



ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΠΙΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ: ΠΑΘΟΒΙΟΧΗΜΕΙΑ,
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ**

ΝΤΟΒΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ, 536875

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Πάτρα. Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας της συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση της συγγραφέα/δημιουργού. Η συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

**ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΠΙΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ: ΠΑΘΟΒΙΟΧΗΜΕΙΑ,
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ**

Ντόβα Χριστίνα

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Σταθόπουλος Κωνσταντίνος

Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Συν-Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Τσουμάνη Κωνσταντίνα

Μέλος ΣΕΠ, ΣΘΕΤ, Ελληνικό
Ανοικτό Πανεπιστήμιο

Πάτρα. Ιούνιος 2026

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Σταθόπουλο Κωνσταντίνο, για την καθοδήγησή του και τη διαρκή υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς όλους τους καθηγητές μου για τις πολύτιμες γνώσεις και τα επιστημονικά εφόδια που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά την οικογένειά και τους φίλους μου για τη συμπαράσταση και την ενθάρρυνσή τους.

Περίληψη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κυριότερη αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως και συνιστούν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας. Η ανάπτυξη και η εξέλιξή τους είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών, μοριακών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι οδηγούν σε διαταραχή της αγγειακής και καρδιακής ομοιόστασης. Η κατανόηση των παθοβιοχημικών μηχανισμών που διέπουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελεί βασική προϋπόθεση για την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική θεραπεία των ασθενειών. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση της μοριακής βάσης των σημαντικότερων καρδιαγγειακών νοσημάτων, με έμφαση στους παθοβιοχημικούς μηχανισμούς, στους κλινικούς βιοδείκτες και στις σύγχρονες φαρμακευτικές προσεγγίσεις.

Αρχικά παρουσιάζονται συνοπτικά η ανατομία και η φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς και οι βασικές κυτταρικές και μοριακές διεργασίες που διασφαλίζουν τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων. Στη συνέχεια, αναλύεται ο ρόλος της ιδιοπαθούς υπέρτασης ως θεμελιώδους παθοφυσιολογικού υποστρώματος των καρδιαγγειακών παθήσεων. Ακολουθεί, η εκτενής μελέτη της στεφανιαίας νόσου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, με ιδιαίτερη έμφαση στους μηχανισμούς της αθηροσκλήρωσης, της ισχαιμικής βλάβης και της επαναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου. Επιπλέον, εξετάζεται η καρδιακή ανεπάρκεια, αναλύοντας τις διαταραχές της νευροορμονικής ενεργοποίησης, της ενεργειακής ομοιόστασης, της μιτοχονδριακής λειτουργίας και της κυτταρικής επιβίωσης. Παράλληλα, αναλύεται η παθοβιοχημεία της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, με έμφαση στους μηχανισμούς της εγκεφαλικής ισχαιμίας, της εξιτοτοξικότητας και της νευροφλεγμονής. Για κάθε νόσημα γίνεται αναφορά στους καθιερωμένους και αναδύομενους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, στην εκτίμηση του κινδύνου και στην παρακολούθηση της νόσου, καθώς και στις σύγχρονες φαρμακολογικές στρατηγικές που στοχεύουν στους υποκείμενους μοριακούς μηχανισμούς.

Τέλος, παρουσιάζονται οι σύγχρονες τάσεις της καρδιαγγειακής ιατρικής, συμπεριλαμβανομένων της εξατομικευμένης ιατρικής, των νέων βιοδεικτών και των καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Λέξεις κλειδιά: Καρδιαγγειακά νοσήματα, Παθοβιοχημεία, Βιοδείκτες, Ιδιοπαθής Υπέρταση, Στεφανιαία νόσος, Έμφραγμα του μυοκαρδίου, Καρδιακή ανεπάρκεια, Αγγειακή εγκεφαλική νόσος, Φαρμακευτικές προσεγγίσεις.



SCHOOL OF NATURAL SCIENCES AND TECHNOLOGY

“CHEMICAL AND BIOMOLECULAR ANALYSIS”

DIPLOMA THESIS

**MOLECULAR BASIS OF MAJOR CARDIOVASCULAR
DISEASES: PATHOBIOCHEMISTRY, BIOMARKERS, AND
PHARMACOLOGICAL APPROACHES**

NTOVA CHRISTINA, 536875

SUPERVISOR: STATHOPOULOS KONSTANTINOS

Patra, June 2026

Abstract

Cardiovascular diseases constitute the leading cause of mortality worldwide and represent one of the most significant public health challenges. Their development and progression result from complex interactions among genetic, molecular, and environmental factors that ultimately disrupt vascular and cardiac homeostasis. Understanding the pathobiochemical mechanisms underlying cardiovascular diseases is essential for the early diagnosis and effective treatment of these disorders. The aim of the present diploma thesis is to investigate the molecular basis of the most important cardiovascular diseases, with particular emphasis on pathobiochemical mechanisms, clinical biomarkers, and contemporary pharmacological approaches.

Initially, an overview of the anatomy and physiology of the cardiovascular system is provided, along with the fundamental cellular and molecular processes that ensure the normal function of the heart and blood vessels. Subsequently, the role of essential hypertension as a fundamental pathophysiological substrate for cardiovascular diseases is analyzed. This is followed by an extensive examination of coronary artery disease and acute myocardial infarction, with special emphasis on the mechanisms of atherosclerosis, ischemic injury, and myocardial remodeling.

Furthermore, heart failure is discussed, focusing on disturbances in neurohormonal activation, energy homeostasis, mitochondrial function, and cardiomyocyte survival. In parallel, the pathobiochemistry of cerebrovascular disease is examined, highlighting the mechanisms of cerebral ischemia, excitotoxicity, and neuroinflammation. For each disease entity, established and emerging biomarkers used for diagnosis, risk assessment, and disease monitoring are presented, together with current pharmacological strategies targeting the underlying molecular mechanisms.

Finally, contemporary trends in cardiovascular medicine are discussed, including personalized medicine, novel biomarkers, and innovative therapeutic approaches.

Keywords: Cardiovascular diseases, Pathobiochemistry, Biomarkers, Essential hypertension, Coronary artery disease, Myocardial infarction, Heart failure, Cerebrovascular disease, Pharmacological approaches.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	iv
Περίληψη	v
Abstract	vii
Περιεχόμενα.....	viii
Κατάλογος Εικόνων και Σχημάτων	xii
Κατάλογος Πινάκων	xvi
Συνοτμήσεις και Ακρωνύμια	xvii
1. Εισαγωγή- Το καρδιαγγειακό σύστημα	21
1.1 Επισκόπηση της Καρδιαγγειακής Ανατομίας και Φυσιολογίας.....	21
1.1.1 Βιολογία του Καρδιακού Μυός (Μυοκάρδιο)	21
1.1.2 Αγγειακή Ανατομία: Αρτηρίες, Φλέβες και Ενδοθήλιο	23
1.1.3 Ο Καρδιακός Κύκλος και η Αιμοδυναμική.....	26
1.2 Κυτταρική και Μοριακή Βιολογία του Καρδιαγγειακού Συστήματος	29
1.2.1 Μεταβολισμός Καρδιομυοκυττάρων και Παραγωγή Ενέργειας (Ανάγκη σε ATP)	30
1.2.2 Ο Ρόλος του Μονοξειδίου του Αζώτου (NO) στον Αγγειακό Τόνο	33
1.3 Παγκόσμια Επιδημιολογία των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων (CVDs).....	35
1.3.1 Θνησιμότητα, Νοσηρότητα και Παγκόσμιο Φορτίο Υγείας	35
1.4 Το Καρδιαγγειακό Συνεχές: Το «Φαινόμενο Ντόμινο»	37
1.4.1 Οι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου οδηγούν σε ανεπάρκεια τελικών οργάνων	37
1.5 Στόχοι.....	39
2. Υποκείμενα Αίτια – Ιδιοπαθής Υπέρταση.....	40
2.1 Ορισμός και επιδημιολογική σημασία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.....	40
2.2 Παθοβιοχημεία και μοριακοί μηχανισμοί της ιδιοπαθούς υπέρτασης.....	41
2.2.1 Υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος	41
2.2.2 Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)	42
2.2.3 Νεφρικοί μηχανισμοί και διαταραχή της ομοιόστασης του νατρίου	42
2.2.4 Αγγειακή αναδιαμόρφωση και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων.....	43
2.2.5 Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες	44
2.3 Η ιδιοπαθής υπέρταση ως παθοφυσιολογικό υπόστρωμα των καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	45

2.3.1	Υπέρταση και αθηροσκλήρωση.....	46
2.3.2	Υπέρταση και στεφανιαία νόσος	46
2.3.3	Υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια	46
2.3.4	Υπέρταση και αγγειακή εγκεφαλική νόσος	47
2.4	Βιοδείκτες στην ιδιοπαθή υπέρταση.....	48
2.5	Φαρμακευτικές προσεγγίσεις στην ιδιοπαθή υπέρταση	49
3.	Στεφανιαία Νόσος (CAD) και Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (AMI).....	51
3.1	Ορισμός και Επιδημιολογία της Στεφανιαίας Νόσου	51
3.2	Παθοβιοχημεία και Μοριακοί Μηχανισμοί της Αθηροσκλήρωσης	51
3.2.1	Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία	52
3.2.2	Οξειδωτικό Στρες και Οξείδωση της LDL	55
3.2.3	Φλεγμονώδης απάντηση και σχηματισμός αφρωδών κυττάρων	58
3.2.4	Ανάπτυξη και εξέλιξη αθηρωματικής πλάκας	60
3.3	Παθοφυσιολογία της Στεφανιαίας Νόσου	63
3.3.1	Στένωση στεφανιαίων αγγείων	63
3.3.2	Μυοκαρδιακή Ισχαιμία	65
3.3.3	Σταθερή και Ασταθής Στηθάγχη	67
3.4	Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction, AMI)	68
3.4.1	Ρήξη αθηρωματικής πλάκας και θρόμβωση	68
3.4.2	Κυτταρική βλάβη και νέκρωση καρδιομυοκυττάρων.....	71
3.4.3	Μηχανισμοί επαναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου μετά το έμφραγμα	73
3.5	Εισαγωγή στους καρδιακούς βιοδείκτες.....	75
3.5.1	Κλασικοί βιοδείκτες μυοκαρδιακής βλάβης.....	77
3.5.2	Καρδιακές τροπονίνες (cTnI και cTnT).....	78
3.5.3	Τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας (hs-cTn)	82
3.5.4	Αναδυόμενοι βιοδείκτες (H-FABP, Copeptin, microRNAs).....	84
3.5.5	Πολυβιοδεικτική προσέγγιση και μελλοντικές προοπτικές.....	87
3.6	Φαρμακευτικές προσεγγίσεις.....	88
3.6.1	Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.....	88
3.6.2	Αντιπηκτικά.....	90
3.6.3	Υπολιπιδαιμική θεραπεία.....	91
3.6.4	B-αναστολείς	92
3.6.5	Σύγχρονες και αναδυόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις	93

