε λιγότερο από ένα χρόνο, η) είχαν διαγνωστεί με κάποια κακοήθεια τα τελευταία 5 χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και θ) έπασχαν από μυοκαρδίτιδα.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής, η προτεινόμενη θεραπεία είναι ασφαλής και συσχετίστηκε με βελτίωση των συμπτωμάτων στους ασθενείς που συμμετείχαν [178](#).

4.4.1.16 NCT02871466

Η κλινική δοκιμή φάσης 4 με αριθμό *NCT02871466* πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστήμιο της Καμπανίας, “*Luigi Vanvitelli*” και μελετήθηκε η έγχυση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων στην καρδιά ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι έχουν αναπτύξει ανοχή στην φαρμακευτική αγωγή και διαθέτουν ICD. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 2010 και Ιουλίου 2016.

Βασίστηκε στη θεωρία ότι η χρήση βλαστικών κυττάρων είναι μία καλή θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς τελικού σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι: α) εμφανίζουν ανοχή στη θεραπευτική αγωγή, β) διαθέτουν ICD, γ) δεν έχουν ανάγκη για CRT, δ) εμφανίζουν ενδείξεις ότι η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να χειροτερέψει, και ε) έχουν συμπτώματα στεφανιαίου συνδρόμου.

Συμμετείχαν 30 ασθενείς και των δύο φύλων που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, και η ηλικία τους ήταν μεγαλύτερη των 18 χρόνων. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία έπασχαν από κάποια φλεγμονώδη χρόνια ασθένεια ή από νεοπλασματική νόσο. Αποτελέσματα δεν έχουν δημοσιευθεί για τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή.

4.4.2 Κλινικές δοκιμές εν ενεργεία

Οι κλινικές δοκιμές εν ενεργεία είναι κλινικές δοκιμές, οι οποίες έχουν κατοχυρωθεί στην πλατφόρμα, έχει ξεκινήσει η υλοποίησή τους, και αναμένεται η ολοκλήρωση και η δημοσίευση των αποτελεσμάτων τους.

4.4.2.1 NCT01693042

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 και φάσης 3 με αριθμό *NCT01693042* πραγματοποιείται στη Γερμανία με τη συνεργασία έξι νοσοκομείων με το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Goethe και μελετάται η χρήση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ξεκίνησε το Νοέμβριο 2013 και αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Ιανουάριο 2025.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 81 ασθενείς. Στους ασθενείς αυτούς θα εγχυθεί ενδοστεφανιαία μία δόση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών. Οι ασθενείς πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας 18 έως 80 χρόνων, β) διαγνώστηκαν με έμφραγμα του μυοκαρδίου έως και 3 μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, γ) είναι Κατηγορίας II ή III κατά NYHA, και δ) έχουν δώσει έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Ενώ αποκλείονται άτομα, τα οποία: α) συμμετέχουν σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, β) γυναίκες εγκυμονούσες ή κατά τη διάρκεια θηλασμού, γ) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο του 45%, δ) έχουν λάβει θεραπεία με βλαστικά κύτταρα στο παρελθόν, ε) παρουσιάζουν σπληνομεγαλία, και στ) παρουσιάζουν υπέρταση, η οποία δε μπορεί να ρυθμιστεί.

4.4.2.2 NCT01759212

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 και φάσης 3 με αριθμό *NCT01759212* πραγματοποιείται στο Πανεπιστήμιο ΑΧΕΠΑ της Θεσσαλονίκης στην Ελλάδα και μελετάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα χορήγησης αλλογενών μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με την τοποθέτηση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας. Ξεκίνησε τον Οκτώβριο 2012 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Δεκέμβριο 2025.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 12 ασθενείς ηλικίας 18 έως 75 χρόνων με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, οι οποίοι χρήζουν μηχανικής υποστήριξης. Αποκλείονται άτομα, τα οποία δεν είναι σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής.

4.4.2.3 NCT02408432

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT02408432* πραγματοποιείται στο Κέντρο Καρκίνου Anderson σε συνεργασία με το Εθνικό Κέντρο Καρκίνου στο Χιούστον του Τέξας των Ηνωμένων Πολιτειών και διερευνώνται οι παρενέργειες και η κατάλληλη μέθοδος χορήγησης ανθρώπινων

μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων (hMSCs) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που προκλήθηκε από τη χρήση ανθρακυκλινών. Ξεκίνησε τον Ιανουάριο 2016 και αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Ιανουάριο 2023.

Βασίστηκε στην υπόθεση ότι τα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα μπορούν να απομονωθούν από το μυελό των οστών και να διαφοροποιηθούν προς διάφορους τύπους κυττάρων. Οπότε θεωρείται ότι μπορούν να συνεισφέρουν στην προώθηση της αποκατάστασης των κυττάρων του καρδιακού μυός και να οδηγήσουν στην αναστροφή της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 45 άτομα, τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα χορηγήθηκαν ενδοφλέβια τα hMSCs, ενώ στην άλλη ομάδα χορηγήθηκε η ενδεδειγμένη για καρδιακή ανεπάρκεια φαρμακευτική αγωγή. Τα κριτήρια που πληρούν οι ασθενείς που συμμετέχουν στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, είναι τα ακόλουθα: α) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 40%, β) είναι Κατηγορίας I ή II ή III κατά NYHA, γ) είναι σε θέση να συμμετάσχουν σε ένα εξάλεπτο τεστ περπατήματος, και δ) έχουν δώσει έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) παρουσίαζαν ενδείξεις ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας, β) έχουν ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας, γ) είναι γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, δ) λαμβάνουν θεραπεία, η οποία συμβάλλει στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματός τους, ε) διαθέτουν μηχανική βαλβίδα, στ) είναι κατηγορίας IV κατά NYHA, και ζ) παρουσιάζουν σοβαρή βαλβιδοπάθεια.

4.4.2.4 NCT02501811

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT02501811* πραγματοποιείται με τη συνεργασία του Κέντρου Υγείας του Πανεπιστημίου του Τέξας στο Χιούστον των Ηνωμένων Πολιτειών, του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος, και 6 Πανεπιστημίων των Ηνωμένων Πολιτειών. Αυτή η κλινική δοκιμή σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ασφάλεια και την επίδραση των αυτόλογων μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων, που προέρχονται από το μυελό των οστών, και των C-kit+ καρδιακών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ξεκίνησε τον Οκτώβριο 2015 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Μάιο 2020.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 144 άτομα, τα οποία κατατάχθηκαν σε τέσσερις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκαν με τη βοήθεια καθετήρα στην αριστερή κοιλία μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκαν με τη βοήθεια καθετήρα στην αριστερή

κοιλία C-kit+ καρδιακά βλαστικά κύτταρα. Στην τρίτη ομάδα χορηγήθηκαν με τη βοήθεια καθετήρα στην αριστερή κοιλία συνδυασμός μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων και C-kit+ καρδιακών βλαστικών κυττάρων. Στην τέταρτη ομάδα χορηγήθηκε με τη βοήθεια καθετήρα στην αριστερή κοιλία το εικονικό φάρμακο (Plasmalyte A) Placebo.

Τα άτομα που συμμετέχουν στην κλινική δοκιμή πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας 21 έως 80 χρόνων, β) έχουν ιστορικό στεφανιαίας νόσου με στοιχεία εμφραγματικού μυοκαρδίου, γ) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 40%, δ) είναι υποψήφιοι για καρδιακό καθετηριασμό, και ε) είναι Κατηγορίας I, II ή III κατά NYHA. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) έχουν μηχανική βαλβίδα, β) έχουν ιστορικό αναφυλακτικού σοκ στην πενικιλίνη, γ) έχουν ιστορικό ισχαιμικού ή αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, δ) είναι γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, ε) παρουσιάζουν αορτική στένωση, στ) έχουν μυοκαρδίτιδα, ζ) έχουν HIV ή Ηπατίτιδα Β ή Ηπατίτιδα C, και η) συμμετέχουν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή ή στο παρελθόν έλαβαν κάποια άλλη θεραπεία με βλαστικά κύτταρα.

4.4.2.5 NCT02673164

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT02673164* πραγματοποιείται στο Τμήμα Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κοπεγχάγης Ριγσοπιτάιλετ στη Δανία και μελετάται η αποτελεσματικότητα της απευθείας ενδομυοκαρδιακής έγχυσης αλλογενών καρδιακών βλαστικών κυττάρων και βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το λιπώδη ιστό σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ξεκίνησε τον Ιανουάριο 2017 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Δεκέμβριο 2020.

Συμμετέχουν 138 άτομα, τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, στην οποία συμπεριλαμβάνεται το 75% των ατόμων, τα βλαστικά κύτταρα θα εγχυθούν απευθείας στο μυοκάρδιο. Στη δεύτερη ομάδα, στην οποία συμπεριλαμβάνεται το 25% των ατόμων χορηγήθηκε η ουσία saline, η οποία είναι ένα placebo.

Τα άτομα, τα οποία συμμετέχουν στην κλινική δοκιμή πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας 30 έως 80 χρόνων, β) έχουν υπογράψει έγγραφη συγκατάθεση, γ) πάσχουν από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία είναι σταθεροποιημένη, δ) είναι Κατηγορίας II ή III κατά NYHA, ε) έχουν κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 45%, και στ) η φαρμακευτική τους αγωγή δεν είχε αλλάξει μέχρι και δύο μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής. Ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι: α) είναι κατηγορίας I ή IV κατά NYHA, β) πάσχουν από στεφανιαίο σύνδρομο,

γ) πάσχουν από κάποια σοβαρή βαλβιδοπάθεια, δ) διαθέτουν μηχανική βαλβίδα, ε) πάσχουν από σοβαρή αναιμία ή λευκοπενία ή θρομβοπενία, στ) παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργικότητα νεφρών, ζ) λαμβάνουν αντιθρομβωτική αγωγή, η οποία δε μπορεί να διακοπεί, η) είναι εγκυμονούσες γυναίκες, θ) έχουν ιστορικό καρκίνου τα τελευταία πέντε χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ι) συμμετέχουν σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, και ια) το προσδόκιμο ζωής είναι λιγότερο του ενός έτους.

4.4.2.6 NCT02923609

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT02923609* πραγματοποιείται στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο στη *Ljubljana* της Σλοβενίας και μελετάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοκαρδιακής έγχυσης CD34+ κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Ξεκίνησε τον Ιανουάριο 2016 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Μάρτιο 2020.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 30 άτομα, τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα κατατάχθηκαν 20 άτομα, ενώ στη δεύτερη ομάδα κατατάχθηκαν 10 άτομα. Σε όλα τα άτομα χορηγήθηκε αυξητικός παράγοντας, με σκοπό την κινητοποίηση των βλαστικών κυττάρων. Η διαφορά μεταξύ του χειρισμού των δύο ομάδων, έγκειται στο γεγονός ότι στην πρώτη ομάδα έγινε επιλογή και απομόνωση των CD34+ κυττάρων, και εν συνεχεία ενδοκαρδιακή έγχυση αυτών στην επιθυμητή περιοχή της καρδιάς. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε placebo ουσία αντί του εναιωρήματος των CD34+ βλαστικών κυττάρων.

Οι ασθενείς, που συμμετέχουν στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας μεταξύ 18 και 70 χρόνων, β) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο του 50%, γ) είναι Κατηγορίας II ή III κατά NYHA, και δ) η τιμή του νατριουρητικού πεπτιδίου NT-proBNP είναι μεγαλύτερη των 300pg/ml. Αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) παρουσιάζουν πολυοργανική ανεπάρκεια, β) έχουν ιστορικό καρκίνου τα τελευταία πέντε χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και γ) είναι γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης.

4.4.2.7 NCT02941705

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT02941705* πραγματοποιείται στο Ιατρικό Κέντρο της Νότιας Καρολίνας στις Ηνωμένες Πολιτείες και μελετάται η επίδραση της ενδοστεφανιαίας έγχυσης αλλογενών καρδιακών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Άρχισε τον Ιούλιο 2017 και αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Ιούνιο 2021.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 40 άτομα, τα οποία πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών και των δύο φύλων, β) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο ή ίσο του 50%, γ) είναι Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, δ) έλαβαν τη μέγιστη επιτρεπτή δόση διουρητικών το διάστημα των 30 ημερών πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και ε) παρατηρείται διόγκωση του αριστερού κόλπου. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο του 40%, β) πάσχουν από στεφανιαία νόσο, γ) διαγνώστηκαν με απορρύθμιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, δ) έχουν ιστορικό διατατικής καρδιοπάθειας, ε) συμμετέχουν σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, στ) κάνουν υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή ναρκωτικών, ζ) έχουν ιστορικό καρκίνου κατά τα τελευταία 5 χρόνια, η) είναι γυναίκες κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή θηλασμού, θ) έχουν διαγνωστεί με μυοκαρδίτιδα, ι) έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βλαστικά κύτταρα, ια) έχουν ιστορικό λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, και ιβ) έχουν διαγνωστεί με HIV.

4.4.2.8 NCT03092284

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT03092284* πραγματοποιείται στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Κοπεγχάγης Ριγσοπιτάλετ στη Δανία και μελετάται η απευθείας ενδομυοκαρδιακή έγχυση συνδυασμού αλλογενών καρδιακών βλαστικών κυττάρων και βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το λιπώδη ιστό. Άρχισε το Σεπτέμβριο 2015 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Δεκέμβριο 2020.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 81 ασθενείς, οι οποίοι πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας 30 έως 80 χρονών, β) έχουν υπογράψει έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, γ) είναι Κατηγορίας II ή III κατά NYHA, δ) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 45%, ε) έχουν δεχτεί την ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή χωρίς βελτίωση της κατάστασης της υγείας τους, στ) η φαρμακευτική τους αγωγή δεν έχει αλλάξει τους τελευταίους δύο μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής. Ενώ αποκλείονται ασθενείς, οι οποίοι: α) είναι Κατηγορίας I ή IV κατά NYHA, β) είναι ανοσοκατεσταλμένοι, γ) έχουν ιστορικό καρκίνου, δ) είναι γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, ε) συμμετέχουν σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, και στ) πάσχουν από βαλβιδοπάθεια.

4.4.2.9 NCT03351400

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT03351400* πραγματοποιείται με τη συνεργασία του Ινστιτούτου Καρδιάς Sakakibara και της εταιρείας CellBank στο Τόκιο της Ιαπωνίας και μελετάται η ενδοστεφανιαία έγχυση αυτόλογων καρδιακών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με

χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ως απόρροια εμφράγματος του μυοκαρδίου. Άρχισε το Νοέμβριο 2017 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Μάρτιο 2022.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 6 άτομα, τα οποία πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 20 χρόνων, β) είναι σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, και γ) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο του 40%. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) είναι θετικά για σύφιλη ή HIV, β) είναι διαβητικοί, γ) είναι εγκυμονούσες γυναίκες, και δ) είναι προγραμματισμένοι για αγγειοπλαστική.

4.4.2.10 NCT03746938

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT03746938* πραγματοποιείται στην Ισπανία με τη συνεργασία της Πανεπιστημιακής Κλινικής de Navarra, του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Gregorio Marañon, της εταιρείας Viscofan και του Υπουργείου Επιστημών και Υγείας. Μελετάται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επικαρδιακής χορήγησης ινώδους patch, στο οποίο βρίσκονται ενσωματωμένα βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από το λιπώδη ιστό σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Άρχισε το Νοέμβριο 2018 και αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Οκτώβριο 2020.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 10 άτομα, τα οποία πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας 18 έως 80 χρόνων, β) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 35%, γ) έχουν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, δ) είναι Κατηγορίας III κατά NYHA, και ε) είναι σε θέση να υποβληθούν σε ένα τεστ κατά το οποίο πρέπει να περπατήσουν για έξι λεπτά. Ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) συμμετέχουν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, ή συμμετείχαν στο παρελθόν, β) λόγω οποιουδήποτε λόγου έχουν προσδόκιμο ζωής μικρότερο του 1 έτους, γ) έχουν ιστορικό κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος, δ) έχουν εμφανίσει κάποια λοίμωξη το διάστημα πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ε) πάσχουν από κάποια διαταραχή, η οποία τους καθιστά ανήμπορους να κατανοήσουν το σκοπό της συμμετοχής στην κλινική δοκιμή, στ) έχουν κάποια βαλβιδοπάθεια, ζ) διαγνώστηκαν με έμφραγμα του μυοκαρδίου σε διάστημα τριών μηνών πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και η) γυναίκες εγκυμονούσες ή κατά τη διάρκεια θηλασμού.

