

# Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου

ΜΙΧΑΛΗΣ ΚΥΡΙΑΚΙΔΗΣ

Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

*Η πρόοδος που έχει σημειωθεί στις τρεις τελευταίες 10ετίες στη θεραπεία των καρδιακών παθήσεων και ειδικότερα στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου και η συνεπακόλουθη αύξηση της επιβίωσης των καρδιοπαθών, είχε σαν αποτέλεσμα και την αύξηση πληθυσμού των ατόμων με Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ). Στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες η επίπτωση της ΚΑ υπολογίζεται στο 1,5% του πληθυσμού με 0,5% νέων περιπτώσεων κάθε χρόνο. Το 10% περίπου των ασθενών με ΚΑ έχουν σοβαρή νόσο, χαρακτηριζόμενοι ως έχοντες "advanced", "severe", "refractory" και "end-stage" καρδιακή ανεπάρκεια. Ο όρος «καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου» αποδίδει την έννοια της κακής πρόγνωσης των ασθενών αυτών.*

*Οι θεραπευτικές στρατηγικές που εφαρμόζονται στην ΚΑ απαιτούν τη συνεχή εκτίμηση των αποτελεσμάτων τους με κριτήρια καθοριζόμενα με σαφήνεια. Τα κριτήρια αυτά βασίζονται σε αποδείξεις από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, από μελέτες παρακολούθησης ομάδων ασθενών και μαρτύρων ή από μελέτες περιπτώσεως και γνώμες ειδικών.*

## Νοσηλευτική φροντίδα

Η γενικότερη φροντίδα των ασθενών επηρεάζει θετικά την πρόγνωση τους. Ανεξαρτήτως των θεραπευτικών επιλογών, προβλήματα συμπεριφοράς όπως η μερική συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες μειώνουν το μέγιστο των δυνατοτήτων της καθορισθείσας αγωγής. Με την παραδοχή αυτή επιχειρήθηκε μια τυχαίοποιημένη μελέτη της επίδρασης της γενικότερης θεραπευτικής-νοσηλευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με ΚΑ υψηλού κινδύνου, ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών, νοσηλευόμενων σε νοσοκομείο<sup>1</sup>.

Οι παρεμβάσεις που έγιναν είχαν σαν στόχους την εκπαίδευση -με απλό αλλά και περιεκτικό τρόπο- των ασθενών, αλλά και των οικογενειών τους γύρω από την ΚΑ, τον καθορισμό διαιτητικής αγωγής, την προσφορά κοινωνικών υπηρεσιών, τη φροντίδα για ταχεία έξοδο από το νοσοκομείο, την ανασκόπηση της φαρμακευτικής αγωγής και τη συστηματική παρακολούθησή τους μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.

Πρωταρχικοί στόχοι της μελέτης ήταν η επιβίωση των πρώτων 90 ημερών χωρίς επανεισαγωγή στο νοσοκομείο, η ποιότητα της ζωής και το κόστος της θεραπείας.

Ενενήντα ένας από τους 142 ασθενείς της μελέτης δεν χρειάστηκαν εισαγωγή σε νοσοκομείο τις πρώτες 90 ημέρες. Αντίθετα, στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το συνήθη τρόπο, 75 από τους 140 δεν εισήχθησαν στο νοσοκομείο τις πρώτες 90 ημέρες ( $p=0,09$ ). Υπήρξαν 53 επανεισαγωγές στην ομάδα της μελέτης και 94 στην ομάδα ελέγχου ( $p=0,02$ ).

Ο αριθμός των επανεισαγωγών για ΚΑ ήταν μειωμένος κατά 56,2% στην ομάδα μελέτης (54 vs 24,  $p=0,04$ ) και για άλλες αιτίες εκτός της ΚΑ ήταν επίσης μειωμένος κατά 28,5% (40 vs 29), χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική. Στην ομάδα μελέτης, συγκρινόμενοι με 23 ασθενείς (16,4%) της ομάδας ελέγχου ( $p=0,01$ ). Σε υποομάδα 126 ασθενών, η ποιότητα της ζωής κρίθηκε βελτιωμένη σε σχέση με το παρελθόν και σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στις πρώτες 90 ημέρες ( $p=0,001$ ).