4.	Καρδιακή Ανεπάρκεια (HF).....	96
4.1	Ορισμός και Ταξινόμηση της Καρδιακής Ανεπάρκειας	96
4.1.1	Καρδιακή Ανεπάρκεια με Μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης (HFrEF)	96
4.1.2	Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης (HFpEF)	97
4.1.3	Καρδιακή Ανεπάρκεια με Ήπια Μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης (HFmrEF).....	98
4.1.4	Οξεία και Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια	99
4.2	Παθοφυσιολογία της Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	100
4.2.1	Μείωση της Καρδιακής Παροχής και Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί	101
4.2.2	Ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος.....	103
4.2.3	Ενεργοποίηση του Συστήματος Ρενίνης–Αγγειοτενσίνης–Αλδοστερόνης (RAAS) 104	
4.2.4	Φλεγμονή και Οξειδωτικό Στρες	106
4.3	Μοριακή και Παθοβιοχημική Βάση της Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	106
4.3.1	Καρδιακή Αναδιαμόρφωση και Υπερτροφία Μυοκαρδίου.....	107
4.3.2	Μυοκαρδιακή Ίνωση	108
4.3.3	Διαταραχή της Ομοιόστασης του Ασβεστίου και της Σύζευξης Διέγερσης– Συστολής.....	109
4.3.4	Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία και Ενεργειακή Ανεπάρκεια	112
4.3.5	Απόπτωση και Απώλεια Καρδιομυοκυττάρων	116
4.4	Βιοδείκτες Καρδιακής ανεπάρκειας.....	118
4.4.1	Νατριουρητικό Πεπτίδιο Τύπου B (BNP) και NT-proBNP	119
4.4.2	Νεότεροι Βιοδείκτες Ίνωσης και Μυοκαρδιακής Αναδιαμόρφωσης (Galectin-3 και sST2)	120
4.5	Φαρμακολογικές Προσεγγίσεις στην Καρδιακή Ανεπάρκεια	122
4.5.1	B-Αναστολείς.....	123
4.5.2	Αναστολείς Υποδοχέα Αγγειοτενσίνης–Νεπριλυσίνης (ARNIs)	124
4.5.3	Ανταγωνιστές Υποδοχέα Μεταλλοκορτικοειδών (MRAs)	126
4.5.4	Αναστολείς του Συμμεταφορέα Νατρίου–Γλυκόζης Τύπου 2 (SGLT2 Inhibitors) 127	
4.5.5	Η Σύγχρονη Θεραπευτική Στρατηγική της HFrEF: Οι «Τέσσερις Πυλώνες»... 128	
5.	Αγγειακή Εγκεφαλική Νόσος	130
5.1	Ορισμός και Ταξινόμηση	130
5.2	Παθοβιοχημεία της Εγκεφαλικής Ισχαιμίας	131
5.2.1	Αγγειακή Απόφραξη και Εγκεφαλική Ισχαιμία	131

5.2.2	Ισχαιμική Πέναμπρα και Πυρήνας Εμφράγματος	132
5.2.3	Ενεργειακή Ανεπάρκεια, Εξιτοτοξικότητα Γλουταμικού και Διαταραχή της Ομοιόστασης Ασβεστίου	133
5.2.4	Οξειδωτικό Στρες και Φλεγμονώδης Απόκριση	135
5.2.5	Διαταραχή του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού και Κυτταρικός Θάνατος.....	136
5.3	Καρδιοεμβολικό Εγκεφαλικό και Κολπική Μαρμαρυγή.....	138
5.3.1	Παθοφυσιολογία Σχηματισμού Θρόμβου λόγω Κολπικής Μαρμαρυγής.....	138
5.3.2	Εμβολισμός στην Εγκεφαλική Κυκλοφορία.....	139
5.4	Βιοδείκτες στη διάγνωση εγκεφαλικού	140
5.4.1	D-dimer	140
5.4.2	GFAP.....	142
5.4.3	S100B και UCH-L1	142
5.5	Φαρμακολογικές Προσεγγίσεις	144
5.5.1	Οξεία Αντιμετώπιση: Ενδοφλέβια Θρομβόλυση (Alteplase)	144
5.5.2	Μακροχρόνια Πρόληψη: DOACs έναντι Warfarin	145
6.	Μελλοντικές προοπτικές και Συμπεράσματα.....	147
6.1	Σύγχρονες Τάσεις και Μελλοντικές Κατευθύνσεις στην Καρδιαγγειακή Ιατρική	147
6.1.1	Εξατομικευμένη Ιατρική και Μοριακή Στόχευση	147
6.1.2	Αναδυόμενοι Βιοδείκτες και Νέες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις	147
6.2	Συμπεράσματα	148
6.2.1	Ο Κεντρικός Ρόλος της Παθοβιοχημείας στα Καρδιαγγειακά Νοσήματα	148
6.2.2	Η Συμβολή των Βιοδεικτών και των Στοχευμένων Θεραπειών στη Βελτίωση της Πρόγνωσης	149
6.2.3	Ολοκληρωμένη Προσέγγιση για την Αντιμετώπιση των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων.....	149
7.	Βιβλιογραφία	151

Κατάλογος Εικόνων και Σχημάτων

Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της ιεραρχικής δομικής οργάνωσης του μυοκαρδίου.. Προσαρμοσμένο από Sacks et al. (2019). ¹	22
Εικόνα 2: Συγκριτική απεικόνιση της δομής του αγγειακού δικτύου. Η ανατομική σύσταση του αγγειακού τοιχώματος—και συγκεκριμένα το ενδοθήλιο, ο ελαστικός ιστός, ο λείος μυϊκός ιστός και ο ινώδης συνδετικός ιστός—παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάλογα με τις βιομηχανικές απαιτήσεις του εκάστοτε αγγειακού τμήματος. Προσαρμοσμένο από Williams et al. (2025). ⁸	25
Εικόνα 3: Το διάγραμμα Wiggers, που απεικονίζει τη χρονική συσχέτιση μεταξύ της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς (ΗΚΓ), των μεταβολών του όγκου της αριστερής κοιλίας, και των πιέσεων στον αριστερό κόλπο, την αριστερή κοιλία και την αορτή, καθώς και των αντίστοιχων καρδιακών ήχων κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Προσαρμοσμένο από Cardiovascular Physiology Concepts, Δεύτερη Έκδοση (2012). ¹³	27
Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση της ενδοκυττάριας ενεργειακής μονάδας (Intracellular Energetic Unit, ICEU) σε καρδιακό μυοκυττάρου. Απεικονίζεται η στενή χωρική οργάνωση των μιτοχονδρίων σε σχέση με τα σαρκομερίδια, τα T-σωληνάρια και το σαρκοπλασματικό δίκτυο (Sarcoplasmic Reticulum, SR). Η διάταξη αυτή διευκολύνει την άμεση μεταφορά ATP, ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) και δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), καλύπτοντας τις υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις της συσταλτικής λειτουργίας. ¹⁵	32
Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση της σηματοδοτικής οδού του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο αγγειακό τοίχωμα υπό φυσιολογικές συνθήκες και κατά τη φλεγμονή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοθηλιακή συνθετάση (eNOS) παράγει NO, το οποίο διαχέεται στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και ενεργοποιεί τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση (sGC), οδηγώντας σε παραγωγή cGMP και αγγειοδιαστολή. Αντίθετα, σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και διαταράσσει τη φυσιολογική σηματοδότηση, συμβάλλοντας στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. ⁹	35
Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση των κυριότερων μηχανισμών που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Η αλληλεπίδραση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), της κατακράτησης νατρίου και ύδατος, της μεταβολής της καρδιακής παροχής, της αύξησης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, καθώς και των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οδηγεί στη χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Προσαρμοσμένο από Adua (2023). ³⁶	45
Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση της προοδευτικής εξέλιξης των επιπλοκών της αρτηριακής υπέρτασης στα κύρια όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, της καρδιάς και του εγκεφάλου. Η παρατεταμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης οδηγεί αρχικά σε πρώιμες δομικές και λειτουργικές μεταβολές, οι οποίες με την πάροδο του χρόνου εξελίσσονται σε σοβαρές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές. Προσαρμοσμένο από McCammon et al. (2020). ³⁷	48