4.4.2.11 NCT03763136

Η κλινική δοκιμή με αριθμό *NCT03763136* πραγματοποιείται στην Κίνα με τη συνεργασία της εταιρείας *Help Therapeutics* και του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου *Nanjing*. Μελετάται η θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μέσω της απευθείας έγχυσης αλλογενών επαγόμενων

πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από καρδιομυοκύτταρα. Άρχισε το Μάιο 2019 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Δεκέμβριο 2020.

Βασίστηκε στη θεωρία ότι η υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα της καρδιακής ανεπάρκειας οφείλεται στη μειωμένη ικανότητα αναγέννησης της καρδιάς. Οι τρέχουσες φαρμακευτικές θεραπείες συμβάλλουν μόνο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και όχι στην αναγέννηση των χαμένων καρδιομυοκυττάρων. Ενώ η προτεινόμενη από τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή θεραπεία στοχεύει στην επιδιόρθωση του κατεστραμμένου καρδιακού ιστού, οπότε και στην αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας. Τα κύτταρα που χρησιμοποιούνται προέρχονται από έναν υγιή δότη.

Στην κλινική δοκιμή συμμετέχουν 5 ασθενείς, οι οποίοι πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας μεταξύ 35 και 75 χρόνων, β) έχουν υπογράψει έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, γ) είναι κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, δ) εμφανίζουν σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, και ε) έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μεταξύ 30% και 45%. Ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) έχουν ιστορικό καρκίνου, β) είναι δέκτες μοσχεύματος, γ) έχουν αλλεργία στην πενικιλίνη, δ) έχουν συσκευή ICD ή CRT, ε) έχουν σοβαρή βαλβιδοπάθεια, στ) εμφανίζουν επίμονη ταχυκαρδία, ζ) έχουν κάποια συννοσηρότητα, η οποία μειώνει το προσδόκιμο ζωής σε λιγότερο του ενός έτος, η) λαμβάνουν χρόνια θεραπεία καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματός τους, θ) είναι θετικοί για HIV ή Ηπατίτιδα Β ή Ηπατίτιδα C, ι) είναι γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, και ια) συμμετέχουν σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή.

4.4.2.12 NCT04325594

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT04325594* πραγματοποιείται στο Καζακστάν με τη συνεργασία του χρηματοδοτούμενου από το κράτος ιατρικό κέντρο “*Samara Regional Medical Center Dinasty*” και του ερευνητικού κλινικού κέντρου καρδιοχειρουργικής και μεταμοσχεύσεων. Σκοπός της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής είναι η μελέτη της θεραπείας με τη χρήση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από τον ομφάλιο λώρο σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Άρχισε το Μάρτιο 2020 και αναμένεται να ολοκληρωθεί το Δεκέμβριο 2020.

Συμμετέχουν 60 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς υποβάλλονται σε καρδιακό καθετηριασμό και τους χορηγούνται ενδοστεφανιαία μεσεγχυματικά κύτταρα προερχόμενα από τον ομφάλιο λώρο. Στη δεύτερη ομάδα, οι ασθενείς

υποβάλλονται, επίσης, σε καρδιακό καθετηριασμό, αλλά θα τους χορηγηθεί μόνο η εγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 18 χρόνων και των δύο φύλων, β) είναι κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, γ) δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις ύπαρξης καρκίνου τα τελευταία πέντε χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και δ) έχουν υπογράψει έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Ενώ αποκλείστηκαν άτομα, τα οποία: α) πάσχουν από στεφανιαία νόσο ή έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση καρδιάς, β) είναι φορείς του AIDS ή Ηπατίτιδας Β ή Ηπατίτιδας C, γ) έχουν ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος, δ) έχουν ιστορικό αλκοολισμού ή εθισμού σε ναρκωτικά, ε) έχουν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, στ) ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, και ζ) ιστορικό κατάθλιψης.

4.4.3 Κλινικές δοκιμές που τερματίστηκαν

Οι κλινικές δοκιμές που τερματίστηκαν είναι κλινικές δοκιμές, οι οποίες έχουν κατοχυρωθεί στην πλατφόρμα, αλλά λόγω κάποιου γνωστού ή άγνωστου λόγου, τερματίστηκαν πρόωρα πριν ολοκληρωθούν και καταστεί δυνατή η δημοσίευση αποτελεσμάτων.

4.4.3.1 NCT00128258

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT00128258* έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Μαΐου 2005 και Δεκεμβρίου 2016. Μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της έγχυσης προγονικών κυττάρων μυελού των οστών προερχόμενων από το οστό του ισχίου στην καρδιά του ασθενούς.

Βασίστηκε στα αποτελέσματα ερευνών που υποδεικνύουν ότι όταν ασθενείς λάβουν αυτά τα κύτταρα με απευθείας ένεση στην καρδιά, τότε παρουσιάζουν βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 10 ασθενείς, οι οποίοι ήταν άνω των 18 άντρες και γυναίκες Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA. Άλλα κριτήρια συμμετοχής ήταν: α) το κλάσμα εξώθησης ήταν μικρότερο ή ίσο του 35%, και β) η τιμή της κρεατινίνης ορού είναι 2 φορές μικρότερη από τη φυσιολογική. Από την κλινική δοκιμή αποκλείστηκαν: α) εγκυμονούσες ή σε κατάσταση θηλασμού γυναίκες, β) άτομα που έχουν εκτεθεί σε ακτινοβολία ή παρουσιάζουν κάποια διαταραχή του μυελού των οστών ή έχουν ιστορικό κίρρωσης του ήπατος, γ) ασθενείς που δε διαθέτουν την απαραίτητη ποσότητα κυττάρων για να γίνει η μεταμόσχευση, και δ) ασθενείς που εμφάνισαν καρκίνο έως και 5 χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής.

Η κλινική δοκιμή τερματίστηκε για άγνωστους λόγους και δεν υπάρχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα.

4.4.3.2 NCT00383630

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT00383630* έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2007 και Δεκεμβρίου 2008 στο Πανεπιστήμιο Κολούμπια των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης κυττάρων μυελού των οστών σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι είναι εν αναμονή μεταμόσχευσης και η λειτουργία της καρδιάς υποβοηθείται με LVAD.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετείχαν 75 άτομα, τα οποία θα χωριζόντουσαν σε 3 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα (30 ατόμων) κατά την εμφύτευση σε ασθενείς LVAD θα γινόταν ενδομυοκαρδιακή ένεση μονοπύρηνων κυττάρων από το μυελό των οστών. Στη δεύτερη ομάδα (30 ατόμων) κατά την εμφύτευση σε ασθενείς LVAD θα γινόταν ενδομυοκαρδιακή ένεση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, που εκφράζουν το δείκτη CD34+. Στην τρίτη ομάδα (15 ατόμων) θα γινόταν απλώς εμφύτευση LVAD. Με αυτό τον τρόπο, θα γινόταν σύγκριση για την καταλληλότητα και αποτελεσματικότητα χρήσης των συγκεκριμένων κυττάρων.

Η κλινική δοκιμή τερματίστηκε καθώς μόνο ένα άτομο συμμετείχε, και η οργάνωση αυτής ήταν ελλιπής. Λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων δε μπόρεσαν να εξαχθούν συμπεράσματα.

4.4.3.3 NCT00620048

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT00620048* έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Μαρτίου 2008 και Ιανουαρίου 2011 στο Πανεπιστήμιο Νορθουέστερν των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Σκοπός της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής ήταν να μελετηθεί εάν η χορήγηση αυτόλογων κυττάρων, που εκφράζουν το δείκτη CD34+ με τη βοήθεια καθετήρα σε περιοχές της καρδιάς με μειωμένη ροή αίματος, είναι ασφαλής και εάν θα βελτιώσει το κλάσμα εξώθησης και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας.

Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 4 άτομα μεταξύ 21 και 80 χρόνων και των δύο φύλων Κατηγορίας II ή III κατά NYHA. Επιπροσθέτως τα άτομα αυτά ακολουθούσαν χρόνια φαρμακευτική αγωγή χωρίς όμως βελτίωση των συμπτωμάτων, είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο από 40%, και η τιμή του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (BNP) είναι μεγαλύτερη από 100pg/ml. Από την κλινική δοκιμή αποκλείστηκαν: α) άτομα που είχαν κάποια σοβαρή συννοσηρότητα που οδηγεί σε μείωση του προσδόκιμου ζωής σε λιγότερο από ένα έτος,

β) άτομα με ιστορικό σοβαρής αορτικής ή μιτροειδούς στένωσης, γ) άτομα στα οποία εμφυτεύθηκε αμφικοιλιακός βηματοδότης τις πρώτες 90 ημέρες της κλινικής δοκιμής, δ) άτομα στα οποία καταγράφηκε καρδιακή προσβολή τις πρώτες 60 ημέρες της κλινικής δοκιμής, και ε) άτομα Κατηγορίας IV κατά NYHA.

Η κλινική δοκιμή τερματίστηκε λόγω έλλειψης χρηματοδότησης, οπότε δε μπόρεσαν να εξαχθούν συμπεράσματα.

4.4.4 Κλινικές δοκιμές που αποσύρθηκαν

Οι κλινικές δοκιμές που αποσύρθηκαν είναι κλινικές δοκιμές, οι οποίες έχουν κατοχυρωθεί στην πλατφόρμα με σκοπό να διεκπεραιωθούν εντός συγκεκριμένου διαστήματος, αλλά για άγνωστους ή γνωστοποιημένους λόγους αποσύρθηκαν και δεν προχώρησαν.

4.4.4.1 NCT00279539

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT00279539* αναμενόταν να ξεκινήσει τον Ιούλιο του 2008, αλλά αποσύρθηκε πριν ξεκινήσει. Ο σκοπός της ήταν να μελετηθεί η κινητικότητα των βλαστικών κυττάρων και η μεταφορά του γονιδίου του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (rhVEGF165) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η χορήγηση του rhVEGF165 αποσκοπούσε στην προαγωγή της αγγειογένεσης σε άτομα με ισχαιμικό μυοκάρδιο.

Βασίστηκε σε δεδομένα που εξήχθησαν από πειράματα σε ζωικά μοντέλα. Στα πειράματα αυτά αποδείχθηκε ότι όταν χορηγηθεί ενδομυοκαρδιακά ο rhVEGF165, τότε τα κύτταρα παράγουν τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα, μία πρωτεΐνη, η οποία σηματοδοτεί με τη σειρά της την παραγωγή ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία επενδύουν την εσωτερική στοιβάδα των αιμοφόρων αγγείων. Η πρωτεΐνη αυτή προωθεί τη διαφοροποίηση και ανάπτυξη κυττάρων, τα οποία θα σχηματίσουν νέα αιμοφόρα αγγεία. Ο σχηματισμός αυτών των νέων αιμοφόρων αγγείων θα επιτρέψει την τροφοδότηση της καρδιάς με περισσότερο αίμα, οπότε η καρδιά θα μπορεί να αποστέλλει στο σώμα μεγαλύτερες ποσότητες αίματος, που θα έχει ως συνέπεια την ανακούφιση ορισμένων συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή θα συμμετείχαν: α) άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 21 χρόνων και των δύο φύλλων Κατηγορίας II ή III κατά NYHA, β) άτομα με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40%, γ) άτομα των οποίων η κατάσταση είναι σταθεροποιημένη με τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής ένα μήνα πριν την εξέτασή τους για τη συμμετοχή στην κλινική δοκιμή, δ) άτομα των οποίων η τιμή του νατριουρητικού πεπτιδίου BNP είναι μεγαλύτερη των 100 pg/ml,

ε) οι γυναίκες θα πρέπει να συμφωνήσουν ότι δε θα προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια συμμετοχής τους στην κλινική δοκιμή, και στ) οι ασθενείς θα πρέπει να συμφωνήσουν. Από τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή αποκλείονται: α) άτομα με ιστορικό αλκοολισμού ή ναρκωτικών, ή άτομα που εμφάνισαν καρκίνο κατά την πενταετία πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, β) άτομα με ιστορικό βαριάς αορτικής ή μιτροειδούς στένωσης, γ) άτομα με καταγεγραμμένη καρδιακή προσβολή εντός των πρώτων 60 ημερών συμμετοχής τους στην κλινική δοκιμή, δ) άτομα Κατηγορίας IV κατά NYHA, ε) γυναίκες σε εγκυμοσύνη ή που θηλάζουν, στ) άτομα με ιστορικό αλλεργίας στην πενικιλίνη, ζ) έχουν τιμή κρεατινίνης ορού μεγαλύτερη από 3,5 mg/dl, η) άτομα που απαιτούν μηχανική υποστήριξη, και θ) γενικότερα άτομα, τα οποία ο υπεύθυνος ερευνητής θεωρεί ακατάλληλα να συμμετάσχουν στην κλινική δοκιμή.

4.4.4.2 NCT00346177

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT00346177* αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2010 και Σεπτεμβρίου 2012 στο Πανεπιστήμιο Νορθουέστερν στις Ηνωμένες Πολιτείες. Σκοπός ήταν να διαπιστωθεί εάν η κυτταρική θεραπεία με αυτόλογα κύτταρα, τα οποία θα μεταφέρονταν με τη βοήθεια καθετήρα στις ελαττωματικές περιοχές της καρδιάς, θα βελτιώναν το κλάσμα εξώθησης και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή θα συμμετείχαν: α) άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 21 χρόνων και των δύο φύλλων Κατηγορίας III κατά NYHA, β) άτομα των οποίων τα συμπτώματα δεν έχουν βελτιωθεί παρά την εντατική φαρμακευτική αγωγή, γ) άτομα με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40%, και δ) άτομα με τιμή του νατριουρητικού πεπτιδίου BNP μεγαλύτερη των 100 pg/ml. Από τη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, θα αποκλείονταν: α) άτομα με έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά τις πρώτες 30 ημέρες της αγωγής, β) άτομα Κατηγορίας I, II ή IV κατά NYHA, γ) άτομα με ιστορικό βαριάς αορτικής ή μιτροειδούς στένωσης, δ) άτομα με καταγεγραμμένη καρδιακή προσβολή κατά τις πρώτες 6 ημέρες συμμετοχής στην κλινική δοκιμή, και ε) άτομα με σοβαρές παθήσεις, οι οποίες οδηγούν σε μείωση του προσδόκιμου ζωής σε λιγότερο από ένα χρόνο.