Συνεπεία της μείωσης των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο, το ολικό κόστος της θεραπείας ήταν λιγότερο κατά \$460 για κάθε άρρωστο στην ομάδα μελέτης.

Στην Ολλανδία μελετήθηκε η συμβολή των συντονισμένων ιατρονοσηλευτικών παρεμβάσεων, με τη συμμετοχή κλινικού γιατρού και εξειδικευμένης νοσηλεύτριας στην εξέλιξη της ΚΑ. Σε 240 ασθενείς με χρόνια σοβαρή ΚΑ δύο πανεπιστημιακών νοσοκομείων<sup>2</sup> μελετήθηκε η συχνότητα των επανεισαγωγών τους στο νοσοκομείο λόγω επιδείνωσης της υγείας τους, η γενικότερη εξέλιξη της πορείας τους, η ποιότητα της ζωής τους και η συνολική θνητότητα. Στη διάρκεια των 12 μηνών της μελέτης σημειώθηκε - στους ασθενείς που συμμετείχαν- σημαντική μείωση των νέων εισαγωγών στο νοσοκομείο για επιδείνωση της ΚΑ, μειώθηκε η θνητότητά τους από ΚΑ ή από οποιαδήποτε άλλη αιτία, βελτιώθηκε η λειτουργική τους κατάσταση, ενώ παράλληλα μειώθηκε και το συνολικό κόστος της νοσηλείας τους.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι πολυπληθές παρεμβάσεις μιας ιατρικής-νοσηλευτικής ομάδας βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και μειώνουν το κόστος νοσηλείας υπερηλικών ασθενών με ΚΑ.

## Θεραπεία με φάρμακα

Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην επιβίωση των ασθενών με ΚΑ, με αποδείξεις από αποτελέσματα προοπτικών τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, προκύπτει με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE-I), τους β-αδρενεργικούς αποκλειστές (β-b), τη σπιρονολακτόνη και τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.

Η πρώτη τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη, η οποία έδειξε αύξηση της επιβίωσης στη σοβαρή ΚΑ, ήταν η μελέτη CONSENSUS<sup>3</sup>. Σε ετήσια βάση, η θνητότητα των ασθενών με ΚΑ κλινικού σταδίου IV κατά NYHA, ήταν 46% με εναλλαπρήλη και 64% χωρίς εναλλαπρήλη. Στα 10 χρόνια παρακολούθησης, στο σκέλος της εναλλαπρήλης ήταν εν ζωή μόνο 5 ασθενείς ( $p=0,0004$ )<sup>4</sup>.



⇒ Η μελέτη COPERNICUS<sup>5</sup> παρουσίασε τα αποτελέσματα της επιβίωσης ασθενών με χρόνια ΚΑ, κλινικού σταδίου IV κατά NYHA, με τη χορήγηση της β-b καρβεδιλόλης. Η θνητότητα των ασθενών που έλαβαν καρβεδιλόλη ήταν 11%, ενώ εκείνη της ομάδας ελέγχου 19,6%. Σε όλες τις υποομάδες των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με την πιο σοβαρή μορφή ΚΑ, διαπιστώθηκε όφελος από την καρβεδιλόλη.

Η μελέτη RALES<sup>6</sup> εξέτασε τη δράση της σπιρονολακτόνης σε 1.663 ασθενείς με σοβαρή ΚΑ και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) <35%. Οι ασθενείς αυτοί ελάμβαναν ήδη ACE-I, διουρητικά της αγκύλης και οι περισσότεροι εξ' αυτών δακτυλίτιδα. Στη μελέτη χορηγήθηκαν 25mg σπιρονολακτόνης ή placebo. Μετά από 24 μήνες παρακολούθησης διαπιστώθηκε 35% θνητότητα στην ομάδα της σπιρονολακτόνης και 46% στην ομάδα ελέγχου (p=0,001).