- Εικόνα 8:** Σχηματική αναπαράσταση των κυριότερων μοριακών μηχανισμών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η αυξημένη παραγωγή ROS από πηγές όπως η NADPH οξειδάση, τα μιτοχόνδρια και τα φλεγμονώδη κύτταρα μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO μέσω σχηματισμού υπεροξυνιτρώδους (ONOO^-) και οξείδωσης της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH_4). Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε αποσύζευξη της eNOS, διαταραχή της σηματοδότησης μέσω της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC) και της cGMP, καθώς και σε αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης και φλεγμονωδών μεσολαβητών. Προσαρμογή από Mlynarska et al. (2025).⁴⁷53
- Εικόνα 9:** Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου του οξειδωτικού στρες στην αθηρογένεση. Οι αντιδραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) προάγουν την οξείδωση της LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο, οδηγώντας σε ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1), στρατολόγηση μονοκυττάρων, σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και προοδευτική ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Προσαρμογή από Batty et al. (2022)⁴⁹57
- Εικόνα 10:** Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού αφρωδών κυττάρων κατά την αθηρογένεση. Η οξειδωμένη LDL (oxLDL) προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα μέσω των υποδοχέων LOX-1, CD36 και SR-A1. Η ελεύθερη χοληστερόλη που προκύπτει μετά την ενδοκυττάρωση μπορεί να εστεροποιηθεί μέσω της ACAT1 και να αποθηκευτεί ως χοληστερυλεστέρες, οδηγώντας στον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Αντίθετα, οι μεταφορείς ABCA1, ABCG1 και SR-BI συμμετέχουν στην απομάκρυνση της χοληστερόλης προς τις HDL λιποπρωτεΐνες, συμβάλλοντας στη διατήρηση της ενδοκυττάριας λιπιδικής ομοιόστασης. Προσαρμογή από Chistiakov et al. (2017).⁵³59
- Εικόνα 11:** Στάδια εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής βλάβης σύμφωνα με την ιστοπαθολογική ταξινόμηση της αθηροσκλήρωσης. Η διαδικασία ξεκινά με τη συσσώρευση αφρωδών κυττάρων (Type I), εξελίσσεται σε λιπώδη γραμμώση (Type II), ενδιάμεση βλάβη (Type III), αθήρωμα με εξωκυττάριο λιπιδικό πυρήνα (Type IV), ινοαθήρωμα με σχηματισμό ινώδους κάψας (Type V) και τελικά σε επιπλεγμένη βλάβη με ρήξη, αιμορραγία ή θρόμβωση (Type VI). Προσαρμογή από Dawson et al. (2022).⁵⁷ 62
- Εικόνα 12:** Η ισχαιμική αλληλουχία (ischemic cascade) κατά την εξέλιξη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η μείωση της στεφανιαίας αιμάτωσης οδηγεί διαδοχικά σε διαταραχή της κατανομής της ροής, υποάρδευση του μυοκαρδίου, διαστολική και συστολική δυσλειτουργία, ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές και εμφάνιση στηθάγχης, ενώ η παρατεταμένη ισχαιμία μπορεί να καταλήξει σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Προσαρμογή από Stillman et al. (2018).⁶⁸66
- Εικόνα 13:** Σχηματική αναπαράσταση της εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής πλάκας προς αθηροθρόμβωση και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η οξείδωση της LDL και ο σχηματισμός αφρωδών κυττάρων οδηγούν στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Η ρήξη ή διάβρωση της πλάκας προκαλεί έκθεση θρομβογόνων συστατικών στο κυκλοφορούν αίμα, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, απελευθέρωση ADP και θρομβοξάνης A_2 , ενεργοποίηση των υποδοχέων GPIIb/IIIa και τελικά σχηματισμό ενδοστεφανιαίου θρόμβου. Προσαρμοσμένο από Vargas et al. (2021).⁷⁸70
- Εικόνα 14:** Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και κυτταρική βλάβη κατά τη μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η ισχαιμία οδηγεί σε μείωση της παραγωγής ATP, διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου, αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), άνοιγμα

του μιτοχονδριακού πόρου διαπερατότητας (mPTP), απελευθέρωση κυτοχρώματος c και τελικά απόπτωση ή νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων. Προσαρμοσμένο από Chen et al. (2025).⁸⁰ 72

Εικόνα 15: Βασικοί μηχανισμοί μεταεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Remodeling, LVR). Μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ενεργοποιούνται φλεγμονώδεις, νευροορμονικοί και δομικοί μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένων της φλεγμονής, της επαναιματικής βλάβης, της αποδόμησης και αναδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, της ίνωσης και των μηχανικών μεταβολών του κοιλιακού τοιχώματος. Η συνδυασμένη δράση των μηχανισμών αυτών καθορίζει την εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά το έμφραγμα.⁸¹ 74

Εικόνα 16: Σχηματική αναπαράσταση του συμπλέγματος της καρδιακής τροπονίνης στο λεπτό ινίδιο του σαρκομερίου. Η τροπονίνη αποτελείται από τις υπομονάδες TnC, TnI και TnT και, σε συνεργασία με την τροπομυοσίνη, ρυθμίζει την αλληλεπίδραση ακτίνης–μυοσίνης κατά τη μυϊκή συστολή μέσω της δέσμευσης ιόντων ασβεστίου (Ca²⁺). Προσαρμοσμένο από Sayed Masri et al., 2025.⁹⁸ 79

Εικόνα 17: Συγκριτική απεικόνιση της χρονικής κινητικής των κυριότερων βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρουσιάζονται οι διαφορές στον χρόνο εμφάνισης, στην κορύφωση και στη διάρκεια παραμονής των βιοδεικτών στην κυκλοφορία.⁹⁹ 82

Εικόνα 18: Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF). Οι ασθενείς διακρίνονται σε καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο (HFrEF), ήπια μειωμένο (HFmrEF) και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).¹²⁵ 99

Εικόνα 19: Σχηματική απεικόνιση των βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας. Η μυοκαρδιακή βλάβη οδηγεί σε κοιλιακή δυσλειτουργία και μείωση της καρδιακής παροχής, γεγονός που ενεργοποιεί νευροορμονικούς και φλεγμονώδεις μηχανισμούς, όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS), το σύστημα ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS) και τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, συμβάλλοντας στην αναδιαμόρφωση και την εξέλιξη της νόσου.¹²⁸ 101

Εικόνα 20: Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης ή του ενδαγγειακού όγκου διεγείρει την έκκριση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών, οδηγώντας στον σχηματισμό αγγειοτενσίνης II και στην έκκριση αλδοστερόνης. Οι δράσεις αυτές προάγουν την αγγειοσύσπαση, την κατακράτηση νατρίου και ύδατος και την καρδιακή αναδιαμόρφωση.¹³² 105

Εικόνα 21: Σύγκριση φυσιολογικής καρδιάς με τις δύο κύριες μορφές παθολογικής μυοκαρδιακής υπερτροφίας. Η έκκεντρη υπερτροφία (eccentric hypertrophy) χαρακτηρίζεται από διάταση της αριστερής κοιλίας και σχετίζεται κυρίως με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), ενώ η συγκεντρική υπερτροφία (concentric hypertrophy) χαρακτηρίζεται από πάχυνση του μυοκαρδιακού τοιχώματος και σχετίζεται συχνότερα με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).¹³³ 108

- Εικόνα 22: Φυσιολογική σύζευξη διέγερσης–συστολής (excitation–contraction coupling) στα καρδιομυοκύτταρα.** Η είσοδος Ca^{2+} μέσω των διαύλων ασβεστίου τύπου L προκαλεί απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω των υποδοχέων ρυανοδίνης (RyR2), οδηγώντας σε συστολή του μυοκαρδίου. Η χάλαση επιτυγχάνεται κυρίως μέσω επαναπρόσληψης του ασβεστίου από την αντλία SERCA2a και απομάκρυνσής του μέσω του εναλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX).¹³⁹ 111
- Εικόνα 23: Διαταραχή της σύζευξης διέγερσης–συστολής στην καρδιακή ανεπάρκεια.** Η μειωμένη λειτουργία της SERCA2a, η αυξημένη διαρροή ασβεστίου μέσω των υποδοχέων RyR2 και η αυξημένη δραστηριότητα του εναλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) οδηγούν σε διαταραχή της ενδοκυττάριας ομοιόστασης του ασβεστίου, μειωμένη συσταλτικότητα και αυξημένο αρρυθμιογόνο κίνδυνο.¹³⁷ 112
- Εικόνα 24: Σχηματική απεικόνιση των βασικών παθοβιολογικών μηχανισμών που συνδέουν τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία με την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.** Η διαταραχή της οξειδωτικής φωσφορύλιωσης και της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή ATP, αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου, φλεγμονή και ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικού θανάτου, συμβάλλοντας στην προοδευτική επιδείνωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας.¹³⁷ 114
- Εικόνα 25: Σχηματική απεικόνιση της ενδογενούς (μιτοχονδριακής) οδού της απόπτωσης.** Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αντι-αποπτωτικών (Bcl-2, Bcl-xL) και προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών (Bax, Bak) οδηγεί σε απελευθέρωση κυτοχρώματος c, σχηματισμό του αποπτοσώματος και ενεργοποίηση των κασπασών που καταλήγουν στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.¹⁴⁴ 117
- Εικόνα 26: Σχηματική αναπαράσταση της απόφραξης εγκεφαλικού αγγείου και του σχηματισμού του πυρήνα εμφράγματος και της περιβάλλουσας ισχαιμικής πέναμπρας.** Ο πυρήνας εμφράγματος αντιστοιχεί σε περιοχή μη αναστρέψιμης βλάβης, ενώ η πέναμπρα περιλαμβάνει δυνητικά βιώσιμο εγκεφαλικό ιστό που μπορεί να διασωθεί με έγκαιρη αποκατάσταση της αιματικής ροής.²¹⁶ 133
- Εικόνα 27: Σχηματική αναπαράσταση της εξιτοτοξικότητας του γλουταμικού κατά την εγκεφαλική ισχαιμία.** Η ενεργειακή ανεπάρκεια προκαλεί αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και συσσώρευση γλουταμικού στον εξωκυττάριο χώρο, οδηγώντας σε υπερενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA και AMPA, αυξημένη είσοδο ασβεστίου, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και τελικά σε νευρωνική βλάβη και σχηματισμό εμφράγματος.²¹⁷ 135
- Εικόνα 28: Πρώιμα αγγειακά, περιαγγειακά και παρεγχυματικά γεγονότα που ενεργοποιούνται μετά από εγκεφαλική ισχαιμία και επαναιμάτωση.** Η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, η ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων και η διαταραχή της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού συμβάλλουν στην εξέλιξη της ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης.¹⁷⁴ 138

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Συγκριτική παρουσίαση της χρονικής κινητικής των κυριότερων βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρουσιάζονται ο χρόνος πρώτης ανίχνευσης στο αίμα, ο χρόνος κορύφωσης και η διάρκεια παραμονής τους στην κυκλοφορία.81

Συντομεύσεις και Ακρωνύμια

Σύμβολο	Πλήρης Ονομασία	Περιγραφή
VSMCs	Vascular Smooth Muscle Cells	Αγγειακά Λεία Μυϊκά Κύτταρα
MEJs	Myoendothelial Junctions	Μυοενδοθηλιακές Συνδέσεις
NO	Nitric Oxide	Νιτρικό Οξύ
MAP	Mean Arterial Pressure	Μέση Αρτηριακή Πίεση
SVR	Systemic Vascular Resistance	Συστηματικής Αγγειακής Αντίστασης
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική Αδενοσίνη
ICEU	Intracellular Energetic Unit	Ενδοκυττάρια Ενεργειακή Μονάδα
AMPK	Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase	Μονοφωσφορική Αδενοσίνη Πρωτεϊνική Κινάση
ROS	Reactive Oxygen Species	Δραστικών Μορφών Οξυγόνου
SR	Sarcoplasmic Reticulum	Σαρκοπλασματικό Δίκτυο
eNOS	endothelial Nitric Oxide Synthase	Ενδοθηλιακή Συνθετάση του Μονοξειδίου του Αζώτου
sGC	soluble Guanylate Cyclase	διαλυτή Γουανυλική Κυκλάση
GTP	Guanosine Triphosphate	Τριφωσφορικής Γουανοσίνης
cGMP	cyclic Guanosine Monophosphate	κυκλική Μονοφωσφορική Γουανοσίνη
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms	Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί
CVD	Cardiovascular Disease	Καρδιαγγειακή Νόσος
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
SDI	Social- demographic Index	Χαμηλό Κοινωνικοδημογραφικό Δείκτη
LDL	Low-Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System	Σύστημα Ρενίνης–Αγγειοτενσίνης–Αλδοστερόνης
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme	Μετατρεπτικό Ένζυμο της Αγγειοτενσίνης
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ARBs	Angiotensin Receptor Blockers	Ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II
CAD	Coronary Artery Disease	Στεφανιαία Νόσος
PGI ₂	Prostaglandin I ₂	προστακυκλίνη