4.4.4.3 NCT01502514

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT01502514* αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Μαΐου 2011 και Ιουνίου 2015 στο Ινστιτούτο Αναγεννητικής Ιατρικής στο Μεξικό. Σκοπός ήταν να μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης με τη βοήθεια

καθητέρα αυτόλογων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το λιπώδη ιστό σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που έχουν περάσει έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή στους συμμετέχοντες ασθενείς θα γινόταν ενδοκαρδιακή χορήγηση των βλαστικών κυττάρων, που προηγουμένως θα είχαν απομονωθεί από το λιπώδη ιστό των ιδίων. Οι ασθενείς θα ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας 18 έως 80 χρόνων με καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II – IV κατά NYHA, οι οποίοι θα πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) θα διέθεταν την ικανότητα να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, και β) είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 40%. Ενώ θα αποκλείονταν άτομα, τα οποία: α) είχαν πολλά υποκείμενα νοσήματα, β) ήταν ανήμποροι να πραγματοποιήσουν φυσική άσκηση, που συνίστατο από 6-λεπτο περπάτημα, γ) είχαν υποβληθεί σε επέμβαση μπάι πας κατά το διάστημα των 60 ημερών πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, δ) είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αλλαγής βαλβίδας, ε) διαγνώστηκαν με εγκεφαλικό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, στ) γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, ζ) είχαν ιστορικό καρκινοπάθειας, η) είχαν διαγνωστεί με εξάρτηση από αλκοόλ ή ναρκωτικά, και θ) το προσδόκιμο ζωής τους ήταν μικρότερο του ενός έτους.

4.4.4.4 NCT01576757

Η κλινική δοκιμή με αριθμό *NCT01576757* ξεκίνησε στο Πανεπιστήμιο του Λούισβιλ στο Κεντάκι των Ηνωμένων Πολιτειών, με σκοπό να μελετηθεί εάν είναι εφικτή η συγκομιδή, η απομόνωση και η καλλιέργεια καρδιακών βλαστικών κυττάρων από ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Φεβρουαρίου 2011 και Ιουλίου 2018.

Βασίστηκε στη διαπίστωση ότι η θεραπεία με βλαστικά κύτταρα είναι μία παρέμβαση που έχει τη δυνατότητα αντιστροφής των επιζήμιων επιπτώσεων της καρδιακής ανεπάρκειας. Περαιτέρω, αποτελέσματα ερευνών έχουν καταδείξει την ασφάλεια και τη σκοπιμότητα της χρήσης καρδιακών βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας. Η δυνατότητα χρήσης μιας κοινής μεθόδου, όπως αυτή της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας, για την απομόνωση και καλλιέργεια των βλαστικών κυττάρων, θα έκανε τη θεραπεία αυτή ευρέως διαθέσιμη. Απώτερος σκοπός, λοιπόν, της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής ήταν ο σχεδιασμός νέων κλινικών δοκιμών βασισμένων στα αποτελέσματα αυτής.

Η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή θα συμπεριελάμβανε τη βιοψία ασθενών μεταξύ 18 και 75 χρόνων όλων των φύλων που έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια. Αποκλείονται οι ασθενείς: α) με ηπατίτιδα Β, C ή HIV, β) ανικανότητα να δώσουν συγκατάθεση, γ) εγκυμονούσες ή πιθανότητα

εγκυμονούσες γυναίκες, δ) που λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, η οποία δε μπορούσε να διακοπεί για 5-7 ημέρες, και ε) με σοβαρή συνύπαρξη και άλλων ασθενειών, όπως έως και τρεις φορές πάνω από το όριο τιμή κρεατινίνης ορού.

4.4.4.5 NCT02460770

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT02460770* ξεκίνησε στο Καρδιολογικό τμήμα του Νοσοκομείου Rangueil της Γαλλίας, με σκοπό να μελετηθεί η χορήγηση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών με στόχο τον απογαλακτισμό των ασθενών από τη συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD). Έλαβε χώρα το διάστημα μεταξύ Ιουνίου 2015 και Ιουνίου 2017.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετείχαν: α) ασθενείς μεταξύ 18 και 75 χρόνων και των δύο φύλων Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, β) ασθενείς εν αναμονή ή όχι μεταμόσχευσης καρδιάς, και γ) ασθενείς εν αναμονή τοποθέτησης LVAD. Ενώ αποκλείονται: α) εγκυμονούσες ή σε περίοδο θηλασμού γυναίκες, β) άτομα με μεταμοσχευμένη καρδιά, γ) ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιοθωρακική επέμβαση 30 μέρες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, δ) ασθενείς που πέρασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου 3 μήνες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ε) ασθενείς με ανεύρυσμα αριστερής κοιλίας ή μεγάλο πάχος τοιχωμάτων αυτής, με αποτέλεσμα να αποκλείεται η ένεση των κυττάρων, στ) ασθενείς με ιστορικό καρκίνου τα τελευταία 5 χρόνια, ζ) ασθενείς που συμμετέχουν και σε άλλες κλινικές δοκιμές, και η) ασθενείς που εμφάνισαν κάποια λοίμωξη 48 ώρες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής ή ασθενείς με Ηπατίτιδα Β ή C.

4.4.5 Κλινικές δοκιμές εν αναμονή έναρξης

Οι κλινικές δοκιμές εν αναμονή έναρξης είναι κλινικές δοκιμές, των οποίων οι πληροφορίες έχουν κατοχυρωθεί στην πλατφόρμα, και αναμένεται να ξεκινήσουν το επόμενο διάστημα.

4.4.5.1 NCT02503280

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 και φάσης 2 με αριθμό *NCT02503280* αναμένεται να πραγματοποιηθεί στο Πανεπιστήμιο του Μαϊάμι και αποσκοπεί στην αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ενδοκαρδιακής με τη βοήθεια καθετήρα έγχυσης αυτόλογων μεσεγχυματικών ή συνδυασμού μεσεγχυματικών και καρδιακών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αναμένεται να ξεκινήσει το Μάρτιο 2025 και να τελειώσει το Μάρτιο 2032.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετάσχουν 55 άτομα, τα οποία θα χωριστούν σε τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ασθενών θα χορηγηθούν αυτόλογα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα. Στη δεύτερη ομάδα ασθενών θα χορηγηθούν αυτόλογα μεσεγχυματικά και καρδιακά βλαστικά κύτταρα. Στην τρίτη ομάδα ασθενών θα χορηγηθεί placebo φάρμακο. Οι ασθενείς που θα επιλεγτούν θα πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) θα είναι ηλικίας 21 έως 89 χρονών, β) θα υπογράψουν συγκατάθεση συμμετοχής, γ) να έχουν διαγνωστεί με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ως αποτέλεσμα εμφράγματος του μυοκαρδίου, και δ) να έχουν κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 50%. Ενώ αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) έχουν αλλεργία στην πενικιλίνη, β) συμμετέχουν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, γ) είναι εγκυμονούσες γυναίκες, δ) έχουν κάποια ασθένεια που περιορίζει το προσδόκιμο ζωής σε λιγότερο του 1 έτους, ε) έχουν υποστεί μεταμόσχευση κάποιου οργάνου, στ) έχουν ιστορικό καρκίνου κατά τα τελευταία 5 χρόνια, ζ) είναι θετικοί για HIV ή Ηπατίτιδα C, η) έχουν ηπατική δυσλειτουργία, θ) έχουν αορτική στένωση, και ι) έχουν μηχανική αορτική βαλβίδα.

4.4.5.2 NCT02962661

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT02962661* αναμένεται να πραγματοποιηθεί στο Κέντρο Καρκίνου Anderson σε συνεργασία με το Εθνικό Κέντρο Καρκίνου στο Χιούστον του Τέξας των Ηνωμένων Πολιτειών και αποσκοπεί στη μελέτη της ασφάλειας και των παρενεργειών της έγχυσης αλλογενών μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Αναμένεται να ξεκινήσει τον Απρίλιο 2020 και να τελειώσει τον Ιούλιο 2023.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετάσχουν 72 άτομα, τα οποία θα χωριστούν σε τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ασθενών θα χορηγηθούν ενδοφλεβίως τα κύτταρα. Στη δεύτερη ομάδα ασθενών θα χορηγηθούν ενδοκαρδιακά τα κύτταρα. Στην τρίτη ομάδα ασθενών θα χορηγηθεί η συνηθισμένη θεραπεία που ακολουθείται σε ασθενείς. Οι ασθενείς που θα επιλεγτούν θα πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) θα είναι ηλικίας 18 έως 80 χρονών και Κατηγορίας 1, II ή III κατά NYHA, β) έχουν κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο από 40%, γ) είναι σε θέση να συμμετάσχουν σε ένα τεστ περπατήματος 6 λεπτών, δ) είναι σε θέση να υπογράψουν συγκατάθεση, και ε) έχουν λάβει όλες τις ενδεδειγμένες φαρμακευτικές θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας. Ενώ, αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι: α) έχουν ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, β) έχουν ιστορικό οικογενούς καρδιοπάθειας, γ) έχουν κάποια σοβαρή βαλβιδοπάθεια, δ) είναι κατηγορίας

IV κατά NYHA, ε) έχουν ιστορικό μυοκαρδίτιδας, στ) εμφανίζουν αρρυθμίες, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο, ζ) είναι εγκυμονούσες γυναίκες, η) έχουν μηχανική αορτική βαλβίδα, και θ) εμφανίζουν κάποια λοίμωξη, που εμποδίζει τη θεραπεία.

4.4.5.3 NCT03145402

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 και φάσης 2 με αριθμό *NCT03145402* αναμένεται να πραγματοποιηθεί στο Ινστιτούτο Βλαστικών κυττάρων και Αναγεννητικής ιατρικής στο Ιράν και αποσκοπεί στην αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ενδοκοιλιακής ένεσης αυτόλογων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 30% σε σύγκριση με ασθενείς ίδιας κατάστασης, οι οποίοι λαμβάνουν τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή. Αναμένεται να ξεκινήσει τον Οκτώβριο 2020 και να τελειώσει τον Οκτώβριο 2021.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετάσχουν 5 άτομα, οι οποίοι θα πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) θα είναι ηλικίας 18 έως 65 χρόνων και των δύο φύλων Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, β) έχουν ρυθμισμένο ή όχι διαβήτη, γ) δεν ανταποκρίνονται στις συνηθισμένες θεραπείες, δ) η λειτουργία των νεφρών και του συκωτιού είναι φυσιολογική, και ε) είναι σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Αποκλείστηκαν άτομα βάση των ακόλουθων κριτηρίων: α) συμμετέχουν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, β) εγκυμονούσες γυναίκες, γ) ασθενείς που υποβλήθηκαν στο παρελθόν σε θεραπεία με βλαστικά κύτταρα, δ) διαθέτουν εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα απινιδωτή (ICD), ε) έχουν πυρετό και στ) υπάρχει κάποιο υποκείμενο νόσημα, το οποίο μειώνει το προσδόκιμο ζωής σε λιγότερο από δύο χρόνια.

4.4.5.4 NCT03227198

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 και φάσης 2 με αριθμό *NCT03227198* αναμένεται να πραγματοποιηθεί στο Ινστιτούτο Βλαστικών κυττάρων και Αναγεννητικής ιατρικής στο Ιράν και αποσκοπεί στην αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ενδομυοκαρδιακής ένεσης αυτόλογων βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από το μυελό των οστών των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 30% σε σύγκριση με ασθενείς ίδιας κατάστασης, οι οποίοι λαμβάνουν τη βέλτιστη θεραπευτική αγωγή. Αναμένεται να ξεκινήσει τον Οκτώβριο 2020 και να τελειώσει τον Οκτώβριο 2021.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετάσχουν 5 άτομα, τα οποία θα πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: α) θα είναι ηλικίας 18 έως 65 χρόνων και των δύο φύλων Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, β) έχουν ρυθμισμένο ή όχι διαβήτη, γ) δεν ανταποκρίνονται στις συνηθισμένες θεραπείες, δ) η

λειτουργία των νεφρών και του συκωτιού είναι φυσιολογική και ε) είναι σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Αποκλείστηκαν άτομα βάση των ακόλουθων κριτηρίων: α) συμμετέχουν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, β) εγκυμονούσες γυναίκες, γ) ασθενείς που υποβλήθηκαν στο παρελθόν σε θεραπεία με βλαστικά κύτταρα, δ) διαθέτουν εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα απινιδωτή (ICD), ε) έχουν πυρετό, και στ) υπάρχει κάποιο υποκείμενο νόσημα, το οποίο μειώνει το προσδόκιμο ζωής σε λιγότερο από δύο χρόνια.

4.4.6 Κλινικές δοκιμές αγνώστου κατάστασης

Οι κλινικές δοκιμές αγνώστου κατάστασης είναι κλινικές δοκιμές, οι οποίες έχουν κατοχυρωθεί στην πλατφόρμα, αλλά δεν έχει ενημερωθεί η πορεία της εξέλιξής τους.

4.4.6.1 NCT00418418

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT00418418* αναμενόταν να πραγματοποιηθεί στο Τμήμα Καρδιοχειρουργικής του Νοσοκομείου Meilahti σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο Helsinki στη Φιλανδία. Σκοπός της ήταν να μελετηθεί η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων σε συνδυασμό με μπάι πας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου 2006 και Δεκεμβρίου 2010.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετείχαν 60 άτομα, τα οποία πληρούσαν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας μεταξύ 18 και 75 χρόνων, β) έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια και είχαν συμπτώματα Κατηγορίας II-IV κατά NYHA, γ) ήταν προγραμματισμένοι για επέμβαση μπάι πας, δ) ήταν σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, και ε) λάμβαναν τη μέγιστη δυνατή φαρμακευτική αγωγή για την κατάσταση της υγείας τους. Ενώ θα αποκλείονταν άτομα, τα οποία: α) διαγνώστηκαν με κάποια βαλβιδοπάθεια, β) είχαν ιστορικό κάποιας συννοσηρότητας, η οποία οδηγεί σε μείωση του προσδόκιμου ζωής, γ) διαγνώστηκαν με εγκεφαλικό το τελευταίο τρίμηνο πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και δ) συμμετείχαν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή.

Οι συμμετέχοντες θα χωρίζονταν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, η οποία θα αποτελούταν από 30 άτομα, κατά την επέμβαση μπάι πας, θα χορηγούταν στους ασθενείς βλαστικά κύτταρα, τα οποία απομονώθηκαν από το μυελό των οστών. Στη δεύτερη ομάδα, η οποία θα αποτελούταν από 30 άτομα, κατά την επέμβαση μπάι πας, θα χορηγούταν στους ασθενείς μία ουσία placebo. Κατά την κλινική δοκιμή, ούτε ο ασθενής, ούτε ο γιατρός θα γνώριζαν ποιοι έχουν λάβει την placebo

ουσία. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα και αποτελέσματα για την πορεία της κλινικής δοκιμής.

4.4.6.2 NCT00480961

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT00480961* αναμενόταν να πραγματοποιηθεί στο Μεσογειακό Ινστιτούτο για μεταμοσχεύσεις και προηγμένες εξειδικευμένες θεραπείες στη Σικελία (ISMETT) της Ιταλίας. Σκοπός ήταν η μελέτη και η αποτελεσματικότητα της χρήσης αυτόλογων βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας. Η μεταμόσχευση των βλαστικών κυττάρων θα γινόταν κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης επαναγγείωσης. Αναμενόταν να ξεκινήσει το Μάιο 2007.

Οι συμμετέχοντες θα πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 18 χρόνων και β) είχαν διαγνωστεί με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA με κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο του 35%. Ενώ θα αποκλείονταν άτομα, τα οποία: α) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, β) είχαν ιστορικό κακοηθών νεοπλασμάτων έως και 5 χρόνια πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, και γ) δεν ήταν σε θέση να συμμορφωθούν με τις προβλεπόμενες ημερομηνίες επανεξετάσεων μετά τη λήψη της θεραπευτικής αγωγής,

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα και αποτελέσματα για την πορεία της κλινικής δοκιμής.