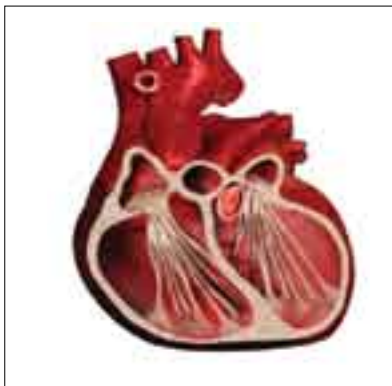
Στη μελέτη V-HeFT<sup>7</sup>, ο αναστολέας των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II βαλσαρτάνη μείωσε το συνδυασμένο στόχο της μελέτης θνητότητα και νοσηρότητα και βελτίωσε τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία των ασθενών με ΚΑ. Όμως, παρατηρήθηκε αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα σε υποομάδα ασθενών που έλαβαν βαλσαρτάνη μαζί με ACE-I και β-b, γεγονός που δημιουργεί υποψίες για την ασφάλεια αυτού του συνδυασμού των φαρμάκων.

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες ομάδες φαρμάκων, για τα διουρητικά δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες προοπτικές κλινικές μελέτες ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους στη σύγχρονη θεραπεία της ΚΑ. Στις περιπτώσεις της σοβαρής μη αντιρροπούμενης ΚΑ (κατηγορία IV κατά NYHA), συνιστάται η επιθετικότερη χρησιμοποίηση των διουρητικών της αγκύλης, μόνων ή σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά. Θα χρειαστεί να χρησιμοποιηθούν αρκετά μεγάλες δόσεις διουρητικών της αγκύλης για να γίνει υπέρβαση του ουδού συγκεντρώσεως του φαρμάκου στον αυλό των νεφρικών σωληναρίων, ώστε να αρχίσει και να διατηρηθεί η νατριούρηση. Όπως και στη νεφρική ανεπάρκεια, η υπέρβαση του ουδού μπορεί να επιτευχθεί με διαδοχικό διπλασιασμό της ενδοφλέβιας δόσεως μέχρι να επιτευχθεί επαρκής νατριουρητική ανταπόκριση. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση της ίδιας δόσης διατηρεί τη νατριούρηση, λόγω συνεχούς παρουσίας υψηλών επιπέδων φαρμάκου μέσα στον αυλό των σωληναρίων. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται και ο κίνδυνος της ταχείας ελάττωσης του ενδοαγγειακού όγκου και της υπότασης, όπως επίσης και ο κίνδυνος της ωτοτοξικότητας από τη μεγάλη ενδοφλέβια δόση των διουρητικών της αγκύλης.

Οι καρδιακές γλυκοσίδες έχουν δυναμική αξία για την πλειονότητα των ασθενών με συμπτώματα και σημεία συστολικής ΚΑ. Τα φάρμακα αυτά είναι χρήσιμα σε κοιλιακή μαρμαρυγή ή κοιλιακό πτερυγισμό και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Αντιγνώμιες υπήρξαν για τη χρησιμότητά τους σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, αλλά την τελευταία 10ετία αποτελέσματα ελεγχόμενων προοπτικών κλινικών μελετών<sup>8</sup> υποστηρίζουν τη χρήση της διγοξίνης σε ασθενείς με ΚΑ από προεξάρχουσα συστολική δυσλειτουργία.

Για τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα συμπαθομιμητικά φάρμακα δοβουταμίνη και δοπαμίνη, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες προοπτικές κλινικές μελέτες. Η ενδοφλέβια χορήγηση δοβουταμίνης σε ασθενείς με σοβαρή ΚΑ διάρκειας μέχρι μερικών ημερών είναι συνήθως καλά ανεκτή. Η ύπαρξη φαρμακολογικής ανοχής περιορίζει γενικά τη μακροχρόνια χρήση της. Η εξωνοσοκομειακή θεραπεία σε συνεχή χορήγηση με τη βοήθεια της φορητής αντλίας