EDHF	Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor	Παράγοντες υπερπόλωσης προερχόμενοι από το ενδοθήλιο
eNOS	endothelial Nitric Oxide Synthase	ενδοθηλιακή Συνθάση του Μονοξειδίου του Αζώτου
sGC	soluble guanylate cyclase	διαλυτή Γουανυλική Κυκλάση
BH ₄	Tetrahydrobiopterin	Τετραϋδροβιοπτερίνης
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1	Μόρια Αγγειακής Προσκόλλησης 1
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1	Μόρια Μεσοκυττάριας Προσκόλλησης 1
E-selectin	Endothelial Selectin	Ενδοθηλιακή Σελεκτίνη
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha	Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου Άλφα
IL-1β	Interleukin-6	Ιντερλευκίνη 6
SOD	Superoxide Dismutase	Υπεροξειδική Δισμουτάση
GPX	Glutathione peroxidase	Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης
TRX	Thioredoxin	Θειορεδοξίνη
oxLDL	oxidized LDL	οξειδωμένης LDL
MDA	Malondialdehyde	Μαλονδιαλδεϋδης
MPO	Myeloperoxidase	Μυελοϋπεροξειδάσης
CD36	Cluster of Differentiation 36	Υποδοχέας εκκαθαριστής τύπου CD36
SR-A	Scavenger Receptor Class A	Υποδοχέας εκκαθαριστής κατηγορίας Α
LOX-1	Lectin-like Ox-LDL Receptor-1	Υποδοχέας για την οξειδωμένη LDL που μοιάζει με λεκτίνη
ACAT1	Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1	Μιτοχονδριακή ακετυλο-CoA ακετυλοτρανσφεράση
ABCA1	ATP-Binding Cassette A1	Μεταφορέας κασέτας σύνδεσης με ATP τύπου A1
ABCG1	ATP-Binding Cassette G1	Μεταφορέας κασέτας σύνδεσης με ATP τύπου G1
SR-BI	Scavenger Receptor Class B Type I	Υποδοχέας σαρωτής κατηγορίας B τύπου I
ADP	Adenosine diphosphate	Διφωσφορική Αδενοσίνη
TXA ₂	Thromboxane A ₂	Θρομβοξάνη A ₂
GPIIb/IIIa	Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor	Υποδοχέας γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa

DAMPs	Damage-Associated Patterns	Molecular	Ενδοκυττάρια μόρια κινδύνου
AMI	Acute Myocardial Infarction		Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
AST	Aspartate transaminase		Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση
LDH	Lactate Dehydrogenase		Γαλακτική Αφυδρογονάση
CK	Creatine Kinase		Κρεατινική Κινάση
CK-MB	Creatine Kinase-MB		Ισοένζυμο κρεατινικής κινάσης
cTn	cardiac Troponin		Καρδιακή Τροπονίνη
hs-cTn	high-sensitivity cardiac troponins		Υψηλής ευαισθησίας καρδιακές τροπονίνες
H-FABP	Heart-Type Fatty Acid Binding Protein		Πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων καρδιακού τύπου
AVP	Arginine Vasopressin		Μόριο της Αργινίνης-αγγειοπιεστικής
CRP	C-reactive protein		C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein		Υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
ASA	Acetylsalicylic acid		Ασπιρίνη
COX-1	Cyclooxygenase-1		Κυκλοοξυγενάση-1
TXA ₂	Thromboxane A ₂		Θρομβοξανής A ₂
PCI	Percutaneous Coronary Intervention		Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy		Διπλή Αντιαιμοπεταλιακή Αγωγή
UFH	Unfractionated Heparin		Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη
LMWH	Low Molecular Weight Heparins		Ηπαρίνες Χαμηλού Μοριακού Βάρους
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A		3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμο Α
HF	Heart Failure		Καρδιακή Ανεπάρκεια
HF _r EF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction		Καρδιακή Ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης
HF _p EF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction		Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
HF _{mr} EF	Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction		Καρδιακή Ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης
ECM	extracellular matrix		εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας

ECC	Excitation–Contraction Coupling	Σύζευξη διέγερσης–συστολής
LTCC	L-type calcium channels	διαύλων ασβεστίου τύπου L
RyR2	Ryanodine Receptor 2	υποδοχείς ρυανοδίνης τύπου 2
CICR	calcium-induced calcium release	
NCX	Na ⁺ /Ca ²⁺ Exchanger	Εναλλάκτης Νατρίου– Ασβεστίου
PLB	Phospholamban	φωσφολαμβάνη
mPTP	mitochondrial Permeability Transition Pore	Μιτοχονδριακού Πόρου Διαπερατότητας Μετάπτωσης
BNP	B-type Natriuretic Peptide	Νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide	Αμινοτελικό τμήμα του Προπεπτιδίου τύπου B
ARNIs	Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitors	Αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης–νεπριλυσίνης
MRAs	Mineralocorticoid Receptor Antagonists	Ανταγωνιστές υποδοχέα μεταλλοκορτικοειδών
SGLT2 Inhibitors	Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors	Αναστολείς του Συμμεταφορέα Νατρίου–Γλυκόζης Τύπου 2
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-μεθυλο-D-ασπαρτικό
AMPA	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ
BBB	Blood-Brain Barrier	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	Κλίμακα Εγκεφαλικού Επεισοδίου των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας
LVO	Large Vessel Occlusion	Απόφραξη μεγάλου αγγείου
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein	Όξινη ινώδης πρωτεΐνη των γλοιίων
UCH-L1	Ubiquitin C-terminal hydrolase L1	Υδρολάση του C-τελικού άκρου της Ουβικιτίνης
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator	Ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου ιστού
DOACs	Direct Oral Anticoagulants	Άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών

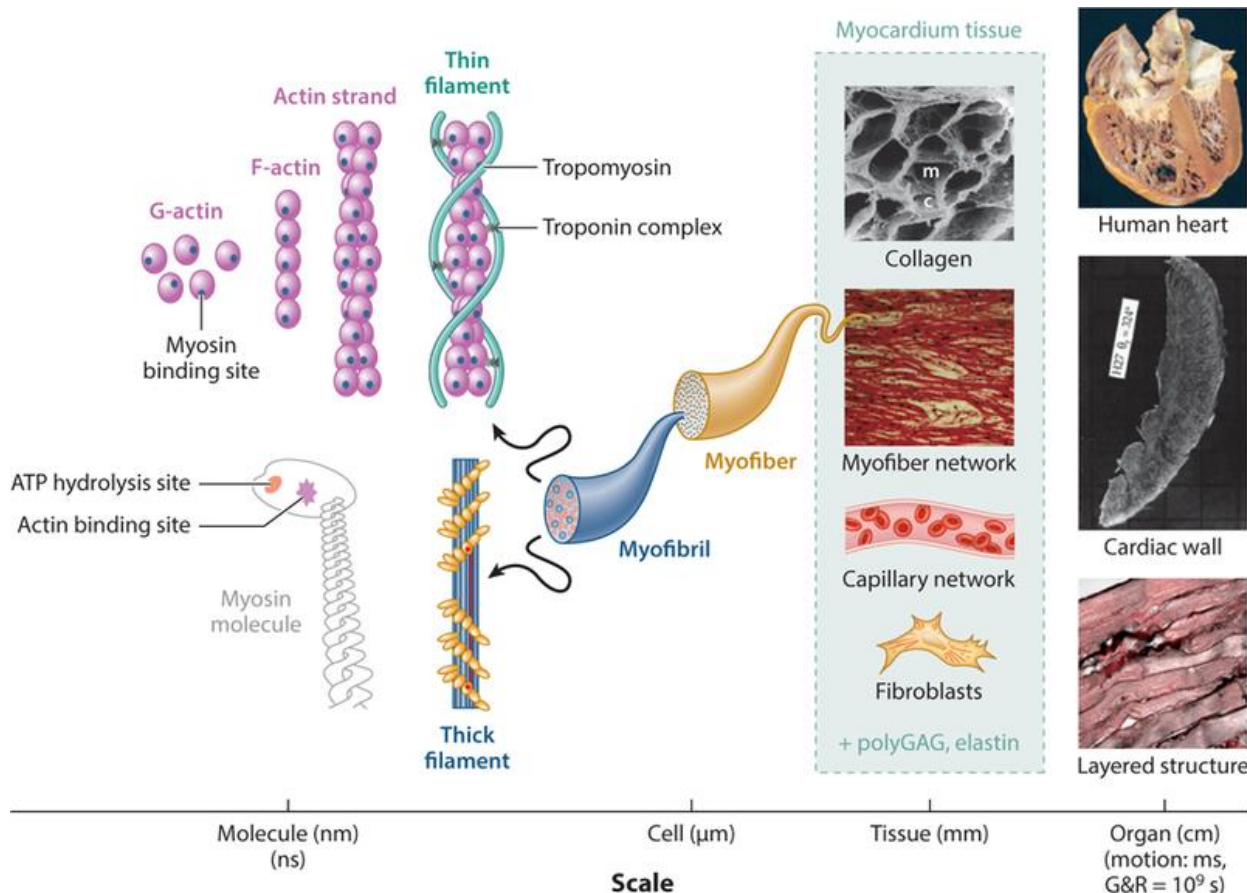
1. Εισαγωγή- Το καρδιαγγειακό σύστημα

1.1 Επισκόπηση της Καρδιαγγειακής Ανατομίας και Φυσιολογίας

Το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελεί ένα κλειστό δίκτυο μεταφοράς υψηλής πίεσης, το οποίο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης σε ολόκληρο τον οργανισμό. Στον πυρήνα της λειτουργίας του βρίσκονται δύο βασικά και στενά αλληλοεξαρτώμενα μεταξύ τους στοιχεία: η καρδιά, που δρα ως μυϊκή αντλία και το εκτεταμένο, διακλαδιζόμενο δίκτυο των αιμοφόρων αγγείων, το οποίο εξασφαλίζει τη διανομή του αίματος. Τα δύο αυτά στοιχεία λειτουργούν συντονισμένα υποστηρίζοντας τη πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία και επιτρέποντας τη συνεχή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στους ιστούς, καθώς και την απομάκρυνση των μεταβολικών παραπροϊόντων. Τα περισσότερα καρδιαγγειακά νοσήματα σχετίζονται με διαταραχές αυτής της ισορροπίας, συνεπώς η κατανόηση της φυσιολογικής λειτουργίας ενός υγιούς συστήματος καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική.