4.4.6.3 NCT00526253

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 και φάσης 3 με αριθμό *NCT00526253* αναμενόταν να πραγματοποιηθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής με τη συνεργασία της εταιρείας Bioheart και 33 Πανεπιστημίων της χώρας. Σκοπός ήταν η διερεύνηση του κατά πόσο η μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα βελτίωνε την καρδιακή απόδοση. Αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2007 και Φεβρουαρίου 2019.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετείχαν 170 άτομα, τα οποία θα πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας μεταξύ 18 και 80 χρόνων, β) είχαν διαγνωστεί με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II-IV κατά NYHA, γ) αποκρίνονταν στη φαρμακευτική αγωγή και παρουσίαζαν μία σταθερή κατάσταση τις τελευταίες 60 μέρες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, δ) είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο του 35%, ε) δεν ήταν εν αναμονή επέμβασης επαναγγείωσης, και στ) οι τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων τους

ήταν πάνω από το μέγιστο επιτρεπόμενο όριο. Ενώ θα αποκλείονταν ασθενείς, οι οποίοι: α) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, β) εντός των επόμενων 6 μηνών από την έναρξη της κλινικής δοκιμής έπρεπε να υποβληθούν σε επαναγγείωση, γ) είχαν υποβληθεί σε επέμβαση CABG τις προηγούμενες 150 μέρες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, δ) δεν ήταν σε θέση να υποβληθούν σε τεστ κοπώσεως, ε) διαγνώστηκαν με μυοκαρδίτιδα, στ) είχαν υποβληθεί σε αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας, ζ) είχαν τιμή ορού κρεατινίνης μεγαλύτερη των 2,5 mg/dL, η) ήταν εν αναμονή καρδιακής μεταμόσχευσης, θ) διαγνώστηκαν με κάποια λοίμωξη κατά την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ι) ήταν εθισμένη σε αλκοόλ ή ναρκωτικά, ια) συμμετείχαν στο παρελθόν ή παράλληλα με την παρούσα κλινική δοκιμή και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή, ιβ) δεν ήταν σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, και ιγ) είχαν διαγνωστεί με κάποια άλλη ασθένεια, η οποία οδηγούσε σε μείωση του προσδόκιμου ζωής σε λιγότερο του ενός έτους.

Οι συμμετέχοντες θα χωρίζονταν σε τρεις ομάδες. Στους ασθενείς της πρώτης ομάδας θα χορηγούταν απευθείας στο μυοκάρδιο μικρή δόση βλαστικών κυττάρων, τα οποία θα είχαν προηγουμένως διαφοροποιηθεί σε σκελετικούς μυοβλάστες. Συγκεκριμένα, θα χορηγούνταν 400 εκατομμύρια κύτταρα. Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας θα χορηγούταν απευθείας στο μυοκάρδιο μεγάλη δόση βλαστικών κυττάρων, τα οποία θα είχαν προηγουμένως διαφοροποιηθεί σε σκελετικούς μυοβλάστες. Συγκεκριμένα, θα χορηγούνταν 800 εκατομμύρια κύτταρα. Η τρίτη ομάδα θα λειτουργούσε ως ομάδα ελέγχου, και στους ασθενείς αυτής θα χορηγούταν μία ουσία placebo.

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα και αποτελέσματα για την πορεία της κλινικής δοκιμής.

4.4.6.4 NCT00800657

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 με αριθμό *NCT00800657* αναμενόταν να πραγματοποιηθεί στη Βραζιλία με τη συνεργασία του Ινστιτούτου Καρδιαγγειακών νοσημάτων και της εταιρείας Medtronic. Σκοπός ήταν η μελέτη του συνδυασμού του καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) με τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Νοεμβρίου 2008 και Δεκεμβρίου 2011.

Η ιδέα για την έναρξη αυτής της κλινικής δοκιμής βασίστηκε στη θεωρία ότι η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων ωθεί την καρδιακή αναγέννηση μέσω της ικανότητάς τους να διαφοροποιούνται σε καρδιομυοκύτταρα. Οπότε θέλησαν να επιβεβαιώσουν τη θεωρία αυτή με

την εφαρμογή αυτής σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, για τους οποίους δεν υπάρχει κάποια φαρμακευτική αγωγή ¹⁷⁹.

Στην κλινική δοκιμή θα συμμετείχαν 30 άτομα, τα οποία θα πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) είχαν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, β) είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 35%, και γ) είχαν λάβει τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή.

Οι συμμετέχοντες προβλεπόταν να χωριστούν σε δύο ισάριθμες ομάδες. Στα άτομα της πρώτης ομάδας θα γινόταν μόνο μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Ενώ στα άτομα της δεύτερης ομάδας θα γινόταν μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων σε συνδυασμό με CRT. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα και αποτελέσματα για την πορεία της κλινικής δοκιμής.

4.4.6.5 NCT01086787

Η κλινική δοκιμή με αριθμό *NCT01086787* αναμενόταν να πραγματοποιηθεί με τη συνεργασία του Πανεπιστημίου της Ρανία της Ιταλίας και του Πανεπιστημιακού Ιατρικού Κέντρου Groningen της Ολλανδίας. Σκοπός ήταν η μελέτη της παρακρινούς δράσης των βλαστικών κυττάρων που προέρχονται από το μυελό των οστών σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Αυγούστου 2010 και Δεκεμβρίου 2011.

Η ιδέα που έδωσε το έναυσμα γι' αυτή την κλινική δοκιμή ήταν η υπόθεση των ερευνητών ότι η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με μια γενική δυσλειτουργία των βλαστικών κυττάρων. Αυτή η δυσλειτουργία μεταφράζεται σε μειωμένη παρακρινή δράση των ενήλικων βλαστικών κυττάρων των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Στην κλινική δοκιμή αναμενόταν να συμμετάσχουν 125 άτομα, τα οποία θα χωρίζονταν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα, η οποία θα αποτελούσε την ομάδα αναφοράς, θα αποτελούταν από υγιή άτομα προγραμματισμένα για ορθοπεδικό χειρουργείο χωρίς ιστορικό καρδιοπάθειας. Η δεύτερη ομάδα θα αποτελούταν από άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία θα υποβάλλονταν σε εγχείρηση καρδιάς. Η τρίτη ομάδα θα αποτελούταν από άτομα που θα υποβάλλονταν σε εγχείρηση καρδιάς, αλλά δεν είχαν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια.

Όλοι οι συμμετέχοντες θα πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 18 χρόνων, και β) είχαν υπογράψει έντυπη συγκατάθεση συμμετοχής. Όσον αφορά τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας ήταν προγραμματισμένοι για εγχείρηση ανοιχτής καρδιάς και είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40%. Όσον αφορά τα άτομα της πρώτης ομάδας έπρεπε να είναι εν αναμονή ορθοπεδικού χειρουργείου, όπως για παράδειγμα ολική αντικατάσταση του ισχίου. Ενώ θα αποκλείονταν ασθενείς, των οποίων η κατάσταση δεν ήταν

σταθερή ή είχαν ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας ή ήταν θετικοί για ηπατίτιδα ή συμμετείχαν και σε κάποια άλλη κλινική δοκιμή. Περαιτέρω από την πρώτη ομάδα αποκλείστηκαν ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστορικό κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος.

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα και αποτελέσματα για την πορεία της κλινικής δοκιμής.

4.4.6.6 NCT01709279

Η κλινική δοκιμή με αριθμό *NCT01709279* αναμενόταν να πραγματοποιηθεί στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Kanazawa της Ιαπωνίας. Σκοπός ήταν η μελέτη της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ενδοστεφανιαίας χορήγησης αυτόλογων μεσεγχυματικών κυττάρων προερχόμενων από το λιπώδη ιστό με τη βοήθεια καρδιακού καθετηριασμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Αυγούστου 2012 και Σεπτεμβρίου 2019.

Η έναρξη της κλινικής δοκιμής βασίστηκε στο γεγονός ότι στην Ιαπωνία οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολλοί, και η μόνη ενδεδειγμένη θεραπεία για την πλήρη ανάρρωση αυτών είναι η μεταμόσχευση καρδιάς. Οι συμβατοί δότες όμως είναι ελάχιστοι. Με δεδομένο λοιπόν ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε κύτταρα που προέρχονται από το μεσόδερμα και το ενδόδερμα, όπως είναι τα κύτταρα του μυοκαρδίου, αποφάσισαν να αναζητήσουν μία πιθανή θεραπεία στη χρήση αυτών των κυττάρων.

Στην κλινική δοκιμή αναμενόταν να συμμετάσχουν 9 άτομα, τα οποία θα πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 20 χρόνων, και β) διαγνώστηκαν με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40%. Ενώ θα αποκλείονταν άτομα, τα οποία: α) είχαν διαγνωστεί με σοβαρή παθολογία κάποιου άλλου οργάνου, β) είχαν διαγνωστεί με καρκίνο, γ) είχαν ιστορικό χημειοθεραπείας τις τελευταίες 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της κλινικής δοκιμής, δ) γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, και ε) δεν ήταν σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής.

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα και αποτελέσματα για την πορεία της κλινικής δοκιμής.

4.4.6.7 NCT01758406

Η κλινική δοκιμή φάσης 2 με αριθμό *NCT01758406* αναμενόταν να πραγματοποιηθεί στο Ινστιτούτο Royan στο Ιράν. Σκοπός ήταν η μελέτη της μεταμόσχευσης αυτόλογων καρδιακών

βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Δεκεμβρίου 2013 και Δεκεμβρίου 2017.

Το έναυσμα για την έναρξη της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής δόθηκε από το γεγονός ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία συνήθης πάθηση, της οποίας η θεραπεία είναι ακριβή, και ως σήμερα η αποτελεσματικότερη θεραπεία είναι η μεταμόσχευση καρδιάς. Η μεταμόσχευση καρδιάς όμως, πέρα του μεγάλου κόστους, απαιτεί έναν συμβατό δότη, ο οποίος είναι δυσεύρετος. Οπότε μέσω αυτής της κλινικής δοκιμής οι ερευνητές θέλησαν να μελετήσουν μία νέα πιθανή θεραπευτική μέθοδο αναγέννησης των νεκρών καρδιομυοκυττάρων.

Στην κλινική δοκιμή αναμενόταν να συμμετάσχουν 50 άτομα, τα οποία θα πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) ήταν άντρες και γυναίκες ηλικίας 14 έως 75 ετών, β) είχαν κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 40%, γ) δεν ανταποκρίνονταν στην ενδεδειγμένη φαρμακευτική θεραπεία, δ) είχαν καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III ή IV κατά NYHA, ε) είχαν διαγνωστεί με έμφραγμα του μυοκαρδίου, στ) είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ζ) εάν είχαν διαγνωστεί με διαβήτη, ήταν υπό ελεγχόμενα πλαίσια, και η) ήταν σε θέση να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής. Ενώ θα αποκλείονταν άτομα, τα οποία: α) ήταν θετικά για HIV ή Ηπατίτιδα, β) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, γ) είχαν διαγνωστεί με κάποια βαλβιδοπάθεια, και δ) είχαν υποβληθεί σε επέμβαση τοποθέτησης ICD.

Οι συμμετέχοντες θα χωρίζονταν σε 2 ισάριθμες ομάδες. Στη μία ομάδα, οι ασθενείς θα λάμβαναν ενδοστεφανιαία 5-10 εκατομμύρια αυτόλογα καρδιακά βλαστικά κύτταρα. Οι ασθενείς της άλλης ομάδας, η οποία θα αποτελούσε την ομάδα ελέγχου, θα λάμβαναν μία ουσία placebo. Η πορεία τους θα καταγραφόταν για 18 μήνες.

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα και αποτελέσματα για την πορεία της κλινικής δοκιμής.

4.4.6.8 NCT03180450

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 και φάσης 2 με αριθμό *NCT03180450* αναμενόταν να πραγματοποιηθεί στην Κίνα με τη συνεργασία του Διεθνούς Νοσοκομείου Mongolian και της εταιρείας *Sclnow Biotechnology*. Σκοπός ήταν η μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της χρήσης μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων προερχόμενων από τον ομφάλιο λώρο για τη θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Αναμενόταν να λάβει χώρα το διάστημα μεταξύ Ιουλίου 2017 και Ιανουαρίου 2019.

Θα συμμετείχαν 60 άτομα, τα οποία θα πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: α) άντρες και γυναίκες ηλικίας μεταξύ 18 και 75 χρόνων, β) θα υπέγραφαν έγγραφη συγκατάθεση συμμετοχής, γ) θα είχαν διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II ή III ή IV κατά NYHA, και δ) η τιμή για το νατριουρητικό πεπτίδιο NT-proBNP είναι μεγαλύτερη των 450 pg/ml. Ενώ θα αποκλείονταν άτομα, τα οποία: α) είχαν ιστορικό με αλλεργίες σε φάρμακα, β) είχαν κάποια σοβαρή λοίμωξη, γ) είχαν διαγνωστεί με κάποια κακοήθεια, δ) είχαν κάποια αιματολογική διαταραχή, ε) είχαν κάποια σοβαρή ψυχική διαταραχή, στ) είχαν τάση για αιμορραγία, ζ) ήταν γυναίκες σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού, η) ήταν θετικοί για HIV ή Ηπατίτιδα, θ) ήταν εθισμένοι στο αλκοόλ ή στα ναρκωτικά, και ι) είχαν τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

Οι συμμετέχοντες θα χωρίζονταν σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα, η οποία θα αποτελούσε την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς θα λάμβαναν την ενδεδειγμένη για την περίπτωση τους θεραπεία. Στην άλλη ομάδα, οι ασθενείς θα λάμβαναν ενδοφλεβίως αλλογενή μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από τον ομφάλιο λώρο ενός δότη.

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα και αποτελέσματα για την πορεία της κλινικής δοκιμής.

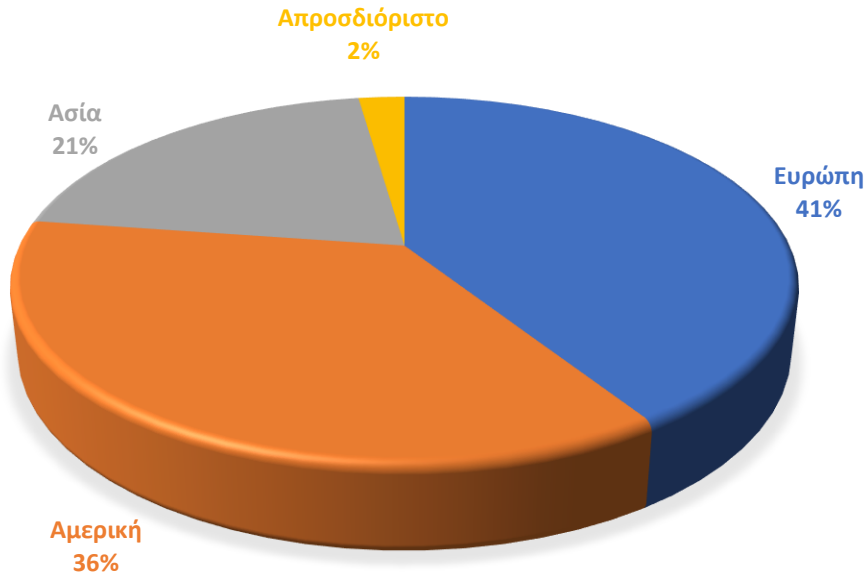
4.5 Συζήτηση – Συμπεράσματα

Καθώς η επιστήμη εξελίσσεται και δεν έχει βρεθεί ακόμα η φαρμακευτική αγωγή, που θα οδηγήσει στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, η χρήση βλαστικών κυττάρων αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση. Για τη διερεύνηση της καταλληλότητας χρήσης των βλαστικών κυττάρων, αλλά και της εύρεσης του αποτελεσματικότερου είδους και μεθόδου χορήγησης αυτών, διεξάγεται ένα πλήθος κλινικών δοκιμών.

Κλινικές δοκιμές διεξάγονται τόσο στην Αμερική, όσο και στην Ασία και στην Ευρώπη. Το 41% διεξάγονται στην Ευρώπη, το 36% διεξάγονται στην Αμερική, το 21% διεξάγονται στην Ασία, ενώ για το 2% η τοποθεσία διεξαγωγής τους είναι άγνωστη. Στον **Πίνακα 6** και το **Διάγραμμα 2** που ακολουθούν αναφέρονται οι ήπειροι, στις οποίες διεξάγονται οι κλινικές δοκιμές.

