

Άρθρο Ανασκόπησης

Σύγχρονες Επιλογές στη Χειρουργική Αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας

ΚΥΡΙΑΚΟΣ Η. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Κ. ΣΠΑΝΟΣ

Καρδιοχειρουργική κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Λέξεις ευρετηρίου:
Στεφανιαία, πλαστική μιτροειδούς, επαναδιαμόρφωση αριστερής κοιλίας, μεταμόσχευση, υποστήριξη κυκλοφορικού.

Στην ολοένα αυξανόμενη ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια η καρδιοχειρουργική μπορεί να προσφέρει σήμερα πολύτιμες υπηρεσίες. Οι κυριότερες επιλογές κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι: η μεταμόσχευση καρδιάς, οι συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας, η τεχνητή καρδιά, και διάφορες χειρουργικές τεχνικές που βελτιώνουν τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Ποικίλες συσκευές βρίσκονται στο στάδιο της έρευνας ή κλινικών δοκιμών. Τα αποτελέσματα της εφαρμογής των παραπάνω τεχνικών είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά και αποτελούν μια εναλλακτική λύση όταν η συντηρητική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας δεν αποδίδει.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 13 Ιανουαρίου 2006
 Ημερ. αποδοχής:
 7 Μαΐου 2006

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Κυριάκος Αναστασιάδης

Καρδιοχειρουργός,
 Αργονατών 41,
 551 31, Καλαμαριά
 Θεσσαλονίκη
 e-mail:
anastasiadisk@hotmail.com

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια σύγχρονη επιδημία με ολοένα αυξανόμενη επίπτωση στον πληθυσμό. Σύμφωνα με σύγχρονα επιδημιολογικά στοιχεία 0,4-2% του ευρωπαϊκού πληθυσμού πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ γενικά σε ηλικίες άνω των 65 ετών η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας φτάνει ως το 10% του πληθυσμού. Όσον αφορά στην πρόγνωση, παρά τη μεγάλη πρόοδο που συντελέστηκε τα τελευταία χρόνια στην φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, η θνητότητα από τη νόσο παραμένει υψηλή: περίπου 50% σε 4 χρόνια, ενώ στα τελικά στάδια της νόσου φτάνει το 50% σε 1 έτος.^{1,2}

Οι σύγχρονες φαρμακευτικές επιλογές κατά τη συντηρητική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας μείωσαν τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, βελτίωσαν την επιβίωση αλλά και εμμέσως την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Παρ' όλα αυτά, στο τελικό στάδιο της νόσου, όπου η πρόγνωση είναι φτωχή και η συμπτωματολογία των ασθενών είναι εμμένουσα, παρά τη φαρμακευτική αγωγή, η συνεισφορά

της καρδιολογίας είναι περιορισμένη. Στους ασθενείς αυτούς και γενικότερα στην ολοένα αυξανόμενη ομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια η καρδιοχειρουργική μπορεί να προσφέρει στις μέρες μας πολύτιμες υπηρεσίες.

Στεφανιαία χειρουργική

Περίπου το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγούνται στη μεταμόσχευση καρδιάς πάσχουν από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Η βλάβη δηλαδή στον καρδιακό μυ προκαλείται από τη στεφανιαία νόσο. Έχει βρεθεί ότι περισσότεροι από 50% έως σχεδόν 90% των ασθενών με κλάσμα εξώθησης κάτω του 30% έχουν κάποιο ποσοστό βιώσιμου μυοκαρδίου.^{3,4,5} Η επιτυχημένη στεφανιαία επαναιμάτωση των ασθενών αυτών, και ιδιαίτερα η χειρουργική σε πάλλουσα καρδιά, μόνη της ή σε συνδυασμό και με άλλες χειρουργικές παρεμβάσεις, μπορεί να αποδώσει πολύ καλά αποτελέσματα και να βελτιώσει τόσο την πρόγνωση όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.^{6,7,8} Η επιβίωση ασθενών με καρδιακή

ανεπάρκεια που έχουν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ανέρχεται σε 57-75% στα 5-7 χρόνια.^{9,10,11,12} Παρόμοια αποτελέσματα προσφέρει η μεταμόσχευση καρδιάς. Απαιτείται, βέβαια, μία προσεκτική προεγχειρητική μελέτη των ασθενών με στόχο την ανίχνευση του βιώσιμου - λαθροβιούντος μυοκαρδίου που θα μπορέσει με την επαναιμάτωση να αναλάβει. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπ' όψη ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλή εγχειρητική θνητότητα (2-11%)^{9,10,11,12} και το ζητούμενο: ο λόγος «εγχειρητικός κίνδυνος / όφελος» πρέπει να είναι θετικός.⁵ Για το σκοπό αυτό απαιτείται προεγχειρητικώς η εφαρμογή και μελέτη κλασικών διαγνωστικών μεθόδων για την περίπτωση αυτή (όπως το σπινθηρογράφημα με θάλιο) και σύγχρονων (όπως η φαρμακευτική υπερηχογραφική δοκιμασία κόπωσης, το PET και η μαγνητική τομογραφία με ραδιοϊσότοπα).^{13,14,15} Γενικά, θεωρείται ότι η ανίχνευση λιγότερου από 20% βιώσιμου μυοκαρδίου με τις παραπάνω τεχνικές αποτελεί αντένδειξη χειρουργικής παρέμβασης.¹⁶

Η μελέτη STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), που βρίσκεται σε εξέλιξη, αναμένεται να δώσει απαντήσεις σχετικά με τις μεθόδους αντιμετώπισης της ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας. Σ' αυτήν συγκρίνεται η φαρμακευτική θεραπεία, η στεφανιαία επαναγγείωση και η χειρουργική επαναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας.¹⁷ Πάντως, άτομα με μεγάλες μετεμφραγματικές ουλές στο μυοκάρδιο, με μακρό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, με ιδιαίτερα κακή αιμοδυναμική κατάσταση ($CI < 2,0 L/min.m^2$, $LVEDP > 24 mmHg$) και χωρίς καλά αγγεία στόχους για παράκαμψη, πρέπει να θεωρούνται ως ασθενείς υψηλού εγχειρητικού κινδύνου και φτωχού εγχειρητικού αποτελέσματος.¹⁸ Τέλος, όσον αφορά στην εφαρμογή των Lasers στη στεφανιαία χειρουργική (Transmyocardial laser revascularization – TMLR), (γνωστοποιήθηκε πρόσφατα η έγκριση της χρήσης τους από την Food and Drug Administration των ΗΠΑ), είναι πρόωρο να εκφραστεί γνώμη, δεδομένου ότι η μέθοδος αυτή δεν έχει ακόμη ευρέως χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Γενικά και παρά το ότι αρχικά η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρήθηκε αντένδειξη για την εφαρμογή της μεθόδου, υπάρχουν στη βιβλιογραφία μερικές εργασίες σε τέτοιους ασθενείς, με όφελος μόνο στη συμπτωματολογία τους και όχι στη λειτουργικότητα της καρδιάς.¹⁹ Όμως, ακόμη και αυτή η βελτίωση των συμπτωμάτων από τη χρήση των Lasers θεωρείται από μερικούς ερευνητές ότι είναι μικρής διάρκειας.²⁰