1.1.1 Βιολογία του Καρδιακού Μυός (Μυοκάρδιο)

Το μυοκάρδιο αποτελεί έναν ιδιαίτερα εξειδικευμένο ιστό, του οποίου η δομή είναι προσαρμοσμένη ώστε να επιτρέπει τη συνεχή και συγχρονισμένη λειτουργία της καρδιάς ως αντλίας.¹ Η αντλητική αυτή ικανότητα βασίζεται σε μια σύνθετη μικροσκοπική αρχιτεκτονική, η οποία περιλαμβάνει καρδιακά μυϊκά κύτταρα, εξειδικευμένες διακυτταρικές συνδέσεις και μια ανθεκτική εξωκυττάρια μήτρα. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται η πολυεπίπεδη οργάνωση του μυοκαρδίου από τα μοριακά συστατικά των λεπτών και παχέων νηματίων (ακτίνη και μυοσίνη) έως τα ανώτερα επίπεδα οργάνωσης, συμπεριλαμβανομένων των μυοϊνιδίων, των μυοϊνών και της ιστικής αρχιτεκτονικής του καρδιακού μυός.



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της ιεραρχικής δομικής οργάνωσης του μυοκαρδίου.. Προσαρμοσμένο από Sacks et al. (2019).¹

Σε κυτταρικό επίπεδο, η θεμελιώδης δομική μονάδα του μυοκαρδίου είναι το καρδιακό μυοκύτταρο. Η εσωτερική του οργάνωση είναι ιδιαίτερα εξειδικευμένη, ώστε να υποστηρίζει τη συνεχή μηχανική λειτουργία της καρδιάς. Χαρακτηρίζεται από πυκνά διατεταγμένα ενδοκυττάρια συστατικά, κυρίως τα σαρκομερίδια, τα οποία αποτελούν τις βασικές συσταλτικές μονάδες του κυττάρου. Παράλληλα, για την κάλυψη των εξαιρετικά υψηλών και συνεχών ενεργειακών απαιτήσεων που συνεπάγεται η συνεχής σύσπαση των σαρκομεριδίων, το καρδιακό μυοκύτταρο εμφανίζει επίσης υψηλή πυκνότητα μιτοχονδρίων. Τα οργανίδια αυτά, μαζί με τα σαρκομερίδια, περιβάλλονται από το σαρκεύλημμα, μία εξειδικευμένη κυτταρική μεμβράνη που συμβάλλει στη ρύθμιση του περιβάλλοντος του κυττάρου.²

Ωστόσο, τα μεμονωμένα καρδιακά μυοκύτταρα δεν μπορούν να λειτουργήσουν ανεξάρτητα, αλλά απαιτείται να συσπώνται με απόλυτο συγχρονισμό. Ο συγχρονισμός αυτός επιτυγχάνεται μέσω εξαιρετικά εξειδικευμένων δομών, που ονομάζονται εμβόλιμοι δίσκοι. Στους δίσκους αυτούς εντοπίζονται οι χασμοσυνδέσεις (gap junctions), οι οποίες αποτελούν δομικούς και μοριακούς καθοριστικούς παράγοντες της διακυτταρικής επικοινωνίας. Οι χασμοσυνδέσεις

εξασφαλίζουν τη φυσική σύζευξη των μυοκυττάρων και επιτρέπουν την ταχεία και συνεχή μεταφορά ηλεκτρικών ρευμάτων σε όλο τον ιστό, διασφαλίζοντας ότι η καρδιά λειτουργεί ως ένα ενιαίο και συγχρονισμένο σύστημα και όχι ως σύνολο ανεξάρτητων κυττάρων.⁴

Τα αλληλοσυνδεδεμένα αυτά κύτταρα περιβάλλονται και υποστηρίζονται από ένα σημαντικό εξωκυττάριο ικρίωμα. Η δομική ακεραιότητα και οι μηχανικές ιδιότητες του μυοκαρδίου, όπως η εφελκυστική αντοχή και η δυσκαμψία καθορίζονται από μια πολύπλοκη εξωκυττάρια μήτρα, η οποία αποτελείται κυρίως από ένα ινώδες δίκτυο κολλαγόνου. Συγκεκριμένα, τα κολλαγόνα τύπου I και τύπου III σχηματίζουν ένα ιδιαίτερα οργανωμένο πλαίσιο, το οποίο συγκρατεί τα μυοκύτταρα μεταξύ τους, αποτρέπει την υπερδιάταση του ιστού κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και συμβάλλει στη διατήρηση της απαραίτητης χωρικής ευθυγράμμισης, ώστε να εξασφαλίζεται η αποτελεσματική μετάδοση της παραγόμενης δύναμης.³

Συνοψίζοντας, η λειτουργία του μυοκαρδίου προκύπτει από τη στενή αλληλεπίδραση των δομικών του στοιχείων σε μικροσκοπικό επίπεδο. Οι ενδοκυττάρια συσταλτικές πρωτεΐνες, οι διακυτταρικές ηλεκτρικές χασμοσυνδέσεις και το εξωκυττάριο δίκτυο κολλαγόνου δρουν συντονισμένα, επιτρέποντας τη μετατροπή των κυτταρικών διεργασιών σε αποτελεσματική μηχανική δύναμη σε επίπεδο οργάνου.¹

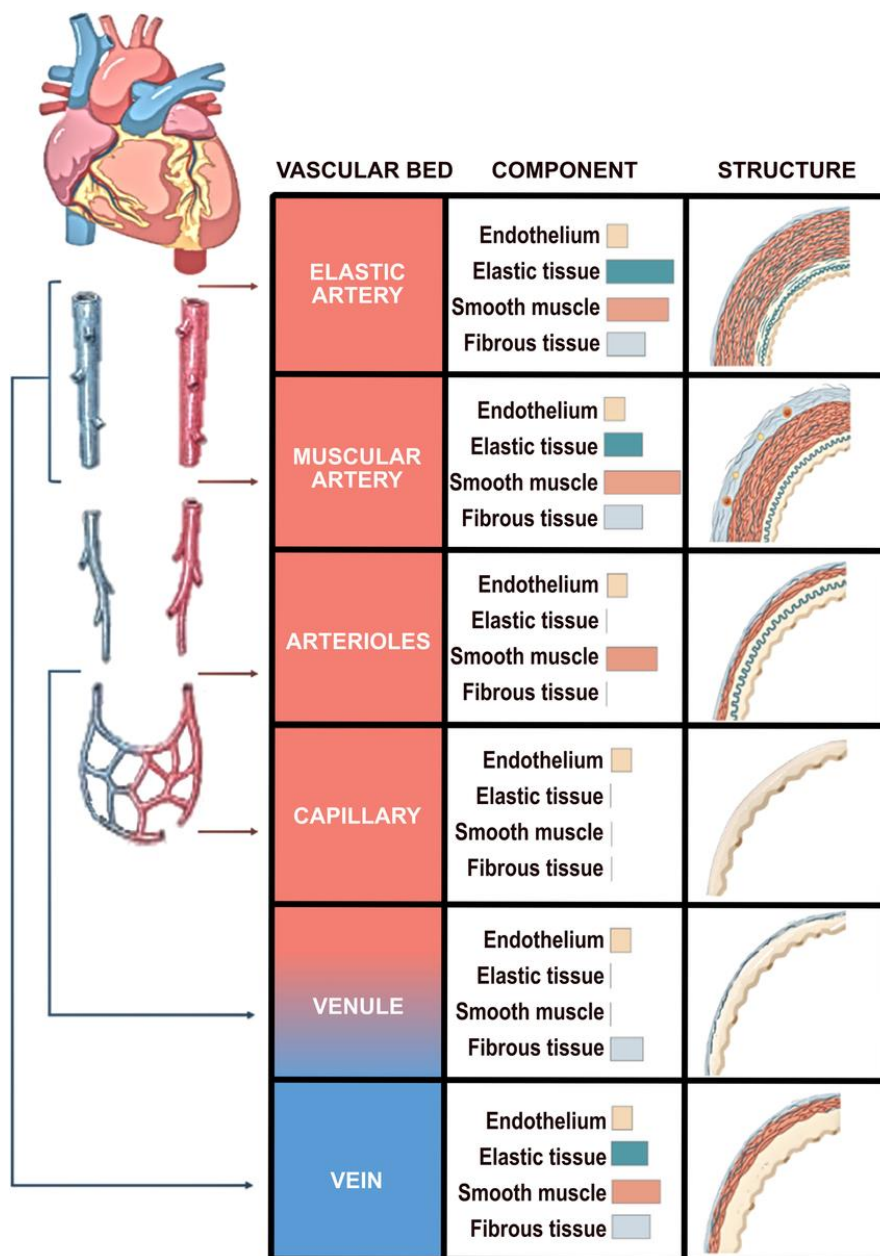
1.1.2 Αγγειακή Ανατομία: Αρτηρίες, Φλέβες και Ενδοθήλιο

Το αγγειακό δίκτυο δεν αποτελεί απλώς ένα σύστημα παθητικών βιολογικών σωλήνων. Αντίθετα, τα αιμοφόρα αγγεία είναι δυναμικά και ετερογενή όργανα, που αποτελούνται από τρεις διακριτές ανατομικές στιβάδες: τον έσω χιτώνα (tunica intima), τον μέσο χιτώνα (tunica media) και τον έξω χιτώνα (tunica adventitia). Η δομική σύσταση και η κυτταρική συμπεριφορά εντός αυτών των στιβάδων καθορίζουν τις βιομηχανικές ιδιότητες ολόκληρου του καρδιαγγειακού συστήματος.⁵

Ο έσω χιτώνας, αποτελείται από ένα μονό στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων που βρίσκεται πάνω σε μια βασική μεμβράνη. Στην εξωτερική του μεριά εντοπίζεται ο μέσος χιτώνας, ο οποίος αποτελείται κυρίως από αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (Vascular Smooth Muscle Cells, VSMCs), ενσωματωμένα σε εξωκυττάρια μήτρα πλούσια σε ελαστίνη και ινώδες κολλαγόνο.⁵ Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα VSMCs εμφανίζουν έναν υψηλά διαφοροποιημένο συσταλτικό φαινότυπο που τους επιτρέπει να ρυθμίζουν ενεργά τη διάμετρο των αγγείων μέσω αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής, ώστε να ανταποκρίνονται στις συστηματικές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της ροής του αίματος.⁶ Η εξωτερικότερη στιβάδα, ο έξω χιτώνας,

περιλαμβάνει ινοβλάστες, νευρικές απολήξεις και συνδετικό ιστό, ο οποίος συμβάλλει στη στήριξη του αγγείου στους διπλανούς ιστούς.