Πίνακας 6: Κατανομή κλινικών δοκιμών ανά ήπειρο.

	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
Ευρώπη	18	41%
Αμερική	16	36%
Ασία	9	21%
Απροσδιόριστο	1	2%

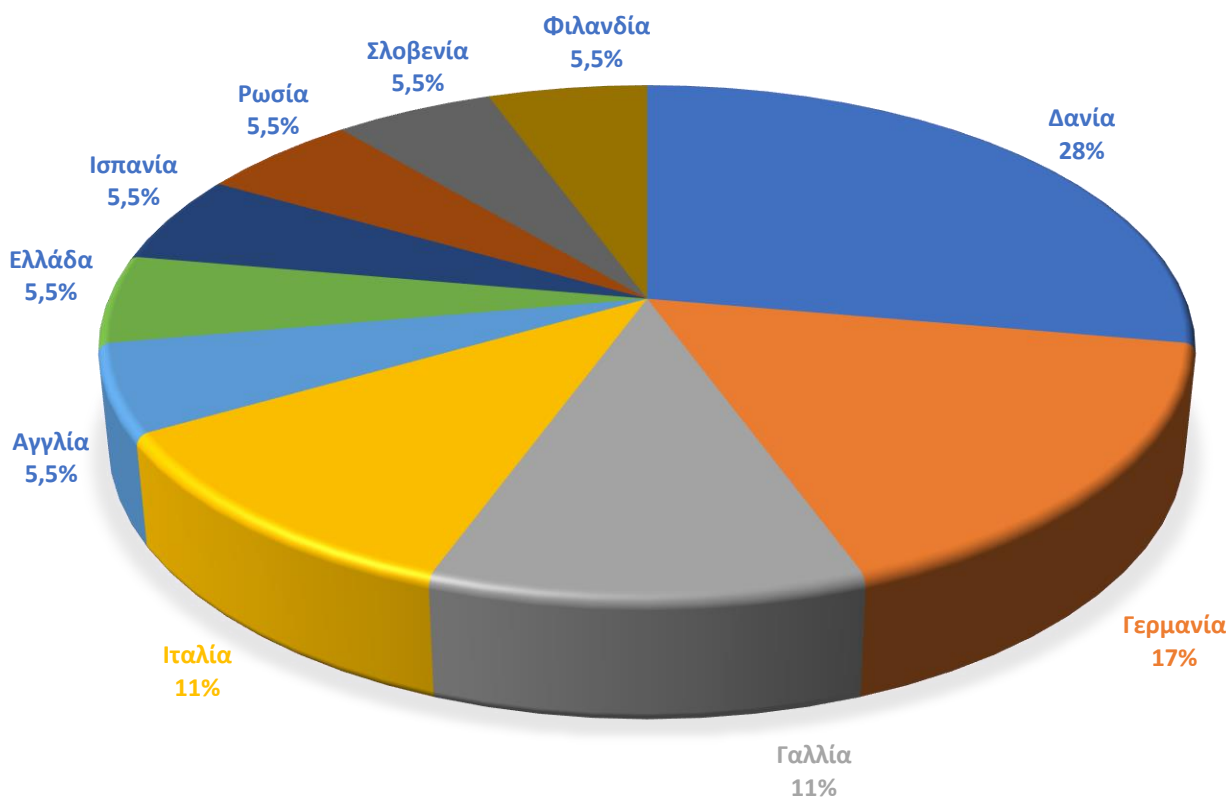


Διάγραμμα 2: Κατανομή κλινικών δοκιμών ανά ήπειρο. Το 41% των κλινικών δοκιμών για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με τη χρήση βλαστικών κυττάρων λαμβάνει χώρα στην Ευρώπη, το 36% στην Αμερική, το 21% στην Ασία, ενώ για το 2% είναι απροσδιόριστος ο τόπος διεξαγωγής αυτής.

Αναλυτικότερα, οι χώρες, στις οποίες διεξάγονται οι κλινικές δοκιμές, απεικονίζονται στους **Πίνακες 7, 8 και 9**, καθώς και στα **Διαγράμματα 3, 4 και 5** αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, στον **Πίνακα 7** και το **Διάγραμμα 3** απεικονίζονται οι χώρες της Ευρώπης. Στον **Πίνακα 8** και το **Διάγραμμα 4** απεικονίζονται οι χώρες της Αμερικής. Στον **Πίνακα 9** και το **Διάγραμμα 5** απεικονίζονται οι χώρες της Ασίας.

Πίνακας 7: Κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε χώρες της Ευρώπης.

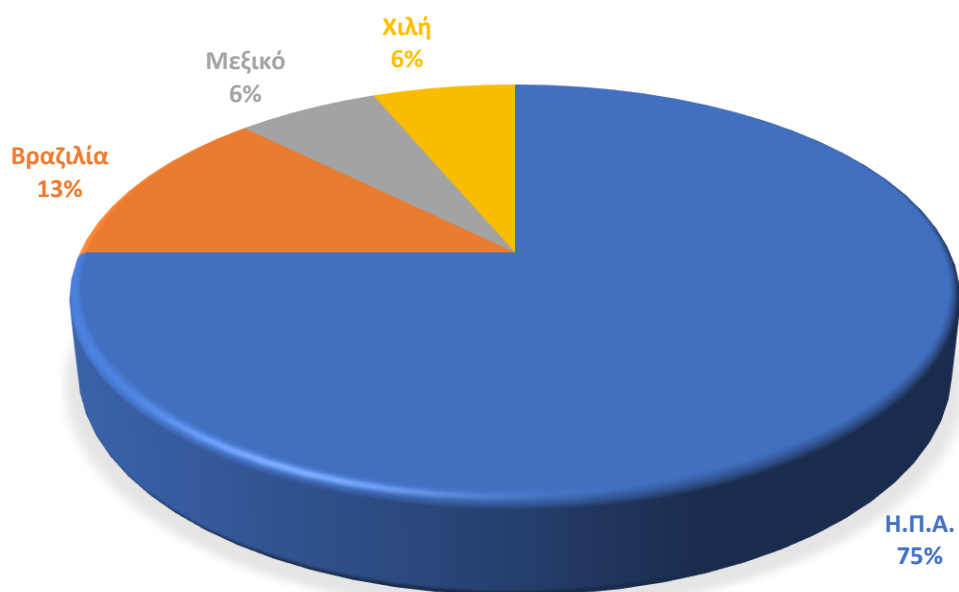
	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
Δανία	5	28%
Γερμανία	3	17%
Γαλλία	2	11%
Ιταλία	2	11%
Αγγλία	1	5,5%
Ελλάδα	1	5,5%
Ισπανία	1	5,5%
Ρωσία	1	5,5%
Σλοβενία	1	5,5%
Φιλανδία	1	5,5%



Διάγραμμα 3: Κλινικές δοκιμές που διεξάγονται στις χώρες της Ευρώπης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των κλινικών δοκιμών πραγματοποιούνται στη Δανία, με τη Γερμανία να ακολουθεί. Η Ελλάδα βρίσκεται, επίσης, μεταξύ των χωρών όπου πραγματοποιούνται κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με τη χρήση βλαστικών κυττάρων.

Πίνακας 8: Κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε χώρες της Αμερικής.

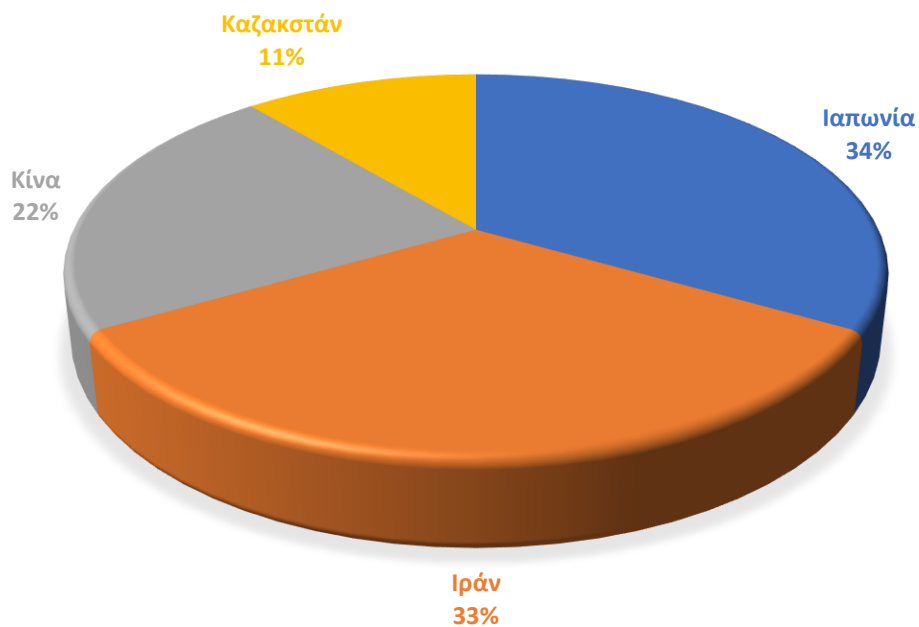
	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
Η.Π.Α.	12	75%
Βραζιλία	2	13%
Μεξικό	1	6%
Χιλή	1	6%



Διάγραμμα 4: Κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε χώρες της Αμερικής. Το μεγαλύτερο ποσοστό των κλινικών δοκιμών πραγματοποιείται στις Η.Π.Α., ενώ ακολουθούν η Βραζιλία, το Μεξικό και η Χιλή.

Πίνακας 9: Κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε χώρες της Ασίας.

	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
Ιαπωνία	3	34%
Ιράν	3	33%
Κίνα	2	22%
Καζακιστάν	1	11%

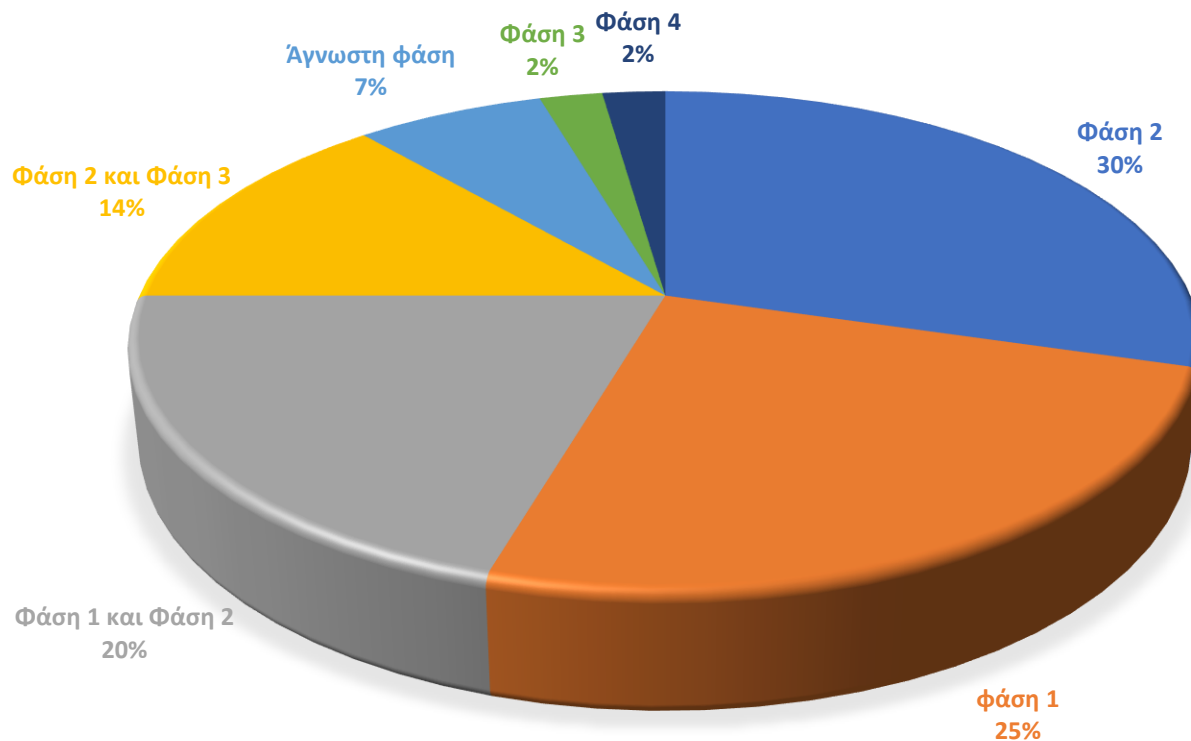


Διάγραμμα 5: Κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σε χώρες της Ασίας. Το μεγαλύτερο ποσοστό των κλινικών δοκιμών πραγματοποιείται στην Ιαπωνία, ενώ ακολουθούν το Ιράν, η Κίνα και το Καζακιστάν.

Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές, σήμερα, είναι φάσης 2. Συγκεκριμένα, το 25% είναι φάσης 1 κλινικές δοκιμές, το 30% είναι φάσης 2, το 2% είναι φάσης 3, το 2% είναι φάσης 4, το 20% είναι φάσης 1 και φάσης 2, το 14% είναι φάσης 2 και φάσης 3, ενώ το 7% είναι άγνωστης φάσης (Πίνακας 10, Διάγραμμα 6).

Πίνακας 10: Κατάταξη κλινικών δοκιμών ως προς τη φάση.

	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
Φάση 2	13	30%
Φάση 1	11	25%
Φάση 1 και Φάση 2	9	20%
Φάση 2 και Φάση 3	6	14%
Άγνωστη φάση	3	7%
Φάση 3	1	2%
Φάση 4	1	2%

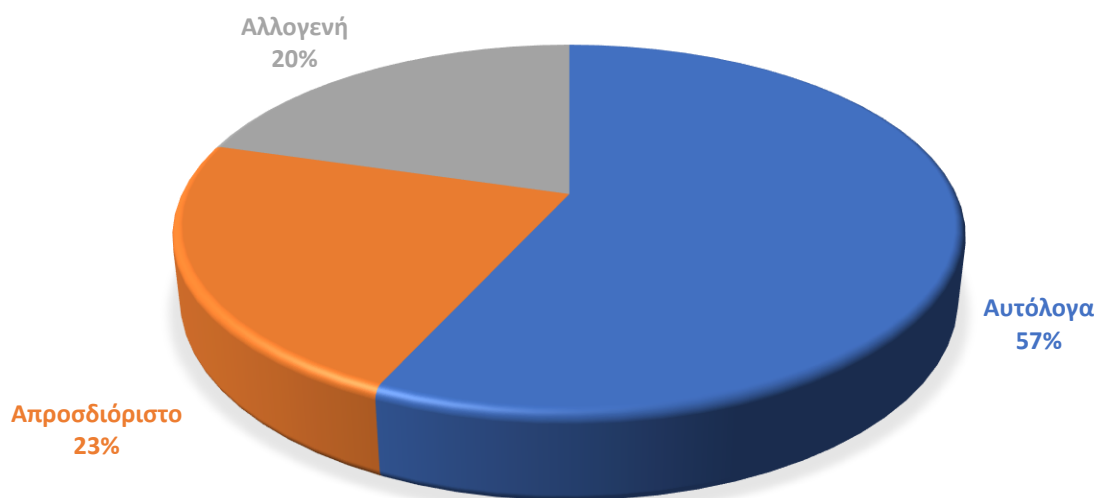


Διάγραμμα 6: Κατάταξη κλινικών δοκιμών ως προς τη φάση. Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές είναι φάσης 2, και οι λιγότερες είναι φάσης 3 και φάσης 4.