Επιδιόρθωση - πλαστική αποκατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας

Ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας σοβαρού βαθμού συνυπάρχει σε μεγάλο αριθμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και έχει βρεθεί ότι η παρουσία της σε έναν τέτοιο ασθενή μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης (6-24 μήνες).²¹ Στις περιπτώσεις αυτές δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος υπερφόρτωσης της αριστερής κοιλίας και διάτασης της, με αποτέλεσμα αυξημένη τάση στο τοίχωμα της και αύξηση της διάτασης του μιτροειδικού δακτυλίου. Με τον τρόπο αυτό επιβαρύνεται τόσο η ανεπάρκεια της μιτροειδούς όσο και η καρδιακή λειτουργία. Συνήθως, οι ασθενείς αυτοί θεραπεύονταν με διουρητικά, φάρμακα που ελαττώνουν το μεταφορτίο και σε μερικές περιπτώσεις με αντικατάσταση της βαλβίδας. Όλες όμως αυτές οι πρακτικές έχουν φτωχά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Η τεχνική της επιδιόρθωσης - πλαστικής αποκατάστασης- της μιτροειδούς βαλβίδας έχει ως αποτέλεσμα την αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας, η οποία με τον τρόπο αυτό λειτουργεί με μικρότερο τελοδιαστολικό όγκο αίματος. Η εγχειρητική θνητότητα από την εφαρμογή της τεχνικής αυτής στις διάφορες δημοσιευμένες μελέτες κρίνεται αποδεκτή και κυμαίνεται από 5% ως 10%.²² Όσον αφορά στην πρόγνωση των ασθενών αυτών, η ετήσια, διετής και πενταετής επιβίωση κυμαίνεται σε 82-89%, 71-86% και 52-67% αντίστοιχα, ενώ η βελτίωση της συμπτωματολογίας είναι κατά μέσο όρο 1-1,5 κλάσεις κατά NYHA.^{23,24,25} Το λειτουργικό αποτέλεσμα της διακοπής του φαύλου κύκλου που αναφέρθηκε παραπάνω είναι η ελάττωση του τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας και η βελτίωση του κλάσματος εξώθησης και συνεπώς της καρδιακής παροχής.^{23,24,25,26} Βέβαια, ουσιαστικής σημασίας για το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα είναι και στην περίπτωση αυτή η προσεκτική προεγχειρητική μελέτη των ασθενών αυτών και η επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων για την προτεινόμενη χειρουργική τεχνική.

Χειρουργική επαναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας

Η καρδιακή ανεπάρκεια με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα μεγάλη διάταση και αυξημένη τοιχωματική τάση στο μυοκάρδιο. Το γεγονός αυτό έχει ως τελικό αποτέλεσμα την περαιτέρω δυσλειτουργία της κοιλίας, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο.^{27,28} Η καρδιοχειρουργική στις μέρες μας μπορεί να παρέμ-

βει σ' αυτόν τον φαύλο κύκλο και να επαναδιαμορφώσει την αριστερή κοιλία. Αυτό γίνεται με την επαναφορά του ελλειπτικού σχήματος της κοιλίας και την επίτευξη φυσιολογικού μεγέθους της, οπότε καταργείται ο φαύλος κύκλος που συνεχίζει την επιβάρυνση της λειτουργίας του καρδιακού μυός.²⁹ Τεχνικές όπως η εξωτερίκευση του ανευρυσματικού και ακινητικού τμήματος της αριστερής κοιλίας (επέμβαση Dog) έχουν αυτόν τον στόχο,^{30,31} και βελτιώνουν ως 80% τα συμπτώματα των ασθενών και ως 80% την επιβίωση τους, ενώ η εγχειρητική θνητότητα δεν είναι απαγορευτική (περίπου 12%).³² Μάλιστα, μετεγχειρητικώς παρατηρείται βελτίωση και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους του ασθενούς, όπως στο κλάσμα εξώθησης, στον δείκτη τελοσυστολικού και τελοδιαστολικού όγκου, κ.ά.³³ Ιδιαίτερα σε ισχαιμικής αιτιολογίας μυοκαρδιοπάθεια, ο συνδυασμός της τεχνικής αυτής με τη στεφανιαία επαναγγείωση φαίνεται ότι έχει ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, στην πολυκεντρική μελέτη SAVER (Surgical Anterior Ventricular Restoration) η τριετής επιβίωση των ασθενών ήταν 89,4%, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας βελτιώθηκε κατά μέσο όρο από 29,7% σε 40% και στο 88,7% των ασθενών δεν έγιναν επανεισαγωγές στο νοσοκομείο.³⁴