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι η δομική οργάνωση αυτών των τριών στιβάδων παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις κατά μήκος του αγγειακού δικτύου, ώστε να ανταποκρίνεται σε εξαιρετικά εξειδικευμένες βιομηχανικές απαιτήσεις.⁸ Οι αρτηρίες, οι οποίες υπόκεινται σε έντονη, παλμική αιμοδυναμική πίεση απευθείας από την καρδιά, διαθέτουν έναν παχύ και ανθεκτικό μέσο χιτώνα. Ο αρτηριακός αυτός χιτώνας χαρακτηρίζεται από υψηλή συγκέντρωση ελαστικών ινών, παρέχοντας στο αγγείο την απαραίτητη μηχανική ελαστικότητα ώστε να διατείνεται κατά τη συστολή και να επανέρχεται κατά τη διαστολή.⁵ Αντιθέτως, οι φλέβες λειτουργούν κάτω από πολύ χαμηλότερη βαθμίδα πίεσης. Ως εκ τούτου, διαθέτουν λεπτότερα και περισσότερο ελαστικά τοιχώματα, με λιγότερο ανεπτυγμένο μέσο χιτώνα, ενώ χαρακτηρίζονται από την παρουσία εσωτερικών μονόδρομων βαλβίδων που διευκολύνουν την επιστροφή του αίματος έναντι της βαρύτητας.⁸ Οι διαφοροποιήσεις αυτές στη δομή των αγγείων κατά μήκος του αγγειακού δικτύου απεικονίζονται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 2).⁸



Εικόνα 2: Συγκριτική απεικόνιση της δομής του αγγειακού δικτύου. Η ανατομική σύσταση του αγγειακού τοιχώματος—και συγκεκριμένα το ενδοθήλιο, ο ελαστικός ιστός, ο λείος μυϊκός ιστός και ο ινώδης συνδετικός ιστός—παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάλογα με τις βιομηχανικές απαιτήσεις του εκάστοτε αγγειακού τμήματος. Προσαρμοσμένο από Williams et al. (2025).⁸

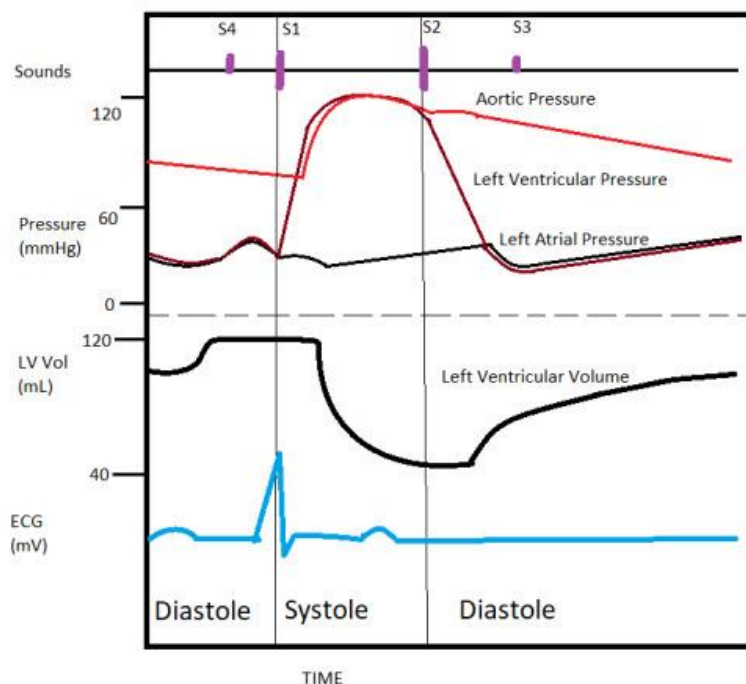
Στο πιο απομακρυσμένο άκρο της αγγειακής ιεραρχίας βρίσκονται τα τριχοειδή αγγεία. Προκειμένου να επιτελέσουν τον ρόλο τους ως τον βασικό τόπο βιολογικής ανταλλαγής, δεν διαθέτουν τόσο μέσο όσο και έξω χιτώνα και αποτελούνται αποκλειστικά από μία μονή στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, γεγονός που επιτρέπει την ταχεία διάχυση οξυγόνου, θρεπτικών ουσιών και μεταβολικών προϊόντων.⁸ Αν και τα τριχοειδή και τα μικρά φλεβίδια δεν περιέχουν λείο μυϊκό ιστό, υποστηρίζονται από εξειδικευμένα κύτταρα γνωστά ως

περικύτταρα, τα οποία συμβάλλουν στη δομική τους σταθερότητα. Επιπλέον, το ενδοθήλιο των τριχοειδών εμφανίζει εξαιρετικά εξειδικευμένη, δομική και λειτουργική ετερογένεια, η οποία εξαρτάται από τον εκάστοτε ιστό. Για παράδειγμα, το ήπαρ διαθέτει ασυνεχές ενδοθήλιο με ελάχιστη ή καθόλου βασική μεμβράνη, επιτρέποντας ελεύθερη διάχυση, οι νεφροί παρουσιάζουν θυριδωτά (fenestrated) ενδοθηλιακά κύτταρα για εκλεκτική παθητική μεταφορά, ενώ ο εγκέφαλος απαιτεί ένα εξαιρετικά στεγανό ενδοθηλιακό φραγμό για τη διατήρηση της ακεραιότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος.⁵

Μεταξύ όλων των αγγειακών αυτών συστατικών, το ενδοθήλιο διαδραματίζει τον κεντρικό ρυθμιστικό ρόλο στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση. Αντί να λειτουργεί ως ένα αδρανές φυσικό φράγμα μεταξύ του αίματος και του αγγειακού τοιχώματος, αυτό δρα ως ένα ιδιαίτερα ενεργό αισθητηριακό και ενδοκρινικό όργανο.^{7,5} Στις αρτηρίες αντίστασης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα επιτυγχάνουν αυτή τη ρύθμιση μέσω άμεσων φυσικών επαφών με τα υποκείμενα λεία μυϊκά κύτταρα, σε εξειδικευμένες δομές σηματοδότησης που ονομάζονται μυοενδοθηλιακές συνδέσεις (myoendothelial junctions, MEJs). Οι δομές αυτές διευκολύνουν τη διακυτταρική επικοινωνία μέσω χασμοσυνδέσεων και συμβάλλουν στη ρύθμιση της σηματοδότησης του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Μέσω της συνεχούς ανίχνευσης της διατμητικής τάσης που ασκεί η ροή του αίματος (αιμοδυναμική διατμητική τάση), το ενδοθήλιο συνθέτει και απελευθερώνει NO, προκαλώντας χάλαση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει την παθολογική κυτταρική πολλαπλασιαστική δραστηριότητα και περιορίζει τις φλεγμονώδεις διεργασίες στο αγγειακό τοίχωμα.⁷

1.1.3 Ο Καρδιακός Κύκλος και η Αιμοδυναμική

Το καρδιαγγειακό σύστημα λειτουργεί μέσω μιας στενά συντονισμένης και συνεχούς αλληλουχίας ηλεκτρικών, μηχανικών και αιμοδυναμικών διεργασιών. Για τη διατήρηση της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας με αποδοτικό τρόπο, η καρδιά οφείλει αρχικά να παράγει το δικό της ηλεκτρικό ερέθισμα, να το μετατρέψει σε μηχανική δύναμη και, τελικά, να προωθεί το αίμα μέσω ενός δικτύου αγγείων υπό πίεση (Σχήμα 1.3).¹³



Adapted From: Cardiovascular Physiology
Concepts Second Edition Published by
Lippincott Williams & Wilkins, 2012
ISBN: 9781451113846

Εικόνα 3: Το διάγραμμα Wiggers, που απεικονίζει τη χρονική συσχέτιση μεταξύ της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς (ΗΚΓ), των μεταβολών του όγκου της αριστερής κοιλίας, και των πιέσεων στον αριστερό κόλπο, την αριστερή κοιλία και την αορτή, καθώς και των αντίστοιχων καρδιακών ήχων κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Προσαρμοσμένο από Cardiovascular Physiology Concepts, Δεύτερη Έκδοση (2012).¹³

Το Ηλεκτρικό Σύστημα Αγωγής

Η μηχανική αντλητική λειτουργία της καρδιάς εξαρτάται άμεσα από ένα ενδογενές σύστημα ηλεκτρικής ενεργοποίησης, το οποίο προηγείται χρονικά της σύσπασης. Σε φυσιολογικές συνθήκες, αυτή η ηλεκτρική αλληλουχία εκκινεί από τον φλεβόκομβο (sinoatrial, SA node), ένα εξειδικευμένο σύμπλεγμα βηματοδοτικών κυττάρων που εντοπίζεται στον δεξιό κόλπο.¹³ Ο φλεβόκομβος παράγει αυθόρμητα δυναμικά ενέργειας μέσω ενός μοναδικού ιοντικού μηχανισμού, γνωστού ως «funny current» I_f , ο οποίος οδηγεί την αυτόματη διαστολική αποπόλωση. Από τον φλεβόκομβο, το ηλεκτρικό ερέθισμα διαδίδεται διαμέσου του κολπικού μυοκαρδίου, προκαλώντας τη σύσπαση των κόλπων, πριν συγκλίνει στον κολποκοιλιακό κόμβο (atrioventricular, AV node).