Δεδομένου ότι η χρήση βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ακόμα υπό εξέταση, και του γεγονότος ότι υπάρχει μια ποικιλία διαφορετικών ειδών βλαστικών κυττάρων, αλλά και μια ποικιλία διαφορετικών μεθόδων χορήγησης αυτών, στις κλινικές δοκιμές χρησιμοποιούνται διάφορων ειδών βλαστικά κύτταρα, προκειμένου να διαπιστωθεί ποιων η χρήση ενδείκνυται. Στους **Πίνακες 11, 12** και **13**, καθώς και στα **Διαγράμματα 7, 8** και **9** που ακολουθούν συνοψίζονται τα είδη κυττάρων και οι μέθοδοι έγχυσης αυτών που χρησιμοποιούνται.

Πίνακας 11: Κατάταξη κλινικών δοκιμών ως προς το είδος των κυττάρων που χρησιμοποιούνται. Συγκεκριμένα, τα αυτόλογα βλαστικά κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή, στον οποίο εν συνεχεία χορηγούνται. Ενώ τα αλλογενή βλαστικά κύτταρα απομονώνονται από υγιείς δότες και εν συνεχεία μεταμοσχεύονται σε ασθενείς.

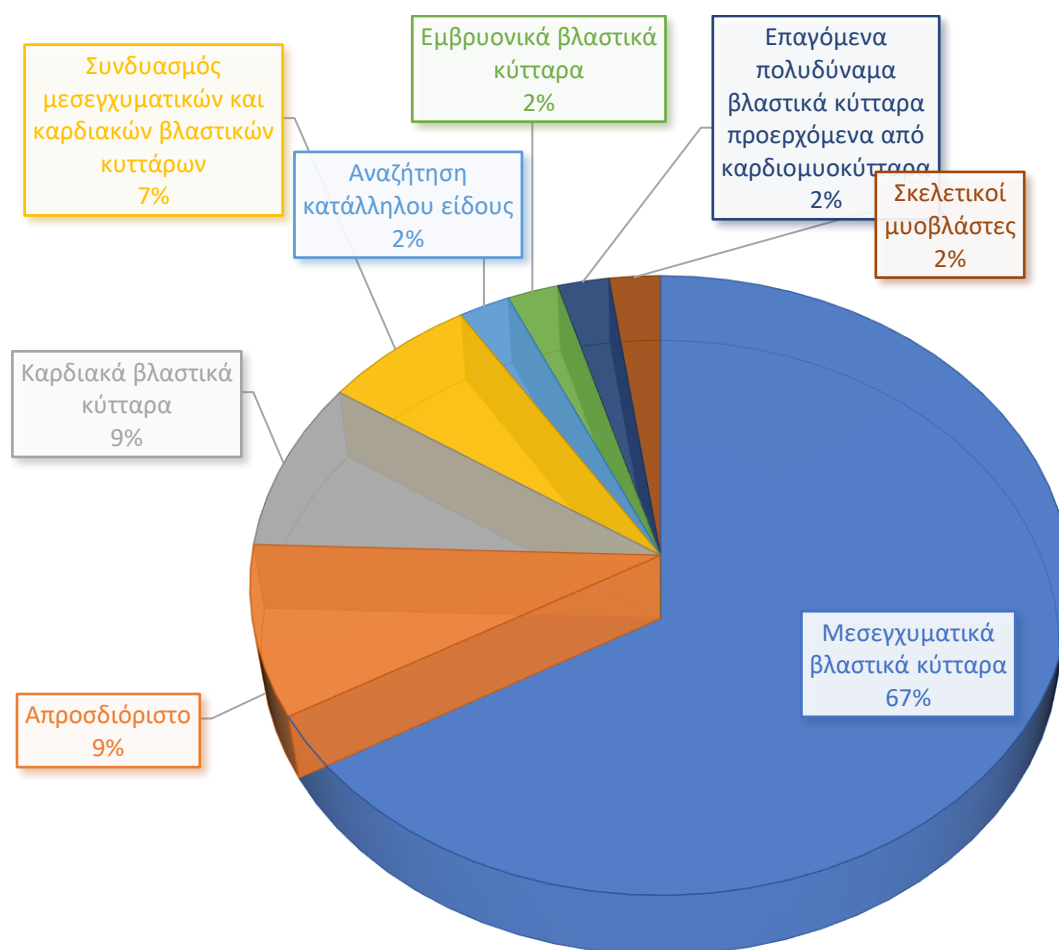
	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
Αυτόλογα βλαστικά κύτταρα	25	57%
Απροσδιόριστο είδος	10	23%
Αλλογενή βλαστικά κύτταρα	9	20%



Διάγραμμα 7: Κατάταξη κλινικών δοκιμών ως προς το είδος των κυττάρων που χρησιμοποιούνται. Κατά βάση χρησιμοποιούνται αυτόλογα βλαστικά κύτταρα.

Πίνακας 12: Κατάταξη κλινικών δοκιμών ως προς το είδος των κυττάρων που χρησιμοποιούνται.

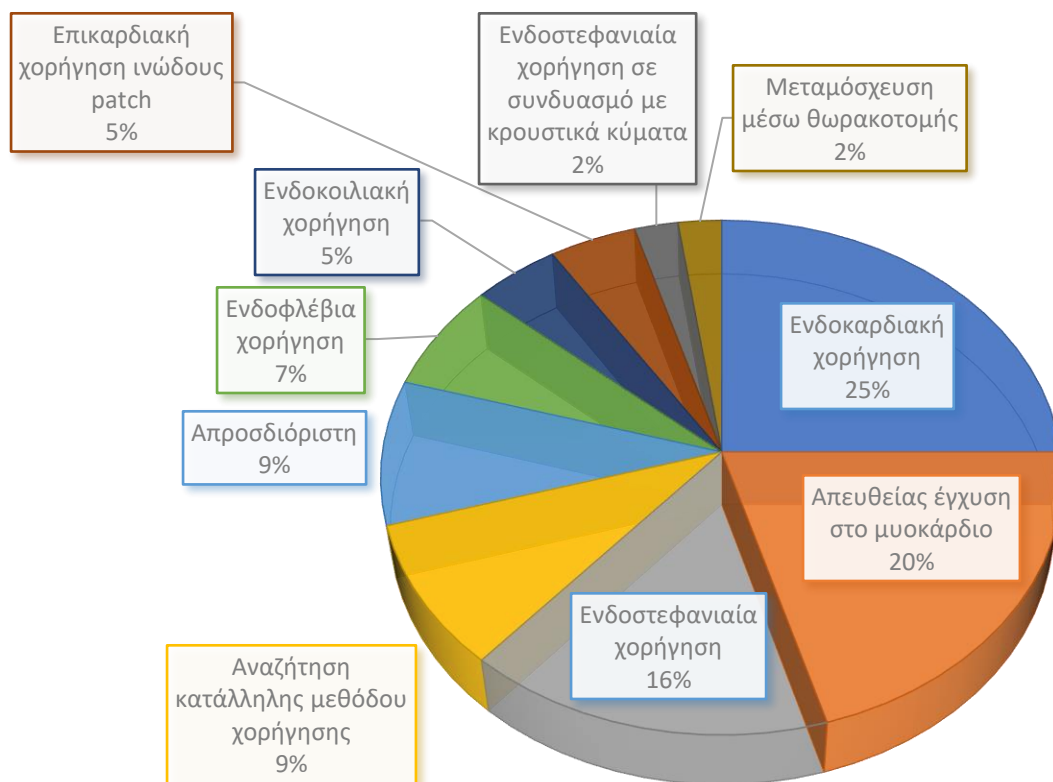
	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
Μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα	30	67%
Απροσδιόριστο	4	9%
Καρδιακά βλαστικά κύτταρα	4	9%
Συνδυασμός μεσεγχυματικών και καρδιακών βλαστικών κυττάρων	3	7%
Αναζήτηση κατάλληλου είδους	1	2%
Εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα	1	2%
Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από καρδιομυοκύτταρα	1	2%
Σκελετικοί μυοβλάστες	1	2%



Διάγραμμα 8: Κατάταξη κλινικών δοκιμών ως προς το είδος των κυττάρων που χρησιμοποιούνται. Κατά βάση χρησιμοποιούνται μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα.

Πίνακας 13: Μέθοδοι χορήγησης βλαστικών κυττάρων.

	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
Ενδοκαρδιακή χορήγηση	11	25%
Απευθείας έγχυση στο μυοκάρδιο	9	20%
Ενδοστεφανιαία χορήγηση	7	16%
Αναζήτηση κατάλληλης μεθόδου χορήγησης	4	9%
Απροσδιόριστη	4	9%
Ενδοφλέβια χορήγηση	3	7%
Ενδοκοιλιακή χορήγηση	2	5%
Επικαρδιακή χορήγηση ινώδους patch	2	5%
Ενδοστεφανιαία χορήγηση σε συνδυασμό με κρουστικά κύματα	1	2%
Μεταμόσχευση μέσω θωρακοτομής	1	2%

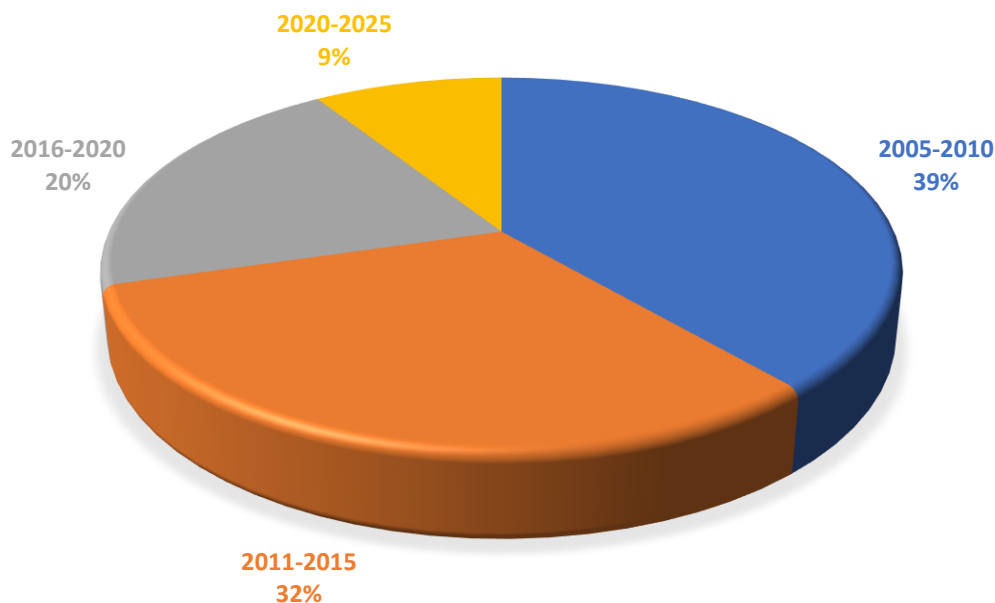


Διάγραμμα 9: Μέθοδοι χορήγησης βλαστικών κυττάρων. Παρατηρείται ότι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος χορήγησης των βλαστικών κυττάρων είναι η ενδοκαρδιακή χορήγηση, με την απευθείας έγχυση στο μυοκάρδιο και την ενδοστεφανιαία χορήγηση να ακολουθούν. Ενώ σε ένα πλήθος κλινικών δοκιμών γίνεται διερεύνηση της κατάλληλης μεθόδου χορήγησης αυτών.

Οι κλινικές δοκιμές με χρήση βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια άρχισαν στις αρχές της χιλιετίας που διανύουμε. Στους **Πίνακες 14** και **15**, καθώς και στα **Διαγράμματα 10** και **11** απεικονίζονται οι χρονολογίες κατά τις οποίες έγινε η έναρξη των κλινικών δοκιμών.

Πίνακας 14: Κατανομή αριθμού κλινικών δοκιμών ανά 5ετία.

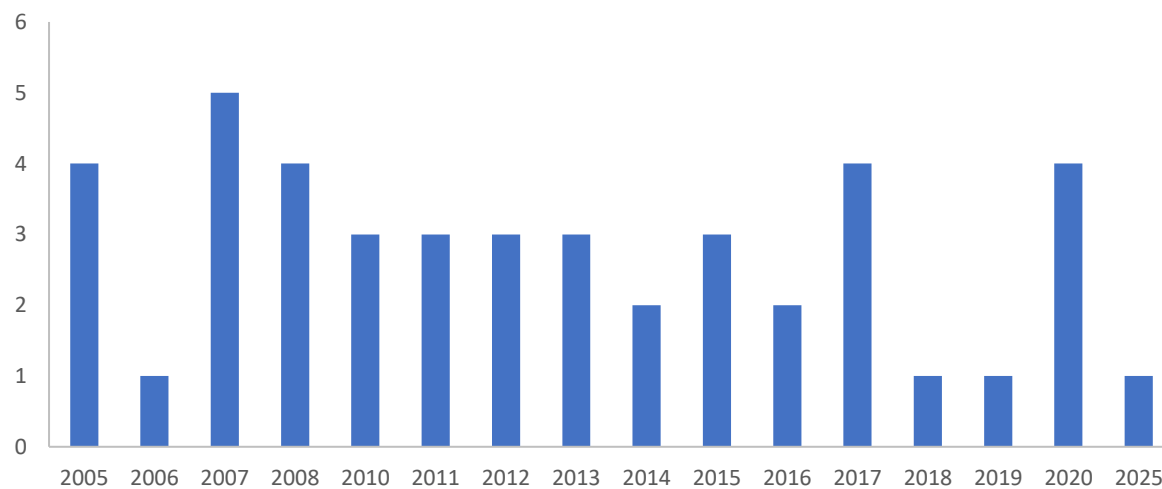
	Αριθμός κλινικών δοκιμών	% Ποσοστό
2005-2010	17	39%
2011-2015	14	32%
2016-2020	9	20%
2020-2025	4	9%



Διάγραμμα 10: Απεικόνιση κλινικών δοκιμών ανά χρονολογία έναρξης. Κατά την 5ετία 2005-2010 παρατηρείται η έναρξη του 39% των κλινικών δοκιμών. Ενώ την 5ετία 2011-2015 η έναρξη του 32% των καταγεγραμμένων κλινικών δοκιμών. Τα μετέπειτα χρόνια παρατηρείται πτώση στον αριθμό των κλινικών δοκιμών.

Πίνακας 15: Απεικονίζονται οι κλινικές δοκιμές ανά χρονολογία έναρξης.