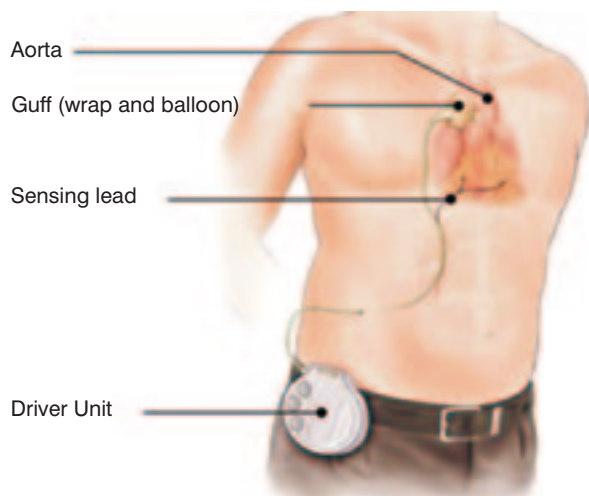
Μια περισσότερη επεμβατική μέθοδος επαναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας είναι η μερική εκτομή τμήματος της αριστερής κοιλίας (partial left ventriculectomy – PLV) ή τεχνική Batista, η οποία εφαρμόστηκε σε αρκετά κέντρα, διεθνώς, την προηγούμενη δεκαετία. Παρά το ότι η ιδέα της επαναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας φαίνεται ότι βρίσκει την απόλυτη εφαρμογή της στη μέθοδο αυτή, το γεγονός της εκτομής όχι μόνο ουλώδους αλλά συγχρόνως και υγιούς – λειτουργικού μυοκαρδίου, κατέστησε τη μέθοδο αναξιόπιστη³⁵ και μη προβλέψιμη ως προς τα αποτελέσματα της. Σε τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη της Cleveland Clinic τα αισιόδοξα συμπεράσματα της αναδρομικής μελέτης του εμπνευστή της R. Batista αμφισβητήθηκαν.³⁶ Έτσι, στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε χαμηλή εγχειρητική θνητότητα (3,5%), ικανοποιητική επιβίωση τον πρώτο χρόνο (82%), όπως επίσης και βελτίωση της NYHA κλάσης των ασθενών, της κατανάλωσης οξυγόνου και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Δυστυχώς όμως, τα αποτελέσματα αυτά συνοδεύτηκαν από αποτυχία στο 39% των ασθενών (θάνατοι, μεταμόσχευση, συσκευές υποβοήθησης καρδιάς).³⁷ Μάλιστα, βρέθηκε ότι τα πρώιμα καλά μετεγχειρητικά αποτελέσματα των ασθενών που είχαν υποβληθεί στην εγχείρηση αυτή, ενώ ίσχυαν σε συνθήκες ηρε-

μίας του ασθενούς δε διατηρούνταν κατά την άσκηση, οπότε επισυμβαίνει ελάττωση του MVO_2 και αύξηση της πνευμονικής πίεσης και της πίεσης ενσφύωσης της αριστερής κοιλίας.³⁸

Χειρουργικές τεχνικές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας

Οι χειρουργικές τεχνικές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας περιλαμβάνουν είτε την εξωτερική ενίσχυση της με ειδικά προετοιμασμένο γραμμωτό μυ (καρδιομυοπλαστική) είτε την χρήση μυός, ώστε να συμπιέζεται η αορτή και να δημιουργείται ένα είδος εξωαυλικού αορτικού ασκού (αορτομυοπλαστική). Πρόκειται για τεχνικές που γνώρισαν κάποια δημοτικότητα, την οποία είτε την έχουν χάσει είτε έχουν πλήρως εγκαταλειφθεί σε αρκετά χειρουργικά κέντρα. Χρησιμοποιούσαν τον πλατύ ραχιαίο μυ, κατάλληλα επεξεργασμένο, ώστε να μετατρέπεται από σκελετικός σε λείο και με τη χρήση βηματοδότη να συσπάται ακολουθώντας την καρδιακή λειτουργία.^{39,40} Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή τους ήταν μεν ικανοποιητικά, πλην όμως πρόσκαιρα. Συγκεκριμένα, ως προς την καρδιομυοπλαστική, σε μία σειρά ασθενών του εμπνευστή της A. Carpentier το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας από 16% κατά μέσο όρο μεταβλήθηκε σε (ηρεμία/άσκηση): 25%/28% σε 1 έτος, 26%/30% σε 2 έτη και 23%/28% σε 3 έτη, ενώ σε μέσο όρο παρακολούθησης 21 μηνών, η θνητότητα ήταν 20% και μεταμόσχευση απαιτήθηκε σε 6% των ασθενών.⁴¹ Μάλιστα, ακόμη και αυτά τα μέτρια αποτελέσματα της τεχνικής δεν επιβεβαιώθηκαν από πολλές άλλες σειρές ασθενών. Παρ' όλα αυτά η καρδιομυοπλαστική εφαρμόζεται ακόμη σε μερικά χειρουργικά κέντρα και μερικές τυχαίοποιημένες μελέτες ευρίσκονται σε εξέλιξη.⁴²

Παρόμοια καλά πρόσκαιρα αποτελέσματα είχε σε μερικές σειρές ασθενών η αορτομυοπλαστική.^{43,44} σε 6 μήνες αυτά είναι ικανοποιητικά σε πολλές παραμέτρους του ασθενούς (αιμοδυναμικές και μη),⁴⁵ ενώ σε 12 μήνες η βελτίωση από την εγχείρηση περιορίζεται στις επανεισαγωγές σε νοσοκομείο, στη NYHA κλάση, στη δοκιμασία βαδίσματος 6 min και στην κατανάλωση οξυγόνου.⁴⁶ Η ιδέα της αορτομυοπλαστικής, αν και όχι δημοφιλής, επανήρθε στο προσκήνιο με τη συνδρομή της τεχνολογίας, περιορίζοντας έτσι κατά πολύ την επεμβατικότητα της μεθόδου. Συγκεκριμένα, έχουν σχεδιαστεί συσκευές που έχουν παρόμοια λειτουργία (μηχανική αορτομυοπλαστική), όπως η Sunshine Heart C-Pulse και είναι έτοιμες για κλινικές δοκιμές (Εικόνα 1).

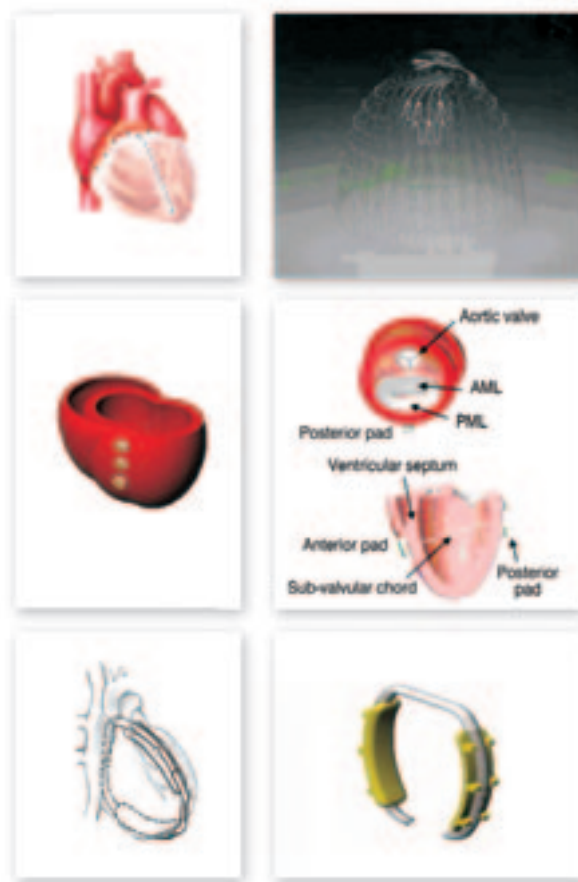


Εικόνα 1. Η συσκευή Sunshine Heart (μηχανική αορτομυοπλαστική) που εφαρμόζει την τεχνική της «αντιπαλινδρόμησης» του ενδοαορτικού ασκού.