Ο κολποκοιλιακός κόμβος, με τη σειρά του επιτελεί μια κρίσιμη φυσιολογική ρυθμιστική λειτουργία, καθώς επιβραδύνει σημαντικά την ταχύτητα αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Η καθυστέρηση αυτή εξασφαλίζει ότι οι κόλποι έχουν επαρκή χρόνο να ολοκληρώσουν τη

σύσπασή τους και να προωθήσουν το αίμα προς τις κοιλίες πριν από την έναρξη της κοιλιακής συστολής.¹³ Στη συνέχεια, το ερέθισμα μεταδίδεται ταχέως μέσω του δεματίου του His και του δικτύου ινών Purkinje, το οποίο κατανέμει το ηλεκτρικό σήμα συγχρονισμένα στις ενδοκαρδιακές επιφάνειες και των δύο κοιλιών. Σε κυτταρικό επίπεδο, το κύμα αυτό της ηλεκτρικής αποπόλωσης οδηγεί στο άνοιγμα διαύλων ασβεστίου τύπου L, προκαλώντας μαζική απελευθέρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Η διεργασία αυτή, γνωστή ως σύζευξη διέγερσης-σύσπασης, γεφυρώνει το ηλεκτρικό ερέθισμα με τον μηχανικό κύκλο των γεφυρών ακτίνης-μυοσίνης στα σαρκομερίδια του μυοκαρδίου.¹³

Μηχανική Λειτουργία των Κοιλιών

Η μηχανική απόκριση στο ηλεκτρικό αυτό σήμα είναι γνωστή ως καρδιακός κύκλος, ο οποίος διακρίνεται ευρέως σε δύο κύριες φάσεις: τη διαστολή (χάλαση και πλήρωση) και τη συστολή (σύσπαση και εξώθηση).¹⁰ Η διαστολή αρχίζει όταν η κοιλιακή πίεση μειώνεται κάτω από την κοιλιακή πίεση, οδηγώντας στο άνοιγμα της μιτροειδούς και της τριγλώχινας βαλβίδας. Το αίμα ρέει παθητικά προς τις κοιλίες και ακολουθεί η ενεργητική «κοιλιακή ώση» (atrial kick), η οποία προκαλείται από την αποπόλωση του φλεβοκόμβου και συμβάλλει στο τελικό 20–30% του τελοδιαστολικού όγκου των κοιλιών.¹¹

Καθώς το ηλεκτρικό ερέθισμα φτάνει στις κοιλίες, αρχίζει η συστολή. Η αρχική σύσπαση προκαλεί απότομη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, η οποία οδηγεί στο κλείσιμο των κοιλιοκοιλιακών βαλβίδων, παράγοντας τον πρώτο καρδιακό τόνο (S1). Δεδομένου ότι και οι τέσσερις καρδιακές βαλβίδες παραμένουν στιγμιαία κλειστές, οι κοιλίες συσπώνται χωρίς μεταβολή του όγκου τους—φάση γνωστή ως ισοογκωτική συστολή.¹⁰ Όταν η πίεση εντός της αριστερής και δεξιάς κοιλίας υπερβεί την αντίστοιχη πίεση στην αορτή και την πνευμονική αρτηρία, οι μηννοειδείς βαλβίδες ανοίγουν και αρχίζει η φάση ταχείας εξώθησης. Η αποδοτικότητα αυτής της αντλητικής λειτουργίας ρυθμίζεται από τον μηχανισμό Frank–Starling, σύμφωνα με τον οποίο η αύξηση της φλεβικής επαναφοράς (προφόρτιση) οδηγεί σε διάταση των μυοκαρδιακών ινών, ενισχύοντας τη δύναμη της σύσπασης και, κατ' επέκταση, τον όγκο παλμού.¹¹ Καθώς οι κοιλίες επαναπολώνονται και χαλαρώνουν, η πίεση μειώνεται, οι μηννοειδείς βαλβίδες κλείνουν (παράγοντας τον δεύτερο καρδιακό τόνο, S2) και ο κύκλος επαναλαμβάνεται.

Αιμοδυναμική και Φυσική της Ροής του Αίματος

Μετά την εξώθηση του αίματος από την καρδιά, η ροή του μέσα στο αγγειακό δικτύου καθορίζεται από τις αρχές της αιμοδυναμικής. Η θεμελιώδης κινητήρια δύναμη της συστηματικής ροής είναι η διαφορά πίεσης που δημιουργείται από την αριστερή κοιλία. Η μέση αρτηριακή πίεση (Mean Arterial Pressure, MAP) αποτελεί το γινόμενο της καρδιακής παροχής (όγκος παλμού επί καρδιακή συχνότητα) και της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (Systemic Vascular Resistance, SVR).¹²

Η συστηματική αγγειακή αντίσταση ρυθμίζεται κυρίως στο επίπεδο των μικρών μυϊκών αρτηριολίων. Σύμφωνα με τον νόμο του Poiseuille:

$$R \propto \frac{1}{r^4}$$

η αγγειακή αντίσταση R , είναι αντιστρόφως ανάλογη της τέταρτης δύναμης της ακτίνας του αγγείου r . Κατά συνέπεια, ακόμη και μικροσκοπικές μεταβολές στη διάμετρο των αγγείων, μέσω αγγειοσύσπασης ή αγγειοδιαστολής των λείων μυϊκών κυττάρων, μπορούν να επιφέρουν σημαντικές αλλαγές στη συνολική αντίσταση και στην αρτηριακή πίεση.¹² Επιπλέον, η ροή του αίματος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη μηχανική συμμόρφωση (compliance) των αγγείων. Το αρτηριακό σύστημα χαρακτηρίζεται από χαμηλή συμμόρφωση και υψηλή ελαστικότητα, γεγονός που του επιτρέπει να απορροφά την παλμική ενέργεια υψηλής πίεσης της κοιλιακής εξώθησης και να τη μετατρέπει σε συνεχή και ομαλή ροή.¹² Αντιθέτως, το φλεβικό σύστημα εμφανίζει υψηλή συμμόρφωση. Οι φλέβες λειτουργούν ως αγγεία χωρητικότητας χαμηλής πίεσης, αποθηκεύοντας περίπου το 60–70% του συνολικού όγκου αίματος του οργανισμού σε κάθε χρονική στιγμή. Ο όγκος αυτός μπορεί να κινητοποιηθεί μέσω φλεβοσύσπασης, αυξάνοντας τη φλεβική επαναφορά προς την καρδιά όταν οι μεταβολικές απαιτήσεις του οργανισμού αυξάνονται.¹²

1.2 Κυτταρική και Μοριακή Βιολογία του Καρδιαγγειακού Συστήματος

Ενώ η μακροσκοπική ανατομία και οι αιμοδυναμικές αρχές που παρουσιάστηκαν στη προηγούμενη ενότητα περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο το αίμα κινείται στον οργανισμό, ο πραγματικός κινητήριος μηχανισμός του καρδιαγγειακού συστήματος λειτουργεί σε μικροσκοπικό επίπεδο. Η αδιάλειπτη μηχανική λειτουργία της καρδιάς ως αντλίας, καθώς και

η ρύθμιση της αγγειακής αντίστασης, εξαρτώνται από σύνθετες βιοχημικές και κυτταρικές διεργασίες. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η μη φυσιολογική τους λειτουργία αποτελεί τον κύριο παράγοντα για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παρακάτω παρουσιάζονται οι κύριοι μοριακοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη διατήρηση της καρδιαγγειακής ομοιόστασης.

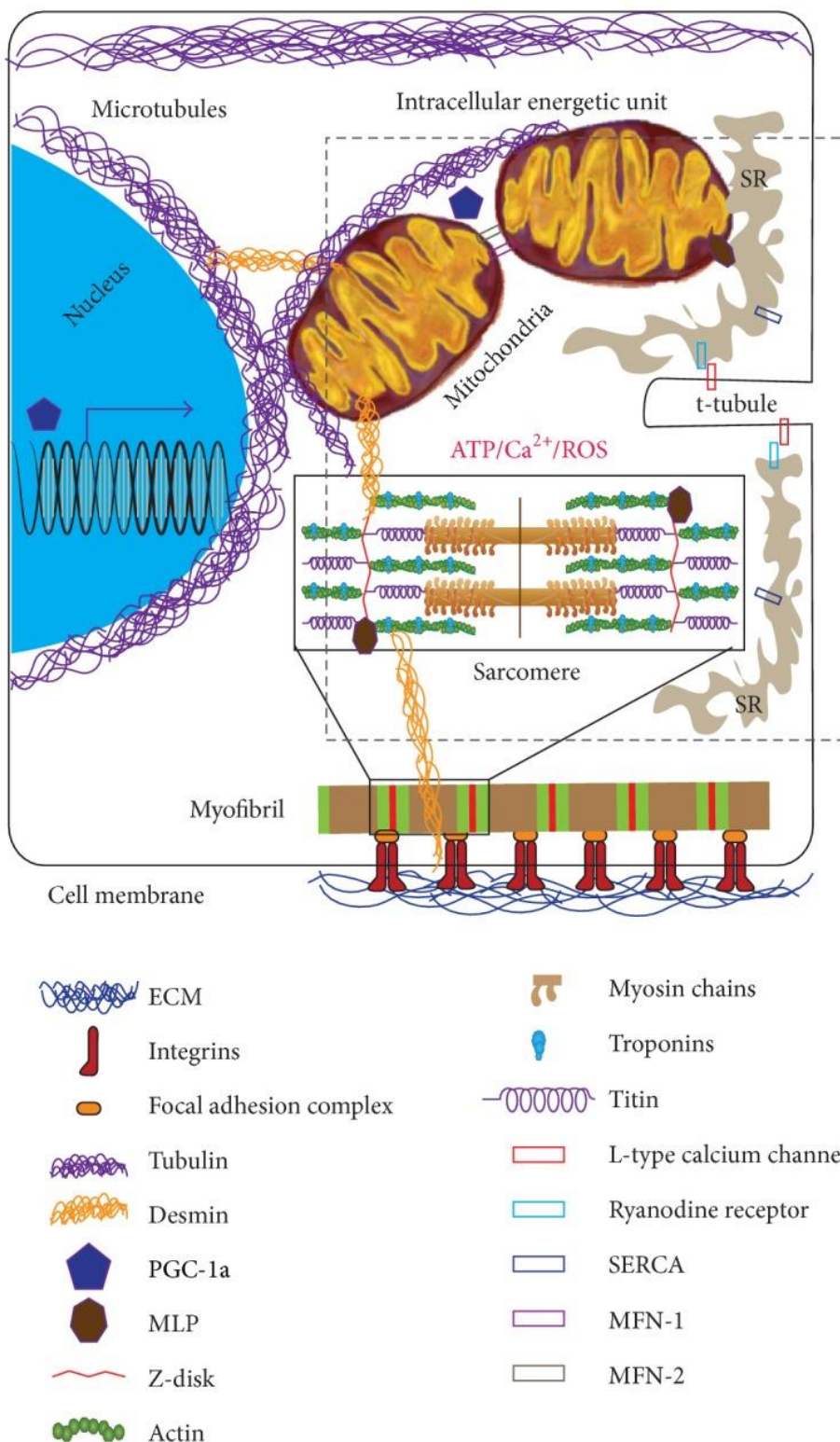
1.2.1 Μεταβολισμός Καρδιομυοκυττάρων και Παραγωγή Ενέργειας (Ανάγκη σε ATP)