	Αριθμός κλινικών δοκιμών
2005	4
2006	1
2007	5
2008	4
2010	3
2011	3
2012	3
2013	3
2014	2
2015	3
2016	2
2017	4
2018	1
2019	1
2020	4
2025	1



Διάγραμμα 21: Απεικονίζονται οι κλινικές δοκιμές ανά χρονολογία έναρξης. Κατά το έτος 2007 παρατηρείται η έναρξη των περισσότερων κλινικών δοκιμών. Ενώ ακολουθούν τα έτη 2005, 2008, 2017 και 2020, κατά τα οποία παρατηρείται η διενέργεια, επίσης, ενός ικανοποιητικού αριθμού κλινικών δοκιμών. Κατά τα έτη 2006, 2018 και 2019 παρατηρήθηκε η έναρξη ενός σχετικά μικρού αριθμού κλινικών δοκιμών. Ενώ κατά τα έτη 2020 και 2025 αναμένεται η έναρξη ενός μικρού αριθμού κλινικών δοκιμών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. M. Loukas, et al. *History of cardiac anatomy: A comprehensive review from the Egyptians to today*. *Clinical Anatomy*. 2016. 29: 270-284.
2. T.F. Willerson, R. Teaff. *Egyptian contributions to cardiovascular medicine*. *Texas Heart Institute Journal*. 1996. 23(3): 191-200.
3. M. M. Saba, et al. *Ancient Egyptian Medicine and the concept of heart failure*. *Journal of Cardiac Failure*. 2006. 12(6): 416-421.
4. Leipzig University Library. <https://www.ub.unileipzig.de/9000/54d8b146f3e91b134c000038/apps/55327c81569c2c2d3d000ed3/en.html>.
5. Felix Cunha. *The early art of surgery, II. More of the "Ebers papyrus"*. *American Journal of Surgery*. 1949. 77(44): 540-542. doi: 10.1016/0002-9610(49)90413-4.
6. I.A. Khan, S.K. Daya, R.M. Gowda. *Evolution of the theory of circulation*. *International Journal of Cardiology*. 2005. 98(3): 519-21.
7. Fielding H. Garrison (1929). *An introduction to the history of medicine*. 4th edition. pg 93-103. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
8. Sherwin B. Nuland (1988). *Doctors: The Biography of Medicine*. 2nd edition. pg 5. Knopf. New York.
9. H. Yarmohammadi, B. Dalfardi, J. Rezaian, A. Ghanizadeh. *Al-Akawayni's description of pulmonary circulation*. *International Journal of Cardiology*. 2013. 168: 1819-1821. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.040.
10. Ιδιοκτησία του Stanford University. <https://web.stanford.edu/class/history13/earlysciencelab/body/heartpages/4heart.jpg>
11. M. ElMaghawry, A. Zanatta, F. Zampieri. *The discovery of pulmonary circulation: From Imhotep to William Harvey*. *Global cardiology science & practice*. 2014. 31: 103-116. doi:10.5339/gscp.2014.31.
12. R. Ferrari, C. Bella, A. Fucili. *Heart failure: an historical perspective*. *European Heart Journal Supplements*. 2016. 18(Supplement G): G3-G10. doi:10.1093/eurheartj/suw042.
13. Noel Si-Yang Bay, Boon-Huat Bay. *Greek anatomist herophilus: the father of anatomy*. *Anatomy and Cell Biology*. 2010. 43: 280-283. doi:10.5115/acb.2010.43.4.280.
14. Science Source Images. <https://www.sciencesource.com/archive/Galen-s-Theory-of-the-Circulatory-System-SS2738374.html#/SearchResult&ITEMID=SS2738374>.

15. W. C. Aird. *Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey*. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011. 9(1): 118-129. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x.
16. O. Lewis. *Stephen Hales and the measurement of blood pressure*. Journal of Human Hypertension. 1994. 8(12): 865-871.
17. J. E. Thompson. *The evolution of surgery for the treatment and prevention of stroke*. American Heart Association Journal. 1996. 27(8): 1427-1434. doi: 10.1161/01.STR.27.8.1427.
18. W. Bruce. *Cardiology in 1885*. American Heart Association Journals. 1985. 72(1): 21-26.
19. E. Braunwald. *Cardiology: the past, the present, and the future*. Journal of American College of Cardiology. 2003. 42(12): 2031-2041. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.025.
20. N. J. Mehta, I. A. Khan. *Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century*. Texas Heart Institute Journal. 2002. 29(3): 164-171.
21. J. R. Ashton. *Professor JN "Jerry" Morris*. Journal of Epidemiology and Community Health. 2000. 54(12): 881.
22. J. D. Haller, A. S. Olearchyk. *Cardiology's 10 greatest discoveries*. Texas Heart Institute Journal. 2002. 29(4): 342-344.
23. Π. Α. Αλιβιζάτος. *Η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς*. Εφημερίδα "Η Καθημερινή". 02.07.2017. <https://www.kathimerini.gr/916540/article/epikairothta/episthmh/h-prwth-metamosxeyskardias>.
24. S. S. Mahmood, D. Levy, R. S. Vasan, T. J. Wang. *The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective*. 2013. 383(9921): 999-1008.
25. David C. Gaze (2012). *The Cardiovascular System: Physiology, diagnostics and clinical implications*. IntechOpen Limited, London.
26. Keith L. Moore, T.V.N. Persaud, Mark G. Torchia (2008). *The developing human: Clinically Oriented Embryology*. 8th edition. pg 325. Elsevier Saunders, China.
27. S. S. Nandi, P. K. Mishra, *Harnesing fetal and adult genetic reprogramming for therapy of heart disease*. Journal of Nature and Science. 2015. 1(4): 71.
28. Blausen.com staff. "Medical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine. 2014. 1 (2). doi: 10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Blausen_Medical_2014.
29. Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιολογίας (1994). *Η Καρδιά*. σ 8. ΕΛ.Ι.ΚΑΡ. Αθήνα.

30. Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιολογίας (1994). *Η Καρδιά σου, Πώς θα την προστατέψεις*. σ 13-15. ΕΛ.Ι.ΚΑΡ.. Αθήνα.
31. Nicole Menche (Hrsg.) (2016), *Biologie, Anatomie, Physiologie*. 8th edition. pg 225-245. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. German.
32. Schmidt R, Lang F, Heckmann M. (2017). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. pg 540-542. Springer Verlag. Berlin.
33. Pschyrembel (2017). *Klinisches Wörterbuch*. De Gruyter. Berlin.
34. Jahangir Moini (2012), *Phlebotomy: Principles and practice*. 1st edition, pg 37. Jones and Bartlett Publishers.
35. Paul A. Iaizzo (2005). *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. 1st edition. pg 3-8. Humana Press Totowa. New Jersey.
36. Dongmei Cui, et al. (2011). *Atlas of Histology with functional and clinical correlations*. 1st edition. pg 135-144, 156-176, 179-187. Lipincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. China.
37. Paul A. Iaizzo (2005). *Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices*. 1st edition. pg 6. Humana Press Totowa. New Jersey.
38. Παύλος Τούτουζας, Χαρίσιος Μπουντούλας (1992). *Καρδιακές Παθήσεις*. Τόμος πρώτος. σελ 17, 21-22, Επιστημονικές Εκδόσεις “ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ”. Αθήνα.
39. Χριστόδουλος Στεφανάδης (2009). *Παθήσεις της καρδιάς*. Τόμος 1. σελ 144. Εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ. Αθήνα.
40. Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιολογίας (1994). *Η Καρδιά*. Σελ 8. ΕΛ.Ι.ΚΑΡ.. Αθήνα.
41. Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιολογίας (1994). *Η Καρδιά σου, Πώς θα την προστατέψεις*. Σελ 13-15. ΕΛ.Ι.ΚΑΡ.. Αθήνα.
42. Anderson RH, Spicer DE, Hlavacek AM, Cook AC, Backer CL (2013). *Wilcox's surgical anatomy of the heart*. 4th edition. Cambridge University Press.
43. Alan Stevens, James S. Lowe (2005). *Human Histology*. 3rd Edition. pg 155. Elsevier Saunders. Spain.
44. L. Gartner, J. Hiatt (2010). *Color Atlas of Histology*. 4th edition. Lippcott William & Wilkin, a Wolters Kluwer business. China.
45. R.C. Davis, F.D.R. Hobbs, G.Y.H. Lip. *ABC of heart failure, History and epidemiology*. British Medical Journal. 2000. 320(7226): 39-42. doi: 10.1136/bmj.320.7226.39.

46. M. M. Saba, et al. *Ancient Egyptian Medicine and the concept of heart failure*. Journal of Cardiac Failure. 2006. 12(6): 416-421.
47. R. Bianucci, R.D. Loynes, et al. *Forensic Analysis Reveals Acute Decompensation of chronic heart failure in a 3500-Year-Old Egyptian Dignitary*. Journal of forensic Sciences. 2016. 61(5). doi.org/10.1111/1556-4029.13138.
48. M.A. Riva, F. Cesana, F. Achilli, F. Scordo, G. Cesana. *The “thirsty dropsy”: Early descriptions in medical and non-medical authors of thirst as symptom of chronic heart failure*. International Journal of Cardiology. 2017. 245: 187-189. doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.104.
49. A. Perciaccante, M.A. Riva, A. Coralli, P. Charlier, R. Bianucci. *The death of Balzac (1799-1850) and the treatment of heart failure during the nineteenth century*. Journal of cardiac failure. 2016. 22(11): 930-933. doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.09.005.
50. R. Ferrari, C. Balla, L. Fucili. *Heart failure: an historical perspective*. European Heart Journal Supplements. 2016. 18: G3-G10. doi:10.1093/euroheartj/suw042.
51. Library, Boston Medical. https://legacy.countway.harvard.edu/bml/reginald_southey.htm.
52. J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. 2018. pg. 1901-1915. McGraw Hill Education. U.S.A.
53. H. Denolin et al. *The definition of heart failure*. European Heart Journal. 1983. 4: 445-448.
54. J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker, A. Auricchio, M. Böhm, K. Dickstein, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Journal of Heart Failure. 2012. 14: 803-869. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
55. American Heart Association. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure>.
56. M. Gedela, M. Khan, O. Jonsson. *Heart failure*. South Dakota Journal of medicine. 2015. 68(9): 403-409.
57. World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

58. Timmis Adam, et al. *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. On behalf of the Atlas Writing Group. The ESC Atlas of Cardiology is a compendium of cardiovascular statistics compiled by the European Heart Agency, a department of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the national societies of the European Society of Cardiology member countries.* European Heart Journal. 2020. 41:12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
59. P Stafylas, D Farmakis, J Parissis, G Kourlaba, G Giamouzis, K Tsarouhas, N Maniadakis. *The heart failure pandemic: the clinical and economic burden in Greece.* International Journal of Cardiology. 2016. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.042.
60. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.* European Heart Journal. 2016. 37:2129-2200.
61. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, Kadam UT, Kwok CS, Clark AB, Murchie P, Buchan I, Hannaford PC, Myint PK. *Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland.* Eur J Heart Fail 2017. 19:1095–1104. doi:10.1002/ejhf.822.
62. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FD, Taylor CJ. *Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Heart Fail 2019. 21:1306–1325. doi:10.1002/ejhf.1594.
63. D Farmakis, J Parissis, J Lekakis, G Filippatos. *Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention.* Rev Esp Cardiol. 2015. 68(3):245-248. doi:10.1016/j.rec.2014.11.004.
64. Marco Metra, John R Teerlink. *Heart Failure.* Lancet. 2017. 390: 1981–95. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1.
65. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al.. *2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation.* 2009. Circulation. 119 (14): 1977–2016. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064.
66. Adebayo SO, Olunuga TO, Durodola A, Ogah OS. *Heart failure: Definiton, classification, and pathophysiology - A mini-review.* Nigerian Journal of cardiology. 2017. 14:9-14.

67. Editorial. *Heart failure: the need for improved treatment and care*. The Lancet. 2018. 392(10146):451.
68. Στεφανιάδης Χ.Ι. *Παθήσεις της καρδιάς*. 2^η έκδοση. Τόμος 2. σελ. 821-886. Εκδόσεις Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ ΕΠΕ. 2009. Αθήνα.
69. Τρυποσκιάδης ΦΚ. *ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ*. 1^η Έκδοση. σελ 636-643. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος. 2003. Αθήνα.
70. Pearse SG, Cowie MR. *Heart failure: classification and pathophysiology*. MEDICINE. 2014;42(10):556-561.
71. Calum A. MacRae. *The genetics of congestive heart failure*. Heart Fail Clin. 2010. 6(2): 223–230. doi:10.1016/j.hfc.2009.11.004.NIH
72. Haydock MP, Cowie MR. *Heart Failure: Classification and pathophysiology*. MEDICINE. 2010. 38(9):467-472.
73. Adebayo SO, Olunuga TO, Durodola A, Ogah OS. *Heart failure: Definition, classification, and pathophysiology – A mini-review*. Nig J Cardiol 2017. 14:9-14.
74. http://www.incardiology.gr/pathiseis_ka/ka_pathofisiologia.html
75. Τρυποσκιάδης ΦΚ. *ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ*. 2^η Έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος. σ 741-790. 2016. Αθήνα.
76. Cécile Skrzynia, Jonathan S. Berg, Monte S. Willis, Brian C. Jensen. *Genetics and Heart Failure: A Concise Guide for the Clinician*. Current Cardiology Reviews. 2015. 11:10-17.
77. Magnus P. Lindgren, MirNabi PirouziFard, J. Gustav Smith, Jan Sundquist, Kristina Sundquist, Bengt Zöller. *A Swedish Nationwide Adoption Study of the Heritability of Heart Failure*. JAMA Cardiology, 2018. 3(8):703-710. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1919.
78. Allison L. Cirino, Carolyn Y. Ho. *Genetic testing for inherited heart disease*. Circulation. 2013. 128(1):e4-e8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002252.
79. Eric Boerwinkle et al. *Loss-of-function variants influence the human serum metabolome*. Science Advances, 2016. 2(8). doi: 10.1126/sciadv.1600800.
80. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T et al, *Heart failure: Preventing disease and death worldwide*. World Heart Failure Alliance, Global Heart Failure Awareness Programme. 2014.
81. Aggarwal M, Bozkurt B, Panjrat G, Aggarwal B et al. *Lifestyle modifications for preventing and treating heart failure*. JACC. 2018.72(19):2391-2405. doi:10.1016/j.jacc. 2018.08.2160.

82. http://www.incardiology.gr/pathiseis_ka/ka_diagnosi.html
83. Metra M, Teerlink JR. *Heart Failure*. Lancet. 2017. 390:1981-95. doi:10.1016/S0140-6736(17)31071-1.
84. Khder Y, Shi V, McMurray JJV, Lefkowitz MP. *Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure*. Handb Exp Pharmacol. 2017. 243:133-165. doi: 10.1007/164.2016.77.
85. https://www.heartfailurematters.org/el_GR/%CE%A4%CE%B9-%CE%BC%CF%80%CE%BF%CF%81%CE%B5%CE%AF-%CE%BD%CE%B1-%CE%BA%CE%AC%CE%BD%CE%B5%CE%B9-%CE%BF-%CE%B3%CE%B9%CE%B1%CF%84%CF%81%CF%8C%CF%82-%CF%83%CE%B1%CF%82;/CRT
86. http://www.incardiology.gr/pathiseis_ka/bimatodotodotes_amfikiliakoi.html
87. Breitenstein A, Steffel J. *Devices in Heart Failure Patients-who benefits from ICD and CRT*. 2019. 6:111. doi: 10.3389/fcvm.2019.00111.
88. <https://www.bostonscientific.com/en-US/patients/about-your-device/defibrillators-icds/how-icds-work.html>.
89. Harris R, Croce B, Tian DH. *Coronary artery bypass grafting*. Ann Cardiothorac Surg. 2013. 2(4):579. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.05.
90. Pyeritz R.E., Korf B.R., Groody W.W. (eds) (2018). *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics and genomics*. 7th Edition. pg 27-123. Academic Press.
91. Chen C, Seeger T, Termglinchan V, Karakikes I. *Recent advances in cardiac gene therapy strategies targeting advanced heart failure*. Continuing Cardiology Education. 2018. 3(4), doi: 10.1002/cce2.68.
92. Istvan Raskó, C. Stephen Downes. *Genes in Medicine. Molecular biology and human genetic disorders*. CHAPMAN & HALL. 1995. pg 43-46. London.
93. Jake M. Kieserman, Valerie D. Myers, Praveen Dubey, Joseph Y. Cheung, Arthur M. Feldman. *Current landscape of heart failure Gene Therapy*. J Am Heart Assoc. 2019. 8:e012239. doi: 10.1161/JAHA.119.012239.
94. Brenner S, Malech HL. *Current developments in the design of oncoretrovirus and lentivirus vector systems for hematopoietic cell gene therapy*. Biochim Biophys Acta. 2003. 1640(1):1-24. doi: 10.1016/S0167-4889(03)00024-7.