Συσκευές επαναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας

Η σύγχρονη έρευνα στον τομέα της καρδιακής ανεπάρκειας οδήγησε στον σχεδιασμό διαφόρων συσκευών, οι οποίες μπορούν να συντελέσουν στην επαναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 2). Οι συσκευές αυτές απαιτούν λιγότερο επεμβατικές τεχνικές για την εφαρμογή τους και αποτελούν μια εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις σοβαρού βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας, στην οποία οι χειρουργικές επιλογές είναι περιορισμένες. Έτσι, μπορεί να εφαρμοστούν ακόμη και σε ασθενείς με πολύ σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία και διάφορα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, δηλαδή σε ασθενείς που στις μέρες μας θεωρούνται ως ανεγγχείρητοι.^{47,48} Τα αποτελέσματα της χρησιμοποίησης των συσκευών αυτών, τόσο σε ερευνητικό επίπεδο όσο και από τις πρώτες κλινικές εφαρμογές τους, είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

Συγκεκριμένα, η συσκευή Acorn-Corcar αποτελεί ουσιαστικά ένα δίχτυ που εφαρμόζεται γύρω από την καρδιά, με αποτέλεσμα τη διαστολική υποστήριξη της αριστερής κοιλίας, την ελάττωση της μυοκαρδιακής τάσης, τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και τελικά την επαναδιαμόρφωση της.^{49,50} Παρόμοια συσκευή είναι η Paracor, μόνο που αποτελείται από μεταλλικό σκελετό.⁵¹ Η συσκευή Myosplint, αποτελείται στην ουσία από τρεις καρφίδες που συμπιέζουν την αριστερή κοιλία και έτσι μειώνεται η διάμετρος της αριστερής κοιλίας και ελαττώνεται η τοιχωματική τάση στο μυοκαρδιακό τοίχωμα (η οποία ισούται μαθηματικά με την πίεση στο τοίχωμα



Εικόνα 2. Συσκευές επαναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (από αριστερά προς τα δεξιά): στην πάνω γραμμή οι συσκευές Acorn-Corcar και Paracor, στη μεσαία γραμμή οι συσκευές Myosplint και Coarpsys και στην κάτω γραμμή η συσκευή Cardioclasp.

επί την ακτίνα της αριστερής κοιλίας προς το πάχος του τοιχώματος).^{52,53} Η συσκευή Coarpsys έχει παρόμοια φιλοσοφία και ελαττώνοντας τη διάμετρο της αριστερής κοιλίας ελαττώνει και το εύρος του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας, με αποτέλεσμα τη μείωση του βαθμού της ανεπάρκειας της.^{54,55} Μια ακόμη συσκευή είναι η Cardioclasp, η οποία διαφέρει ως προς τον τρόπο στήριξης της στο μυοκάρδιο.^{56,57} Συνολικά, όλες αυτές οι συσκευές, και πολλές άλλες που βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο, διεκδικούν μια θέση στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Γονιδιακή θεραπεία και θεραπεία με κύτταρα

Η περισσότερο υποσχόμενη ανακάλυψη στον τομέα της καρδιακής ανεπάρκειας έχει σχέση με την γενετική και τη μοριακή βιολογία. Τόσο η τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης της νόσου όσο και η επα-

ναδημιουργία υγιούς μυοκαρδίου αποτελούν σύγχρονα επιτεύγματα της επιστημονικής έρευνας. Έτσι, οι μοντέρνες τεχνικές στοχεύουν είτε στη μεταφορά νέου γονιδιακού υλικού, με σκοπό την αύξηση συγκεκριμένης γονιδιακής έκφρασης στον ασθενή, είτε στην παρεμπόδιση της υπέρμετρης έκφρασης κάποιων άλλων γονιδίων του.⁵⁸ Αυτό γίνεται συνήθως με χρήση διαφόρων ιών, στον γενετικό κώδικα των οποίων έχουν εισαχθεί γονίδια ή πλασμίδια ή συνθετικά πεπτιδία που μπορούν να τροποποιήσουν την πορεία της νόσου.^{59,60} Σε ερευνητικό επίπεδο έχει καταστεί δυνατή και η ανάπτυξη μυοκυττάρων και νεοαναγγείων στο μυοκάρδιο.^{61,62,63} Συγκεκριμένα γίνεται καλλιέργεια κυττάρων του ασθενούς, – μυοβλαστών ή προγονικών κυττάρων του μυελού των οστών ή εμβρυϊκών μυοκαρδιακών κυττάρων – και στη συνέχεια επανεμφυτεύονται στον καρδιακό μυ.^{64,65,66,67,68} Ακόμη, η χρήση αυξητικών παραγόντων έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να προάγει τη νεοαγγειογένεση στον καρδιακό μυ.^{69,70}

Τα πρώιμα αποτελέσματα από την κλινική εφαρμογή της μοριακής βιολογίας στον άνθρωπο είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά (ποσοτική και ποιοτική βελτίωση του βιώσιμου μυοκαρδίου και της λειτουργικότητας του κατά 30% περίπου), και προαναγγέλλουν ένα πολλά υποσχόμενο μέλλον.^{71,72,73} Ωστόσο παραμένουν προς επίλυση πολλά προβλήματα. Φαίνεται πως η παρέμβαση στη γενετική είναι αρκετά λεπτή διαδικασία, καθώς η πιθανότητα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων είναι πάντοτε παρκατή. Έτσι, έχει ανακοινωθεί σοβαρή επασβέσωση του μυοκαρδίου μετά από εμφύτευση προγονικών κυττάρων, η οποία προκλήθηκε από την διαφοροποίησή τους σε οστεοβλάστες και όχι σε μυοβλάστες.⁷⁴ Ακόμη, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν στη βιβλιογραφία και απόψεις ότι δεν είναι δυνατό να διαφοροποιηθούν άλλα κύτταρα σε μυοκαρδιακά.⁷⁵ Φαίνεται ότι μόνο μεγάλες κλινικές προοπτικές μελέτες θα δώσουν αξιόπιστες απαντήσεις ως προς τις δυνατότητες της γονιδιακής θεραπείας, καθώς και θα διευκρινίσουν τα οφέλη και τους κινδύνους από την εφαρμογή της στην καρδιακή ανεπάρκεια.^{76,77}