εγχύσεως μέσω καθετήρα κεντρικής φλέβας, έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΚΑ και συμπτώματα ανθεκτικά σε άλλα φάρμακα<sup>9</sup>, χωρίς όμως ευρεία κλινική αποδοχή. Η διαλείπουσα χορήγηση της σε συνθήκες αιμοδυναμικής παρακολούθησης, ενδέχεται να είναι επωφελής για επιλεγμένους ασθενείς. Η δοπαμίνη δεν συγκαταλέγεται πλέον στα φάρμακα πρώτης γραμμής για την μη αντιρροπούμενη ΚΑ, επειδή το φαρμακοδυναμικό φάσμα της δραστηριότητας της δοβουταμίνης είναι ανώτερο. Υπάρχει επίσης αυξημένη διχογνωμία ως προς το εάν η δοπαμίνη σε χαμηλές δόσεις («νεφρικά όρια») βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία και τη διούρηση σε ασθενείς με ΚΑ και μείωση της καρδιακής παροχής<sup>10</sup>. Μελέτες με άλλα φάρμακα με θετική ινότροπη δράση, όπως vesnarinone<sup>11</sup>, xamoterol<sup>12</sup>, ibopamine<sup>13</sup> και milrinone<sup>14</sup> ή με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα όπως το eroprosten<sup>15</sup>, δεν έχουν δείξει κάποια ωφέλεια στην επιβίωση, αντίθετα έχουν αυξήσει τη θνητότητα των ασθενών με σοβαρή ΚΑ. Αιφνίδιοι θάνατοι σημειώνονται στο 1/3 μέχρι και στο 1/2 όλων των θανάτων, στους ασθενείς με ΚΑ. Από όλα τα αντιαρρυθμικά φάρμακα η αμιωδαρόνη<sup>16</sup> και οι β-b<sup>17</sup> είναι τα μόνα που δεν έχουν δείξει ότι αυξάνουν τη θνητότητα των ασθενών με ΚΑ.



## Μη φαρμακευτικά μέσα στη θεραπεία της ΚΑ του τελικού σταδίου

### Καρδιακός συγχρονισμός

Η χρήση εμφυτεύσιμων βηματοδοτών που μπορούν να συγχρονίσουν την κοιλιακή συστολή φαίνεται από αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ότι μπορεί να συνεισφέρει, μαζί με τη φαρμακευτική θεραπεία, στην αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή ΚΑ<sup>18,19</sup>.

Το 1/3 περίπου των ασθενών αυτών έχουν ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις μεγάλης καθυστέρησης της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας, η οποία μπορεί να επιδεινώνει την ήδη κακή συστολική λειτουργία των κοιλιών.

### Εμφυτεύσιμοι απινιδωτές

Η αμιωδαρόνη και οι β-b παρότι μείωσαν τη συχνότητα του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, δεν έλυσαν το πρόβλημα του αιφνίδιου αρρυθμιολογικού θανάτου στους ασθενείς με ΚΑ. Ο εμφυτεύσιμος απινιδωτής (ICD) είναι ένα σημαντικό θεραπευτικό εργαλείο στην πρόληψη αιφνίδιου αρρυθμιολογικού θανάτου, όπως αποδείχθηκε από τυχαιοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες<sup>20,21</sup>.

### Αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Η μελέτη STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) είναι η πρώτη κλινική τυχαιοποιημένη μελέτη, που ήδη ξεκίνησε για να απαντήσει στο ερώτημα εάν η υψηλού κινδύνου εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης για θεραπεία ασθενών με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ και ΚΕΑΚ <35%, βίωσιμο μυοκάρδιο και κατάλληλα αγγεία για εγχείρηση, μπορεί να προταθεί σαν θεραπεία εκλογής. Η μελέτη αυτή θα συμπεριλάβει 2.800 ασθενείς και θα προσπαθήσει να απαντήσει σε 2 κύρια ερωτήματα:

1. Παρέχει η χειρουργική θεραπεία επιπλέον πλεονεκτήματα της φαρμακευτικής στη μακροχρόνια επιβίωση, τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών;

2. Ο συνδυασμός της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με την αποκατάσταση του μεγέθους και του σχήματος της ΑΚ βελτιώνει την πρόγνωση συγκριτικά με μόνη την αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή μόνη τη φαρμακευτική θεραπεία;





### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΤΟΧΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Παράγοντας κινδύνου	Επίπτωση	Θεραπευτικός στόχος	Ισχύς δεδομένου
Υπέρταση	Μη παρουσία διαβήτη ή νεφρικής νόσου	<140/90mmHg	A
	Διαβήτης	<130/80mmHg	A
	Νεφρική ανεπάρκεια >1g/ημέρα πρωτεϊνουρία	125/75	A
	Νεφρική ανεπάρκεια ≤1g/ημέρα πρωτεϊνουρία	130/85	A
Διαβήτης	Βλέπε American Diabetes Association (ADA) Guideline		
Υπερλιπιδαιμία	Βλέπε National Cholesterol Education Program (NCEP) Guideline		
Ελλιπής φυσική δραστηριότητα	Όλοι	Αεροβική άσκηση 20-30 λεπτά 3-5 φορές εβδομαδιαίως	B
Παχυσαρκία	Όλοι με BMI>30	Ελάττωση βάρους BMI<30	Γ
Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ	Άνδρες	Όριο προσλαμβανόμενου αλκοόλ 1-2 ισοδύναμα ποτού την ημέρα	Γ
	Γυναίκες	1 ισοδύναμο ποτού την ημέρα	
	Άτομα με προδιάθεση κατάχρησης αλκοόλ ή με αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια	Αποχή	
Κάπνισμα	Όλοι	Διακοπή	A
Na <sup>+</sup> διατροφής	Όλοι	Το μέγιστο 2-3g Na <sup>+</sup> την ημέρα	B
	Όλοι	Διατροφή πλούσια σε K <sup>+</sup> /ασβέστιο	B

A: Δεδομένα επιβεβαιωμένα στη βιβλιογραφία, B: Ισχυρές ενδείξεις στη βιβλιογραφία, Γ: Ασθενείς ενδείξεις στη βιβλιογραφία

#### Βαλβιδοπλαστική μιτροειδούς και αναδιαμόρφωση αριστερής κοιλίας

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες προοπτικές κλινικές μελέτες για το είδος αυτό της θεραπείας της ΚΑ σε ασθενείς τελικού σταδίου. Μελέτες, όμως, μικρών ομάδων ασθενών σε εξειδικευμένα καρδιοχειρουργικά κέντρα παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα στη θνητότητα και νοσηρότητα των ασθενών αυτών<sup>22,23</sup>.

#### Μηχανική υποστήριξη της Αριστερής Κοιλίας

Η μηχανική υποστήριξη της καρδιάς με τις ήδη υπάρχουσες συσκευές, όπως παρουσιάζονται σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες ή μη, μπορεί τελικά να γίνει η γέφυρα για την ανάρρωση, με τελική αφαίρεση της συσκευής, χωρίς την ανάγκη για μεταμόσχευση. Μικρότερου μεγέθους, λιγότερο ακριβές και λιγότερο ενοχλητικές αντλίες αίματος κατασκευάζονται αυτή τη στιγμή και ορισμένες από αυτές δοκιμάζονται σε κλινικό επίπεδο<sup>24-26</sup>.

#### Μεταμόσχευση καρδιάς

Δεν υπήρξαν ποτέ ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να αφορούν στις μεταμοσχεύσεις καρδιάς και υπάρχουν συνεχώς ενισχυόμενες σκέψεις ότι ο ρόλος των μεταμοσχεύσεων χρειάζεται να αναθεωρηθεί.

Λαμβάνοντας υπόψη τις νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη σοβαρή ΚΑ, μερικοί από τους ασθενείς οι οποίοι θεωρούνταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση, μπορεί σήμερα να θεωρηθούν «πολύ καλά», όπως ασθενείς με ΚΕΑΚ<20%, αλληλά με μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου 14-18ml/kg/min, ασθενείς με ιστορικό ΝΥΗΑ class III-IV μόνο και ασθενείς στους οποίους δεν έχουν χορηγηθεί κατάλληλα ACE-I, β-b και σπιρονολακτόνη. Η τοποθέτηση του ονόματος του ασθενή στην εθνική λίστα μεταμοσχεύσεων θα του προσφέρει ψυχολογικά οφέλη για να συνεχίσει την έντονη θεραπεία της ΚΑ, η οποία ενδεχομένως θα διατηρηθεί για πολύ μακρό χρόνο<sup>27</sup>.

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΙΣΟΔΥΝΑΜΑ Na<sup>+</sup>

Αλάτι	Χλωριούχο Νάτριο	Na <sup>+</sup>
1/4 κουταλιού σούπας	1.550mg	600mg
1/2 κουταλιού σούπας	3.100mg	1.200mg
3/4 κουταλιού σούπας	4.650mg	1.800mg
1 κουτάλι σούπας	6.100mg	2.400mg

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΙΣΟΔΥΝΑΜΑ ΑΛΚΟΟΛ

1 ποτό	12-14g αλκοόλ	1.5 oz. 80-proof spirits
		12 oz. μπύρα
		5 oz. κρασί

#### Μεταμόσχευση κυττάρων

Οι φαρμακολογικές και οι μηχανικές παρεμβάσεις στην ΚΑ, παρά το γεγονός ότι είναι ικανές να μειώσουν ουσιαστικά τη θνητότητα και τη νοσηρότητα, δεν μπορούν να σταματήσουν την αμείλικτη εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και την κατάληξή της σε βαριά ΚΑ.

Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί σε πειραματικές μελέτες, ότι η τοποθέτηση αρχέγονων κυττάρων στο μυοκάρδιο επιμύων, σε περιοχές νεκρώσεων ή ισχαιμίας, βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία<sup>28</sup>. Διαπιστώθηκε επίσης, ότι η χορήγηση αυξητικού παράγοντα των κοκκιοκυττάρων (G-CSF), που έχει σαν αποτέλεσμα την κινητοποίηση αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών στο περιφερικό αίμα, μείωσε τη θνητότητα και βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία στα πειραματόζωα αυτά<sup>29</sup>.

Μετανάστευση αρχέγονων κυττάρων στον καρδιακό μυ αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Quaini και συν<sup>30</sup>, σε άνδρα ο



⇒ ο οποίος είχε μεταμοσχευθεί με καρδιά από δότη γυναίκα. Στο μυοκάρδιο αυτό διαπιστώθηκαν αρχέγονα κύτταρα με Υ-χρωμοσώματα και δείκτες εκφράζοντας ανάπτυξη μυοκυττάρων, ενδοθηλιακών κυττάρων και λείων μυϊκών κυττάρων από τα παραπάνω αρχέγονα κύτταρα. Επιπλέον και σε επιβεβαίωση της παραπάνω παρατήρησης, έχουν διαπιστωθεί σε γυναίκες με μεταμόσχευση μυελού των οστών από δότες άνδρες μυοκαρδιακά κύτταρα προερχόμενα από αρχέγονα κύτταρα με Υ-χρωμοσώματα. Είναι γνωστή η δυνατότητα της θεραπευτικής αγγειογένεσης σε ασθενείς με χρόνια ισχαιμία των κάτω άκρων, με τοπική εμφύτευση αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών<sup>31</sup>. Ενθαρρυντικές φαίνεται να είναι και οι πρώτες ενδείξεις από την ενδοστεφανιαία χορήγηση<sup>32,33</sup> ή την ενδοκαρδιακή τοποθέτηση<sup>34,35</sup> αρχέγονων κυττάρων προερχόμενων είτε από το μυελό των οστών, είτε από το περιφερικό αίμα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ασθενείς μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Οι Perin EC και συνεργάτες<sup>36</sup> σε μελέτη τους σε ασθενείς με ΚΑ ισχαιμικής αιτιολογίας τελικού σταδίου τοποθέτησαν εντός του μυοκαρδίου αυτόλογα μονοκύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών (autologous bone marrow-derived mononuclear cells – ABMMNCs). Στη μελέτη τους συμπεριέλαβαν 21 ασθενείς, όπου οι 14 εξ' αυτών έλαβαν τη θεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι 7 χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου. Στους πρώτους 2 μήνες παρακολούθησης, ποιοτικές σπινθηρογραφικές μελέτες παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση των αναστρέψιμων ισχαιμικών περιοχών του μυοκαρδίου ( $p=0,02$ ). Στους 4 μήνες, το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας βελτιώθηκε και μεταβλήθηκε από το 20% στο 29% ( $p=0,003$ ), ο τελοσυστολικός όγκος μειώθηκε ( $p=0,03$ ) και στην ηλεκτρομηχανική χαρτογράφηση της αριστερής κοιλίας παρουσιάστηκε σημαντική βελτίωση της συσταλτικής ικανότητας των συσταλτών τμημάτων της ( $p<0,0005$ ). Το πλεόν σημαντικό εύρημα ήταν η διατήρηση των θετικών ευρημάτων των 2 και 4 μηνών, στους 6 και 12 μήνες της μελέτης. Τέλος, βελτιώθηκε σημαντικά και η ικανότητα για άσκηση των αρρώστων που υποβλήθηκαν στην παραπάνω θεραπεία. Πέρα, όμως, από τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα με τη χορήγηση του G-CSF και την κινητοποίηση των αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών στο περιφερικό αίμα, οι Kang και συν<sup>37</sup> παρατήρησαν αύξηση της συχνότητας επαναστενώσεων εντός των stents. Πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό μπορεί να δοθεί με την υπόθεση της αυξημένης αγγειογένεσης στην αθηρωματική πλάκα και τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων εντός αυτής. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται έμμεσα και από άλλες αναφορές, όπου η μεταμόσχευση μυελού των οστών ακολουθείται από αύξηση της συχνότητας του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού εμφράγματος<sup>38</sup>. Η αναγέννηση του μυοκαρδίου με τοποθέτηση αρχέγονων κυττάρων εντός αυτού, έχει δυναμικά τεράστια σημασία για εκατομμύρια αρρώστους με ΚΑ τελικού σταδίου που δεν έχουν άλλες θεραπευτικές διεξόδους. Η εφαρμογή της όμως, ακόμη και πριν την έναρξη μεγάλων κλινικών μελετών, απαιτεί την επιβεβαίωση των αρχικών θετικών αποτελεσμάτων.