95. Flugelman MY, Jaklitsch MT, Newman KD, Casscells W, Bratthauer GL, Dichek DA. *Low level in vivo gene transfer into the arterial wall through a perforated balloon catheter.* Circulation 1992. 85:1110–1117.
96. Stephan A, Vorburger and Kelly K. Hunt. *Adenoviral Gene Therapy.* The oncologist. 2002. 7:46-59. doi:10.1634/theoncologist.7-1-46.
97. Volpers C, Kochanek S. *Adenoviral vectors for gene transfer and therapy.* J Gene Med. 2004. 6:164-171.
98. Bart Thaci, Ilya V. Ulasov, Derek A. Wainwright, and Maciej S. Lesniak. *The Challenge for Gene Therapy: Innate Immune Response to Adenoviruses.* Oncotarget. 2011. 2(3):113-121.
99. Sakoda T, Kasahara N, Hamamori Y, Kedes L. *A high-titer lentiviral production system mediates efficient transduction of differentiated cells including beating cardiac myocytes.* J Mol Cell Cardiol. 1999. 31:2037–2047.
100. Miyamoto MI, Del Monte F, Schmidt U, Disalvo TS, Kang ZB, Matsul T et al. *Adenoviral gene transfer of SERCA2a improves left-ventricular function in aortic-banded rats in transition to heart failure.* Proc Natl Acad Sci USA. 2000. 97:793–798.
101. Del Monte F, Williams E, Lebeche D, Schmidt U, Rosenzweig A, Gwathmey JK et al. *Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in a rat model of heart failure.* Circulation. 2001. 104:1424–1429.
102. Tang T, Gao MH, Roth DM et al. *Adenyl cyclase type vi corrects cardiac sarcoplasmic reticulum calcium uptake defects in cardiomyopathy.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004. 287:H1906-H1912.
103. Rempiis A, Greten T, Schafer BW, Hunziker P, Erne P, Katus HA et al. *Altered expression of the Ca^{2+} -binding protein S100A1 in human cardiomyopathy.* Biochim Biophys Acta. 1996. 1313:253-257.
104. Most P, Pleger ST, Völkers M, Heidt B, Boerries M, Weichenhan D et al. *Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium.* J Clin Invest. 2004.1550-1563.
105. Ziolo MT, Martin JL, Bossuyt J, Bers DM, Pogwizd SM. *Adenoviral gene transfer of mutant phospholamban rescues contractile dysfunction in failing rabbit myocytes with relatively preserved SERCA function.* Circ Res. 2005. 96:815-817.
106. Del Monte F, Harding SE, Dec GW, Gwathmey JK, Hajjar RJ. *Targeting phospholamban by gene transfer in human heart failure.* Circulation. 2002. 105:904-907.

- 107.** José Luis Reyes-Juárez and Angel Zarain-Herzberg. *Gene Therapy in Cardiovascular Disease, Gene Therapy Applications*. Prof. Chunsheng Kang (Ed.). 2011. ISBN: 978-953-307-541-9, InTech, pg 95-126. Διαθέσιμο: <http://www.intechopen.com/books/gene-therapy-applications/gene-therapy-in-cardiovascular-disease>.
- 108.** Dohlman HG, Thorner J, Caron MG, Lefkowitz RJ. *Model systems for the study of seven-transmembrane-segment receptors*. *Annu Rev Biochem* 1991. 60:653–688.
- 109.** Ahlquist RP. *A study of the adrenergic receptors*. *Am J Physiol*. 1948. 153:586–600.
- 110.** Hartzell HC. *Regulation of cardiac ion channels by catecholamines, acetylcholine and second messenger systems*. *Prog Biophys Mol Biol* 1988. 52:165–247.
- 111.** Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K et al. *Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic receptor density in failing human hearts*. *N Engl J Med*. 1982. 307:205–211.
- 112.** Ungerer M, Kessebohm K, Kronsbein K, Lohse MJ, Richardt G. *Activation of β -adrenergic receptor kinase during myocardial ischemia*. *Circ Res*. 1996. 79:455–46.
- 113.** Gros R, Benovic JL, Tan CM, Feldman RD. *G-protein-coupled receptor kinase activity is increased in hypertension*. *J Clin Invest*. 1997. 99:2087–2093.
- 114.** Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. *Catecholamines, cardiac β -adrenergic receptors, and heart failure*. *Circulation*. 2000. 101:1634–1637.
- 115.** Ilaccarino G, Tomhave ED, Lefkowitz RJ, Koch WJ. *Reciprocal in vivo regulation of myocardial G protein-coupled receptor kinase expression by adrenergic receptor stimulation and blockade*. *Circulation*. 1998. 98:1783–1989.
- 116.** Kirshenbaum LA, De Moissac D, *The bcl-2 gene product prevents programmed cell death of ventricular myocytes*. *Circulation*. 1997. 96:1580-1585.
- 117.** Matsui T, Li L, Del Monte F, Fukui Y, Franke TF, Hajjar RJ et al. *Adenoviral gene transfer of activated phosphatidylinositol 3'-kinase and Akt inhibits apoptosis of hypoxic cardiomyocytes in vitro*. *Circulation*. 1999. 100:2373-2379.
- 118.** Fujio Y, Nguyent T, Wencker D, Kitsis RN, Walsh K. *Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart*. *Circulation*. 2000.101:660-667.

119. Rikhtegar R, Pezeshkian M, Dolati S, Safaie N, Abbas Afrasiabi Rad et al. *Stem cells as therapy for heart disease - iPSCs, ESCs, CSCs and skeletal myoblasts*. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019. 109:304-313. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.065.
120. https://openwetware.org/wiki/File:Pruszek_pluripotent_stem.PNG
121. Lanza R, Atala A. *Essentials of stem cell biology*. Academic Press. 2014. 3rd Edition. pg 7-9, 81.
122. Γεωργιάτος ΣΔ, Κούκλης ΠΔ, Λαζαρίδης ΓΑ, Μελιδώνης ΑΝ. *Τα βλαστικά κύτταρα*. Εκδόσεις Εφύρα. 2008. Ιωάννινα
123. Wang Z, Oron E, Nelson B, Razis S, Ivanova N. *Distinct lineage specification roles for NANOG, OCT4, and SOX2 in human embryonic stem cells*. Cell Stem Cell. 2012. 10:440–454.
124. Majo F, Rochat A, Nicolas M, Jaoude GA, Barrandon Y. *Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface*. Nature. 2008. 456:250–254. (A4)
125. Mitalipov S, Wolf D. *Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming*. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2009. 114:185-199.
126. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Sun TT, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*. Science, 1998. 282:1145-1147.
127. Deans RJ, Moseley AB, *Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses*. Exp Hematol. 2000. 28:875-884.
128. Overturf K, Al-Dhalimy M, Ou CN et al. *Serial transplantation reveals the stemcell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes*. Am. J Pathol. 1997. 151:1273-1280.
129. Vladislav Volarevic et al. *Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy*. Int J Med Sci. 2018. 15(1):36-45. doi:10.7150/ijms.21666.
130. Rongrong S, Xianchi L, Min L, Yi Z, Shuang C, Peking Z. *Advances in stem cell therapy for cardiovascular disease*. Int J Mol Med. 2016. 38:23-29. doi: 10.3892/ijmm.2016. 2607.
131. Takahashi K, Yamanaka S. *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*. Cell. 2006. 126:663–676.
132. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichiska T, Tomoda K et al. *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*. Cell. 2007. 131:861–872.

133. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S et al. *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells*. Science. 2007. 318:1917–1920.
134. Stadtfeld M, Nagaya M, Utikal J, Weir G, Hochenlindger K. *Induced pluripotent stem cells generated without viral integration*. Science. 2008. 322:945–949.
135. Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. *Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors*. Science. 2008. 322:949–953.
136. Zhou H, Wu S, Joo JY, Zhu S, Han DW, Lin T et al. *Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins*. Cell Stem Cell. 2009. 4:381–384.
137. Recchia A, Bonini C, Magnani Z, Urbinati F, Sartori D, Muraro S et al. *Retroviral vector integration deregulates gene expression but has no consequence on the biology and function of transplanted T cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2006. 103:1457–1462.
138. Baum C, Düllmann J, Li Z, Fehse B, Meyer J, Williams DA et al. *Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells*. Blood. 2003. 101:2099–2114.
139. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt T M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P et al. *LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1*. Science. 2003. 302:415–419.
140. Närvä E, Autio R, Rahkonen N, Kong L, Harrison N, Kitsberg D et al. *High-resolution DNA analysis of human embryonic stem cell lines reveals culture-induced copy number changes and loss of heterozygosity*. Nat Biotechnol. 2010. 28:371–377.
141. Stadtfeld M, Apostolou E, Akutsu H, Fukuda A, Follett P, Natesan S et al. *Aberrant silencing of imprinted genes on chromosome 12qF1 in mouse induced pluripotent stem cells*. Nature. 2010. 465:175–181.
142. Kim K, Doi A, Wen B, Zhao R, Cahan P et al. *Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells*. Nature. 2010. 467:285–290.
143. Zhou W, Freed CR. *Adenoviral gene delivery can reprogram human fibroblasts to induced pluripotent stem cells*. Stem Cells. 2009. 27:2667–2674.
144. Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. *Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome*. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2009. 85:348–362.
145. Park HY, Noh EH, Chung HM, Kang MJ, Kim EY, Park SP. *Efficient generation of virus-free iPSC cells using liposomal magnetofection*. PLoS One. 2012. 7:e45812.

146. Jia F, Wilson KD, Sun N, Gupta DM, Huang M, Li Z et al. *A nonviral minicircle vector for deriving human iPS cells*. *Nat Methods*. 2010. 7:197–199.
147. Judson RL, Bariariz JE, Venere M, Blelloch R. *Embryonic stem cell-specific microRNAs promote induced pluripotency*. *Nat Biotechnol*. 2009. 27:459–461.
148. Chen Y, Cao J, Xiong M, Petersen AJ, Dong Y, Tao Y et al. *Engineering human stem cell lines with inducible gene knockout using CRISPR/Cas9*. *Cell Stem Cell*. 2015. 17:233–244.
149. Solter D, Knowles B. *Imunosurgery of mouse blastocyst*. *Prot Natl Acad Sci USA*. 1975. 72(12):5099-5102.
150. Menard C, Hagege AA, Abgulut O, Barro M, Morichetti MC et al. *Transplantation of cardiac-committed mouse embryonic stem cells to infarcted sheep myocardium: a preclinical study*. *Lancet*. 2005. 366(9490):1005-1012.
151. Fukuda H, Takahashi J, Watanabe K, Hayashi et al. *Fluorescence-Activated cell Sorting-Based purification of embryonic stem cell-Derived neural precursors averts tumor formation after transplantation*. *Stem Cells*. 2005. 24(3):763-771.
152. Cohen IG, Adashi EY. *Human embryonic stem-cell research under siege. Battle won but not the war*. *N Engl J Med*. 2011. 364(22):e48.
153. Pfannkuche K, Liang H, Hannes T, Xi J et al. *Cardiac myocytes derived from murine reprogrammed fibroblasts: intact hormonal regulation, cardiac ion channel expression and development of contractility*. *Cell Physiol Biochem*. 2009. 24(1-2):73-86.
154. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, *Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration*. *Cell*. 2003. 114(6):763–776.
155. Davis DR. *Cardiac stem cells in the post-Anversa era*. *European Heart Journal*. 2019. 40(13):1039-1041. doi:10.1093/eurheartj/ehz098.
156. Richard T. Lee. *The adult cardiac stem cell concept and the process of science*. *Circulation*. 2018. 138(25):2940–2942. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036407.
157. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement*. *Cytotherapy*. 2006. 8:315–317.

158. Natsumeda M, Florea V, Rieger AC, Tompkins BA et al. *A combination of allogeneic stem cells promotes cardiac regeneration*. *J Am Coll Cardiol* 2017. 70(20):2504-15. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.036.
159. Leslie W. Miller. *Trial of embryonic stem cell-derived cardiac progenitor cells*. *JACC*. 2018. 71(4):439-42. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.042.
160. Breckwoldt K, Weinberger F, Eschenhagen T. *Heart Regeneration*. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016. 1863: 1749–1759.
161. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. *Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review*. *Postgrad Med*. 2011. 123(5): 194-204. doi: 10.380/pgm.2011.09.2475.
162. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. *Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D*. *Journal of Health Economics*. 2016. 47: 20-23. doi: 10.1016/j.healeco.2016.01.012.
163. <https://www.eof.gr/web/guest/clinical>.
164. <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>.
165. Hill TP. *Phase 0 clinical trials: towards a more complete ethics critique*. *ecancer*. 2012. 6:248. doi: 10.3332/ecancer.2012.248.
166. <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies#four>.
167. Bethany Spielman. *What is the impact of ethics on clinical trials?* *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016. 9(1):1-3, doi: 10.1586/17512433.2016.1088381.
168. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Stem+cells&cond=Heart+Failure&age_v=&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply.
169. Diedericschen AC, Moller JE, Thayssen P, Videbaek L, Saekmose SG, Barington T, Kassem M. *Changes in left ventricular filling patterns after repeated injection of autologous bone marrow cells in heart failure patients*. *Scand Cardiovasc J*. 2010. 44(3):139-145. doi: 10.3109/14017430903556294.
170. Assmus B, Walter DH, Seeger FH, Leistner DM, Steiner J, Khaled W, Klotsche J, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. *Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELLWAVE randomized clinical trial*. *JAMA*. 2013. 309(15):1622-1631. doi:10.1001/jama.2013.3527.
171. Nasser BA, Ebell W, Dandel M, Kukucka M, Gebker R, Doltra A, Knosalla C, Choi YH, Hetzer R, Stamm C. *Autologous CD133+ bone marrow cells and bypass grafting for*

- regeneration of ischemic myocardium: the Cardio 133 trial.* Eur Heart J. 2014. 35(19):1263-1274. doi:10.1093/eurheartj/ehu007.
- 172.** Stamm C, Kleine HD, Choi YH, Dunkelmann S, Lauffs JA, Lorenzen B, David A, Liebold A, Nienaber C, Zurakowski D, Freund M, Steinhoff G. *Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies.* J Thorac Cardiovasc Surg. 2007. 133(3):717-725. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.08.077.
- 173.** Mathiasen AS, Qayyum AA, Jorgensen E, Helqvist S, Fischer-Nielsen A, Kofoed KE, Haack-Sorensen M, Ekblond A, Kastrup J. *Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial).* Eur Heart J. 2015. 36(27):1744-1753. doi:10.1093/eurheartj/ehvt136.
- 174.** Heldman AW, DiFede DL, Fishman JE, Zambrano JP, Trachtenberg BH, Karantalis V, Mushtag M, Williams AR, Suncion VY, McNiece IK, Ghersin E, Soto V, Lopera G, Miki R et al. *Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial.* JAMA. 2014. 311(1):62-73. doi:10.1001/jama.2013.282909.
- 175.** Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A, Larionov P, Terekhov I, Artyomenko S, Poveshenko O, Kliver E, Shirokova N, Karaskov A, Dib N. *Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study.* J Cardiovasc Transl Res. 2010. 3(2): 160-168. doi:10.1007/s12265-009-9123-8.
- 176.** Bartolucci J, Verdugo FJ, Gonzalez RE, Abarzua E, Goset C, Rojo P, Palma I, Lamich R, Pedreros PA, Valdivia G, Lopez VM, Nazzari C, Alcayaga-Miranda F, Cuenca J, Brobeck MJ, Patel AN, Fingueroa FE, Khoury M. *Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]).* Circ Res. 2017. 121(10): 1192-1204. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310712.
- 177.** Menasche P, Vanneaux V, Hagege A, Bel A, Cholley B, Parouchev A, Cacciapuoti I et al. *Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for*

Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2018. 71(4):429-438. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.047.

- 178.** Butler J, Epstein SE, Greene SJ, Quyyumi AA, Sikora A, Kim RJ, Anderson AS, Wilcox JE, Tankovich NI, Lipinski MJ, Ko YA, Margulies KB, Cole RT, Skopicki HA, Gheorghiade M. *Intravenous Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Nonischemic Cardiomyopathy: Safety and Efficacy Results of a Phase II-A Randomized Trial*. Circ Res. 2017. 120(2):332-340. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309717.
- 179.** Jacob JL, Salis FV, Ruiz MA, Greco OT. *Labeled Stem cells transplantation to the myocardium of a patient with Chagas disease*. Arq Bras Cardiol. 2007. 89(2):e10-11. doi: 10.1590/s0066-782x2007001400014.