Μεταμόσχευση

Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί σήμερα την καλύτερη θεραπεία για την αντιμετώπιση ασθενών που βρίσκονται σε τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας. Η επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση φτάνει στο 50% σε 10 χρόνια και στο 18% σε 20 χρόνια.⁷⁸ Τα αποτελέσματα αυτά πρέπει

να θεωρηθούν εξαιρετικά αν τα συσχετίσουμε με τη μεγάλη θνητότητα που παρατηρείται με τη συντηρητική αντιμετώπιση της νόσου. Μάλιστα, τα αποτελέσματα αυτά είναι ανεξάρτητα από τα αίτια της καρδιακής ανεπάρκειας, δηλαδή εάν η ανεπάρκεια είναι αποτέλεσμα στεφανιαίας νόσου, μυοπάθειας, βαλβιδοπάθειας, συγγενούς καρδιοπάθειας, κ.ά. Επίσης, είναι δυνατόν να επισυμβεί και επαναμεταμόσχευση καρδιάς στον ίδιο ασθενή. Τα συχνότερα αίτια θανάτου στους ασθενείς αυτούς είναι η στεφανιαία νόσος, οι νεοπλασίες και οι λοιμώξεις συνεπεία των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, καθώς και η ανεπάρκεια του μοσχεύματος ή άλλων οργάνων.⁷⁹ Πρέπει να τονιστεί ότι η μεταμόσχευση καρδιάς προσφέρει πολύ καλή ποιότητα ζωής στους ασθενείς και ελαττώνει δραστικά τις επανεισαγωγές τους στα νοσοκομεία.⁸⁰

Παρά τα καλά αποτελέσματα όμως από τη μεταμόσχευση καρδιάς, το πρόβλημα που υπάρχει παγκοσμίως (και στη χώρα μας) είναι η περιορισμένη προσφορά μοσχευμάτων.⁸¹ Σύμφωνα με στοιχεία του «International Society for Heart and Lung Transplantation» η μεγάλη ένδεια dotών έχει ως αποτέλεσμα περίπου τα μισά μεταμοσχευτικά κέντρα παγκοσμίως να εκτελούν λιγότερες από δέκα μεταμοσχεύσεις καρδιάς ετησίως, ενώ το 1/3 από τα υπόλοιπα κέντρα εκτελούν λιγότερες από είκοσι ετησίως. Αυτή η συνεχώς ελαττούμενη προσφορά μοσχευμάτων καθιστά τη μεταμόσχευση ως μια θεραπευτική επιλογή η οποία δεν επαρκεί ποσοτικά για την αντιμετώπιση όλων των υποψηφίων ασθενών. Ακόμη, το όφελος της μεταμόσχευσης δεν είναι το ίδιο σε όλους τους ασθενείς, καθώς η προχωρημένη ηλικία και διάφορα συμπαραμαρτούντα νοσήματα αποτελούν αντενδείξεις για την εφαρμογή της.⁸²

Ετερομεταμόσχευση

Η ετερομεταμόσχευση (xenotransplantation) με την τοποθέτηση στον άνθρωπο χοίρειας καρδιάς αποτελεί ίσως μια εναλλακτική λύση στο πρόβλημα της μικρής προσφοράς ανθρώπινων μοσχευμάτων καρδιάς,⁸³ ιδιαίτερα δε σε κοινωνίες που η μεταμόσχευση από άνθρωπο δεν αποτελεί λύση αποδεκτή από ηθική άποψη. Παρ' όλα αυτά θρησκευτικοί και ηθικοί λόγοι προβάλλονται από ορισμένες κοινωνίες και ως προς την ετερομεταμόσχευση και επιζητούν την αποτροπή της εφαρμογής της.^{84,85} Πάντως, η όλη εφαρμογή της ιδέας καθυστερεί λόγω κυρίως των δυσκολιών αντιμετώπισης της υπεροξείας απόρριψης (από λεπτά έως ώρες) του μοσχεύματος λόγω οξείας αγγειακής θρόμβωσης.⁸⁶ Ακόμη, ο κίνδυνος μετάδο-

σης ζωνόσων στον λήπτη είναι υπαρκτός.⁸⁷ Ωστόσο, παρά τις όποιες αντιρρήσεις και προβλήματα από την εφαρμογή της, η ιδέα της ετερομεταμόσχευσης είναι πολύ κοντά στην κλινική της εφαρμογή.⁸⁸ Τα πειράματα της μεταμόσχευσης χοίρειας καρδιάς σε πιθήκους στην Αμερική βρίσκονται σε πολύ καλό σημείο. Ήδη έχει ανακοινωθεί μέση επιβίωση 96 ημερών σε ετεροτοπική μεταμόσχευση, ένα αποτέλεσμα που υπερβαίνει το όριο των 90 ημερών που έχει θέσει η Food and Drug Administration (FDA) στις Η.Π.Α. ως κριτήριο για την έναρξη των κλινικών δοκιμών στον άνθρωπο.⁸⁹ Βέβαια απαιτείται η επανάληψη του αποτελέσματος σε ορθοτοπική θέση για την αποδοχή της τεχνικής στην κλινική πράξη. Τέλος, ένα τμήμα της έρευνας για ετερομεταμόσχευση στοχεύει στην τελειοποίηση της μεταμόσχευσης κυττάρων από ζώο σε άνθρωπο με σκοπό την ανάπλαση μυοκαρδιακών κυττάρων και τη βελτίωση της λειτουργικότητας της καρδιάς που ανεπαρκεί.⁹⁰

Μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος

Οι συσκευές υποβοήθησης της καρδιάς και κυρίως της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Assist Devices – LVADs) χρησιμοποιούνται ως «γέφυρα» (δηλαδή διαμεσολαβητής) προς τη μεταμόσχευση ή προς ανάρρωση του μυοκαρδίου ή ως «γέφυρα προς γέφυρα» για ανάρρωση ή μεταμόσχευση ή ως μόνιμη υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος.⁹¹ Όσον αφορά στα αποτελέσματα από τη χρήση τους, οι συσκευές αυτές συνοδεύονται από 38-75% επιβίωση μέχρι τη μεταμόσχευση και 33-59% επιβίωση μέχρι το εξιτήριο του ασθενούς από το νοσοκομείο.^{92,93} Οι σημαντικότερες από τις επιπλοκές που συνοδεύουν τη χρήση τους είναι: η αιμορραγία από τα σημεία σύνδεσης της συσκευής με την καρδιά ή το κυκλοφορικό σύστημα (22-35%), τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (7-28%), η λοίμωξη της γραμμής παροχής ενέργειας (9-30%), η λοίμωξη της θήκης εμφύτευσης της συσκευής (7-21%) και η ενδοκαρδίτιδα της συσκευής (4%).⁹⁴ Πρόσφατα, η τελειοποίηση των συστημάτων διαδερμικής μετάδοσης ενέργειας (Transcutaneous Energy Transfer – TET), σε εμφυτεύσιμη στο σώμα του ασθενούς επαναφορτιζόμενη μπαταρία της συσκευής, ελάττωσε τις λοιμώξεις.^{95,96}