## Βιβλιογραφία

- Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patient with congestive heart failure. *New Engl J Med* 1995; 333:1190-1195.
- Bruggink-André de la Porte PWF, Lok DJA, van Wijngaarden J, et al. Added value of a physician-and-nurse-directed heart failure clinic: results from the Deventer-Alkmaar heart failure study. *Heart* 2007; 93:819-825.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *New Engl J Med* 1987; 316:1429-1435.
- Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated

- with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20:136-139.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001; 344:1651-1658.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *New Engl J Med* 1999; 341:709-717.
- Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001; 345:1667-1675.
- Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *New Engl J Med* 1993; 329:331.
- Miller LW. Outpatient dobutamine for refractory congestive heart failure: Advantages, techniques and results. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:482.
- Thompson BT, Cockrill BA. Renal-dose dopamine: A siren song? *Lancet* 1994; 344:7.
- Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *New Engl J Med* 1998; 339:1810-1816.
- The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336:1-6.
- Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet* 1997; 349:971-977.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *New Engl J Med* 1991; 325:1468-1475.
- Calif RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134:44-54.
- Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. GESICA. *Lancet* 1994; 344:493-498.
- Teerlink JR, Massie BM. The role of beta-blockers in preventing sudden death in heart failure. *J Card Fail* 2000; 6 (suppl 1):25-33.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *New Engl J Med* 2001; 344:873-880.
- Packer M, Abraham W, for the MIRACLE Trial. Effect of Cardiac resynchronization on a composite clinical status endpoint in patients with chronic heart failure: Results of the MIRACLE trial (abstract). *J Card Fail* 2001; 17(suppl 2):53.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *New Engl J Med* 1996; 335:1993-1940.
- AVID Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *New Engl J Med* 1997; 337:1576-1583.
- Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:381-386.
- Athanasuleas CL, Stanley AW Jr, Buckberg GD, et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1199-1209.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al for the REMATCH Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *New Engl J Med* 2001; 345:1435-1443.
- Helman DN, Maybaum SW, Morales DL, et al. Recurrent remodeling after ventricular assistance: is long-term myocardial recovery attainable? *Am Thorac Surg* 2000; 70:1255-1258.
- Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, et al. First clinical experience with the DeBakey VAD continuous – oxial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation* 2000; 101:356-359.
- Deng MC, Smits JAM, Packer M. Selecting patients for heart transplantation: which patients are too well for transplant? *Curr Opin Cardiol* 2002 (in press).
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410:701-5.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10344-49.
- Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Bone marrow – derived cardiomyocytes are present in adult human heart: a study of gender – mismatched bone marrow transplantation patients. *Circulation* 2003; 124:7-9.
- Tateishi-Yuyama E, Matsuura H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:427-35.
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106:1913-18.
- Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106:3009-17.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361:45-46.
- Tse HF, Kwong YL, Chan JKF, et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361:47-49.
- Perin EC, Dohmann HF, Borojek R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischaemic heart failure. *Circulation* 2003; 107:2294-2302.
- Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilized with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004; 363:751-56.
- Fukumoto Y, Miyamoto T, Okamura T, et al. Angina pectoris occurring during granulocyte colony-stimulating factor-combined preparatory regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with acute myelogenous leukaemia. *Br J Haem* 1997; 97:666-68.