Όσον αφορά στην ανάρρωση του μυοκαρδίου από τη χρήση των LVADs, έχει βρεθεί ως και 17% λειτουργική βελτίωση του μυοκαρδίου μετά από παρατεταμένη αποφόρτιση της αριστερής κοιλίας, κυρίως ασθενών με μυοκαρδίτιδα και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.⁹⁷ Μάλιστα, υπάρχουν εν εξελίξει

πρωτόκολλα στα οποία η χρήση φαρμακευτικών ουσιών, όπως η κλενμπουτερόλη, συμβάλει στην βελτίωση των αποτελεσμάτων ως προς τη λειτουργική ανάρρωση του μυοκαρδίου που συμβαίνει με τη χρήση των συσκευών αυτών.⁹⁸ Όσον αφορά στην τοποθέτηση των LVADs ως μόνιμης λύσης για τον ασθενή, η ιδέα βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Congestive Heart Failure) που ανακοινώθηκαν το 2001. Συγκεκριμένα, η ετήσια επιβίωση των ασθενών με LVAD σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική θεραπεία ήταν 52% έναντι 25%. Η διετής επιβίωση ήταν 23% και 8% αντίστοιχα, ενώ η μέση επιβίωση ήταν 408 και 150 ημέρες αντίστοιχα.⁹⁹ Μετά τα αποτελέσματα αυτά ο FDA ενέκρινε τη χρήση του πρώτου LVAD (HeartMate–TCI), που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη, ως μόνιμη συσκευή υποβοήθησης της καρδιάς (destination therapy). Μάλιστα, ο πρώτος ασθενής στον κόσμο στον οποίο εμφυτεύτηκε μόνιμως LVAD (η συσκευή Jarvik 2000)¹⁰⁰ έχει ξεπεράσει σε επιβίωση τα 6 χρόνια, με άριστη ποιότητα ζωής. Ως προς την τεχνητή καρδιά (Total Artificial Heart – TAH), αυτή προσέφερε 72% επιβίωση, με μέσο όρο 24 μήνες, ενώ οι κύριες επιπλοκές της είναι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και οι λοιμώξεις.¹⁰¹ Μέχρι σήμερα, για τη μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος έχουν κατασκευαστεί και βρίσκονται σε διάφορα στάδια εφαρμογής (σε πειραματικό ή κλινικό επίπεδο) πάνω από 40 συσκευές (Εικόνα 3).¹⁰² Έγκριση για κλινική εφαρμογή από την υπηρεσία FDA στην Αμερική έχουν 3 συσκευές (Heart Mate IP, HeartMate XVE, Novacor) και CE Mark στην Ευρώπη έχουν 7 συσκευές (HeartMate IP, HeartMate XVE, Novacor, LionHeart, Jarvik 2000, DeBakey VAD, BerlinHeart Incor).

Συμπέρασμα

Οι σύγχρονες επιλογές στην χειρουργική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση καρδιάς, τις συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας και την τεχνητή καρδιά. Επίσης, έχουν επινοηθεί διάφορες χειρουργικές τεχνικές βελτίωσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Τέλος, νέες χειρουργικές τεχνικές και συσκευές βρίσκονται στο στάδιο της έρευνας ή των κλινικών δοκιμών.

Τόσο η πρόοδος της τεχνολογίας όσο και η εξέλιξη της καρδιοχειρουργικής, με τα πολύ καλά τους αποτελέσματα, καθιστούν τη χειρουργική αντιμετώπι-



Εικόνα 3. Από αριστερά προς τα δεξιά, οι δημοφιλείς συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας HeartMate TCI, Jarvik 2000 και η τεχνητή καρδιά CardioWest.

ση της καρδιακής ανεπάρκειας απαραίτητη για τους ασθενείς αυτούς, που ολοένα γίνονται περισσότεροι.

Βιβλιογραφία

1. Remme WJ, Swedberg K: Task Force Report. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
2. Kannel WB, Belanger AJ: Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-957.
3. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, Oh JK, Zoghbi WA, Marwick TH: Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 921-926.
4. Chaudhry FA, Singh B, Galatro K: Reversible left ventricular dysfunction. *Echocardiography* 2000; 17: 495-506.
5. Auerbach MA, Schoder H, Hoh C, Gambhir SS, Yaghoubi S, Sayre JW, et al: Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 2921-2926.
6. Louie HW, Laks H, Milgalter E, Drinkwater DC Jr, Hamilton MA, Brunken RC, et al: Ischemic cardiomyopathy. Criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84(Suppl III): III290-III295.
7. Dreyfus G, Duboc D, Blasco A, Dubois C, Brodaty D, Chatel D, et al: Coronary surgery can be an alternative to heart transplantation in selected patients with end-stage ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 482-488.
8. Antunes PE, Ferrao de Oliveira J, Antunes MJ. Noncardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 331-336.
9. Christakis GT, Weisel RD, Fremes SE, Ivanov J, David TE, Goldman BS, Salerno TA: Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 1083-1091.
10. Eleftheriades JA, Morales DLS, Gradel C, Tollis G, Levi E, Zaret BL: Results of coronary artery bypass grafting by a single surgeon in patients with left ventricular ejection fractions $\leq 30\%$. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1573-1578.
11. Pagano D, Townend J, Horton R, Littler W, Camici P, Bonser R: Coronary artery bypass grafting for ischemic heart failure: the predictive value of quantitative PET for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 791-799.
12. Luciani GB, Montalbano G, Casali G, Mazzucco A: Predicting long-term functional results after myocardial revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 478-489.
13. Rizzello V, Poldermans D, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in chronic ischemic heart disease: current status. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 81-96.
14. Salazar HP, Talano JV: Viable myocardium: how much is enough? *Echocardiography* 2005; 22: 59-70.
15. Travin MI, Bergmann SR: Assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 2-16.
16. Pitt M, Lewis ME, Bonser RS: Coronary artery surgery for ischemic heart failure: risks, benefits, and the importance of assessment of myocardial viability. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 43: 373-386.
17. Joyce D, Loebe M, Noon GP, McRee S, Southard R, Thompson L, et al. Revascularization and ventricular restoration in patients with ischemic heart failure: the STICH trial. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 454-457.
18. Hausmann H, Topp H, Holz S, Hetzer R: Decision-making in end-stage coronary artery disease: revascularization or heart transplantation? *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1296-1302.
19. Lutter G, Saurbier B, Nitzsche E, Kletzin F, Martin J, Schlenk C, et al: Transmyocardial laser revascularization (TMLR) in patients with unstable angina and low ejection fraction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 21-26.
20. Hayat N, Shafie M, Gumaa MK, Khan N: Transmyocardial laser revascularization: is the enthusiasm justified? *Clin Cardiol* 2001; 24: 321-324.
21. Blondheim DS, Jacobs LE, Kotler MN, Costacurta GA, Parry WR: Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J* 1991; 122: 763-771.
22. Bolling SF, Smolens IA, Pagani FD: Surgical alternatives for heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 729-733.
23. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, Hoercher KJ, Smedira NG, Mukherjee D, et al: Mitral valve surgery in pa-

- tients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 213-221.
24. Gummert JF, Rahmel A, Bucerius J, Onnasch J, Doll N, Walther T, et al: Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 1017-1022.
 25. Romano MA, Bolling SF: Update on mitral repair in dilated cardiomyopathy. *J Card Surg* 2004; 19: 396-400.
 26. Smolens IA, Pagani FD, Bolling S: Mitral valve repair in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 365-371.
 27. Dor V: Surgical remodeling of left ventricle. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 27-43.
 28. Westaby S: Surgical restoration of the failing left ventricle. *Med Clin North Am* 2003; 87: 523-552.
 29. Lee R, Hoercher KJ, McCarthy PM: Ventricular reconstruction surgery for congestive heart failure. *Cardiology* 2004; 101: 61-71.
 30. Westaby S: Non-transplant surgery for heart failure. *Heart* 2000; 83: 603-610.
 31. Dor V, Di Donato M, Sabatier M, Montiglio F, Civaia F; RESTORE Group: Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: a 17-year experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 435-447.
 32. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, Coste P, Di Donato M: Endoventricular patch reconstruction in large ischemic wall-motion abnormalities. *J Card Surg* 1999; 14: 46-52.
 33. Tanoue Y, Ando H, Fukumura F, Umesue M, Uchida T, Taniguchi K, et al: Ventricular energetics in endoventricular circular patch plasty for dyskinetic anterior left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1205-1208.
 34. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD, Dor V, Di Donato M, Siler W; RESTORE Group: Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) for dilated ischemic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 448-458.
 35. Kawaguchi AT, Isomura T, Konertz W, Gradinac S, Dowling RD, Kitamura S, et al; International Registry Task Force: The Society for Cardiac Volume Reduction. Partial left ventriculectomy - The Third International Registry Report 2002. *J Card Surg* 2003; 18(Suppl): S33-S42.
 36. Batista RJ, Verde J, Nery P, Bocchino L, Takeshita N, Bhayana JN, et al: Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 634-638.
 37. Starling RC, McCarthy PM, Buda T, Wong J, Goormastic M, Smedira NG, et al: Results of partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: hemodynamic, clinical and echocardiographic observations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2098-2103.
 38. James KB, Haas G, Lutton SR, Prior D, Wolski K, Buda T, et al: Cardiac exercise hemodynamics late after partial left ventriculectomy. *Circulation* 2000; 102(Suppl III): III200-III203.
 39. Lee KF, Wechsler AS: Dynamic cardiomyoplasty. *Adv Card Surg* 1993; 4: 207-236.
 40. Letsou GV, Braxton JH, Elefteriades JA, Ariyan S: Skeletal muscle for cardiac assist. *Cardiol Clin* 1995; 13: 125-135.
 41. Carpentier A, Chachques JC, Acar C, Relland J, Mihaileanu S, Bensasson D, et al: Dynamic cardiomyoplasty at seven years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 42-52.
 42. Jessup M: Dynamic cardiomyoplasty: expectations and results. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(Suppl): S68-S72.
 43. Cmolik BL, Thompson DR, Sherwood JT, Geha AS, George DT: Increased coronary artery blood flow with aortomyoplasty in chronic heart failure. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 284-289.
 44. Bolotin G, van der Veen FH, Lorusso R, Wolf T, Sachner R, Shofti R, et al: Hemodynamic analysis of descending versus ascending aortomyoplasty, and comparison with intra-aortic balloon pump. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 975-980.
 45. Trainini J, Barisani JC, Cabrera Fischer EI, Chada S, Christen AI, Elencwajg B: Chronic aortic counterpulsation with latissimus dorsi in heart failure: clinical follow-up. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 1120-1125.
 46. Trainini J, Cabrera Fischer EI, Barisani J, Christen AI, Mouras J, et al: Dynamic aortomyoplasty in treating end-stage heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1068-1073.
 47. Garrido MJ, Oz MC: New surgical treatments for heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 233-237.
 48. Krishnamani R, DeNofrio D: Device therapy for the management of advanced heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 573-580.
 49. Sabbah HN, Sharov VG, Gupta RC, Mishra S, Rastogi S, Undrovinas AI, et al: Reversal of chronic molecular and cellular abnormalities due to heart failure by passive mechanical ventricular containment. *Circ Res* 2003; 93: 1095-1101.
 50. Lembcke A, Dushe S, Enzweiler CN, Kloeters C, Wiese TH, Hermann KG, et al: Passive external cardiac constraint improves segmental left ventricular wall motion and reduces akinetic area in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 84-90.
 51. Magovern JA: Experimental and clinical studies with the Paracor cardiac restraint device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 364-368.
 52. Guccione JM, Salahieh A, Moonly SM, Kortsmitt J, Wallace AW, Ratcliffe MB: Myosplint decreases wall stress without depressing function in the failing heart: a finite element model study. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1171-1180.
 53. Hamner C, Ruth G, Raffe M, Schoen FJ, Schaff H: Safety and biocompatibility of the Myosplint system--a passive implantable device that alters ventricular geometry for the treatment of heart failure. *ASAIO J* 2004; 50: 438-443.
 54. Inoue M, McCarthy PM, Popovic ZB, Doi K, Schenk S, Neme H, et al: The Coapsys device to treat functional mitral regurgitation: in vivo long-term canine study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1068-1076.
 55. Fukamachi K, Inoue M, Popovic Z, Ootaki Y, Kopcak MW Jr, Dessoffy R, et al: Optimal mitral annular and subvalvular shape change created by the Coapsys device to treat functional mitral regurgitation. *ASAIO J* 2005; 51: 17-21.
 56. Kashem A, Santamore WP, Hassan S, Melvin DB, Crabbe DL, Margulies KB, et al: CardioClasp changes left ventricular shape acutely in enlarged canine heart. *J Card Surg* 2003 Jul-Aug; 18 Suppl 2: S49-S60.
 57. He KL, Shimizu J, Yi GH, Gu A, Kashem MA, Crabbe DL, et al: Left ventricular systolic performance in failing heart improved acutely by left ventricular reshaping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 56-65.
 58. Melo LG, Pachori AS, Kong D, Gneccchi M, Wang K, Pratt RE, et al: Gene and cell-based therapies for heart disease. *FASEB J* 2004; 18: 648-663.
 59. Robbins PD, Ghivizzani, SC: Viral vectors for gene therapy. *Pharmacol Ther* 1998; 80: 35-47.
 60. Li S, Huang L: Nonviral gene therapy, promises and challenges. *Gene Ther* 2000; 7: 31-34.
 61. Wang J, Shum-Tim D, Galipeau J, Chedrawy E, Eliopoulos N, Chiu R: Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and potential clinical advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 999-1006.

62. Kim E-J, Li R-K, Weisel RD, Mickle DAG, Jia ZQ, Tomita S, et al: Angiogenesis by endothelial cell transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 2001; 122: 963-971.
63. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-705.
64. Li R-K, Jia Z-Q, Weisel RD, Mickle DA, Zhang J, Mohabeer MK, et al: Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 654-661.
65. Tomita S, Li R-K, Weisel R, Mickle D, Kim E-J, Sakai T, et al: Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function. *Circulation* 1999; 100(Suppl II): II-247-II256.
66. Scorsin M, Hagege A, Vilquin JT, Fiszman M, Marotte F, Samuel JL, et al: Comparison of the effects of fetal cardiomyocyte and skeletal myoblast transplantation on post-infarct left ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1169-1175.
67. Pouzet B, Vilquin J, Messas E, Scorsin M, Hagege A, Fiszman M, et al: Factors affecting functional outcome following autologous skeletal myoblast transplantation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 844-850.
68. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47-49.
69. Jain RK, Munn LL: Leaky vessels? Call Ang1! *Nature Med* 2000; 6: 13-132.
70. Magovern CJ, Mack CA, Zhang J, Rosengart TK, Isom OW, Crystal RG: Regional angiogenesis induced in nonischemic tissue by an adenoviral vector expressing vascular endothelial growth factor. *Hum Gene Ther* 1997; 8: 215-227.
71. Menasche P, Scorsin M, Hagege A, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al: Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357: 279-280.
72. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al: Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294-2302.
73. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al: Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1078-1083.
74. Yoon YS, Park JS, Tkebuchava T, Luedeman C, Losordo DW: Unexpected severe calcification after transplantation of bone marrow cells in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109: 3154-3157.
75. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al: Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428: 664-668.
76. Menasche P: Cellular transplantation: hurdles remaining before widespread clinical use. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 154-161.
77. Ott HC, Davis BH, Taylor DA: Cell therapy for heart failure-muscle, bone marrow, blood, and cardiac-derived stem cells. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 348-360.
78. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report-2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 945-955.
79. Kirklin JK, Pambukian SV, McGiffin DC, Benza RL: Current outcomes following heart transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 395-403.
80. Politi P, Piccinelli M, Poli PF, Klersy C, Campana C, Goggi C, et al: Ten years of "extended" life: quality of life among heart transplantation survivors. *Transplantation* 2004; 78: 257-263.
81. John R: Donor management and selection for heart transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 364-369.
82. Tavazzi L: Epidemiology of dilated cardiomyopathy: a still undetermined entity. *Eur Heart J* 1997; 18: 4-6.
83. Ogata K, Platt JL: Potential applications and prospects for cardiac xenotransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 515-526.
84. Cortesini R: Ethical aspects in xenotransplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 2463-2464.
85. Frati P, Frati P, Muzzi L, Oricchio G, Papalia U, Yacoub MH: Medical and ethical issues in xenotransplantation: the opinion of the public, patients, and transplant candidates in Italy. *Transplant Proc* 2001; 33: 1884-1885.
86. Houser SL, Kuwaki K, Knosalla C, Dor FJ, Gollackner B, Cheng J, et al: Thrombotic microangiopathy and graft arteriopathy in pig hearts following transplantation into baboons. *Xenotransplantation* 2004; 11: 416-425.
87. Platt JL: Prospects for xenotransplantation. *Pediatr Transplant* 1999; 3: 193-200.
88. Cooper DK, Keogh AM, Brink J, Corris PA, Klepetko W, Pierson RN, et al: Report of the Xenotransplantation Advisory Committee of the International Society for Heart and Lung Transplantation: the present status of xenotransplantation and its potential role in the treatment of end-stage cardiac and pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1125-1165.
89. McGregor CG, Davies WR, Oi K, Teotia SS, Schirmer JM, Risdahl JM, et al: Cardiac xenotransplantation: recent pre-clinical progress with 3-month median survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 844-851.
90. Xiao YF, Min JY, Morgan JP: Immunosuppression and xenotransplantation of cells for cardiac repair. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 737-744.
91. Κ. Αναστασιάδης: Μηχανική υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος. *Ελλ Καρδιολ Επιθεώρηση* 2003; 44: 377-383.
92. Copeland JG 3rd, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Mehta VK, McCarthy MS, et al: Comparison of the CardioWest total artificial heart, the novacor left ventricular assist system and the thoratec ventricular assist system in bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(Suppl): S92-S97.
91. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al: Mechanical circulatory support device database of the international society for heart and lung Transplantation: second annual report--2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1027-1034.
93. El-Banayosy A, Korfer R, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Milting H, et al: Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(Suppl): S98-S102.
94. Puers R, Vandevoorde G: Recent progress on transcatheter energy transfer for total artificial heart systems. *Artif Organs* 2001; 25: 400-405.
95. Rintoul TC, Dolgin A: Thoratec transcatheter energy transfer system: a review and update. *ASAIO J* 2004; 50: 397-400.
96. Hetzer R, Muller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M: Bridging-o-recovery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(Suppl): S109-S113.

97. Hon JK, Yacoub MH: Bridge to recovery with the use of left ventricular assist device and clenbuterol. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(Suppl): S36-S41.
98. Rose EA, Gelijns, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al: Longpterm use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-1443.
99. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, Frazier OH, Pigott DW, Jin XY, et al: First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet* 2000; 356: 900-903.
100. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Banchy ME: The CardioWest total artificial heart as a bridge to transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 238-242.
101. Portner PM. Economics of Devices. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(Suppl): S199-S201.