Η συνεχής μηχανική λειτουργία της ανθρώπινης καρδιάς ως αντλίας απαιτεί μία υψηλή και αδιάλειπτη παροχή ενέργειας. Σε κυτταρικό επίπεδο, η αυξημένη αυτή ενεργειακή απαίτηση καλύπτεται μέσω της συνεχούς παραγωγής και ταχείας ανακύκλωσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (Adenosine Triphosphate, ATP), που αποτελεί το βασικό «ενεργειακό νόμισμα» του κυττάρου. Τα καρδιακά μυοκύτταρα καταναλώνουν ATP κυρίως για δύο βασικές λειτουργίες. Πρώτον, για τη δραστηριότητα της ATPάσης της μυοσίνης, ενός ενζύμου που επιτρέπει την κίνηση των γεφυρών ακτίνης–μυοσίνης στα σαρκομερίδια, δηλαδή στις βασικές συστατικές μονάδες του μυϊκού κυττάρου. Μέσω αυτής της διαδικασίας παράγεται η μηχανική δύναμη της σύσπασης. Δεύτερον, το ATP είναι απαραίτητο για τη λειτουργία ιοντικών αντλιών, όπως η αντλία κατιόντων ασβεστίου, Ca^{2+} , του σαρκοπλασματικού δικτύου, οι οποίες απομακρύνουν ασβέστιο από το κυτταρόπλασμα και επιτρέπουν τη χάλαση του μυοκυττάρου, συμβάλλοντας παράλληλα στη διατήρηση της ιοντικής ισορροπίας.^{15,16}

Για τη διατήρηση αυτού του υψηλού μεταβολικού φορτίου, το ενήλικο καρδιακό μυοκύτταρο παρουσιάζει μεταβολική ευελιξία, χρησιμοποιώντας διαφορετικά ενεργειακά υποστρώματα ανάλογα με τις συνθήκες. Ωστόσο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την οξειδωτική φωσφορυλίωση, μια διαδικασία που λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια και οδηγεί σε παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ATP με τη χρήση οξυγόνου. Από την άλλη μεριά, κατά την εμβρυϊκή ζωή η καρδιά βασίζεται κυρίως σε γλυκολυτικούς μηχανισμούς για την κάλυψη των ενεργειακών της αναγκών, η αυξανόμενη ενεργειακή απαίτηση σε συνδυασμό με την αφθονία ενεργειακά πυκνών λιπαρών οξέων οδηγεί, κατά την ωρίμανση του οργανισμού, σε μετατόπιση προς τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Το ώριμο μυοκάρδιο αντλεί τη μεγαλύτερη ποσότητα ATP από τη μιτοχονδριακή οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που κυκλοφορούν στο αίμα. Το υπόλοιπο της ενέργειας παράγεται μέσω της οξείδωσης άλλων υποστρωμάτων, όπως της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος. Η εξάρτηση αυτή από την οξείδωση λιπαρών οξέων

εξασφαλίζει υψηλή απόδοση σε ATP, αλλά ταυτόχρονα απαιτεί μία εκτεταμένη και συνεχόμενη παροχή οξυγόνου στα μιτοχόνδρια.^{14,15}

Δεδομένου ότι η καρδιά διαθέτει εξαιρετικά περιορισμένη ικανότητα αποθήκευσης ATP, η παραγωγή ενέργειας πρέπει να είναι στενά συζευγμένη με την κατανάλωσή της. Η αποτελεσματική αυτή μεταφορά ενέργειας διευκολύνεται από τη μοναδική δομική αρχιτεκτονική του καρδιακού μυοκυττάρου. Τα μιτοχόνδρια, τα οποία περιέχουν το σύνολο των ενζυμικών συστημάτων που απαιτούνται για τον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (κύκλος του Krebs) και την οξειδωτική φωσφορυλίωση, είναι πυκνά διατεταγμένα με τα σαρκομερίδια, τα T-σωληνάρια και το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Η χωρική αυτή οργάνωση δημιουργεί ένα εξαιρετικά εξειδικευμένο λειτουργικό μικροπεριβάλλον, γνωστό ως «ενδοκυττάρια ενεργειακή μονάδα» (intracellular energetic unit, ICEU). Εντός της ICEU, ο ταχύς καταβολισμός δημιουργεί μια έντονη χημική βαθμίδα συγκέντρωσης ATP, εξασφαλίζοντας ταχεία και αποδοτική μεταφορά ενέργειας και αποτρέποντας καθυστερήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη συσταλτική λειτουργία του μυοκαρδίου. Στην εικόνα 4 που ακολουθεί απεικονίζεται αυτή η οργάνωση και η λειτουργική σύζευξη των επιμέρους δομών.¹⁵



Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση της ενδοκυττάριας ενεργειακής μονάδας (Intracellular Energetic Unit, ICEU) σε καρδιακού μυοκυττάρου. Απεικονίζεται η στενή χωρική οργάνωση των μιτοχονδρίων σε σχέση με τα σαρκομερίδια, τα T-σωληνάκια και το σαρκοπλασματικό δίκτυο (Sarcoplasmic Reticulum, SR). Η διάταξη αυτή διευκολύνει την άμεση μεταφορά ATP, ιόντων ασβεστίου (Ca²⁺) και δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), καλύπτοντας τις υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις της συσταλτικής λειτουργίας.¹⁵

Σε μοριακό επίπεδο, η ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κατανάλωσης ATP ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από την ενεργοποιούμενη από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη πρωτεϊνική κινάση (Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase, AMPK). Η AMPK λειτουργεί ως ο κύριος μεταβολικός αισθητήρας του κυττάρου, συντονίζοντας τις αναβολικές και καταβολικές διεργασίες μέσω της παρακολούθησης των επιπέδων ενέργειας. Κατά τη διάρκεια περιόδων φυσιολογικού στρες, όπου τα επίπεδα ATP μειώνονται και τα επίπεδα AMP αυξάνονται, η AMPK ενεργοποιείται. Η ενεργοποίηση αυτή συμβάλλει στην αποκατάσταση της κυτταρικής ενεργειακής ομοιόστασης, αναστέλλοντας τις ενεργοβόρες διεργασίες και διεγείροντας τις οδούς παραγωγής ATP. Με τον τρόπο αυτό, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργικής ακεραιότητας και της επιβίωσης των καρδιακών μυοκυττάρων.¹⁴

1.2.2 Ο Ρόλος του Μονοξειδίου του Αζώτου (NO) στον Αγγειακό Τόνο

Ενώ η αντλητική λειτουργία της καρδιάς καθορίζει τη συστηματική αρτηριακή πίεση, η δυναμική ρύθμιση της τοπικής αγγειακής αντίστασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το ενδοθηλιο, μέσω της παραγωγής ισχυρών παρακρινικών μεσολαβητών, μορίων που δρουν τοπικά και επηρεάζουν γειτονικά κύτταρα. Μεταξύ αυτών, το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide, NO) αποτελεί τον πλέον κρίσιμο μοριακό σηματοδοτικό παράγοντα για τη διατήρηση του φυσιολογικού αγγειακού τόνου δηλαδή της σύσπασης και χάλασης των αγγείων, και κατ' επέκταση της καρδιαγγειακής ομοιόστασης.^{7,9}

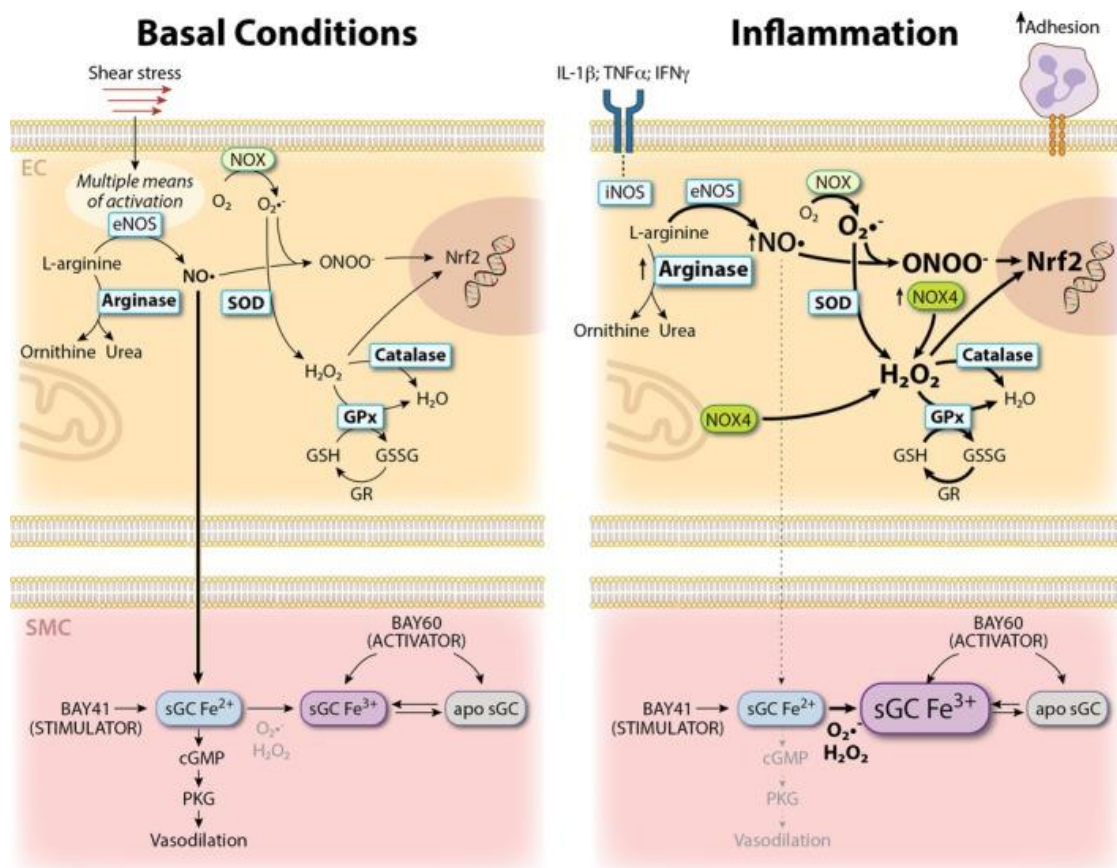
Σε μοριακό επίπεδο, το NO συντίθεται από την ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (endothelial nitric oxide synthase, eNOS). Το ένζυμο αυτό καταλύει την οξείδωση του αμινοξέος L-αργινίνη προς παραγωγή NO, με ταυτόχρονη δημιουργία L-κιτρουλίνης ως βιολογικού παραπροϊόντος. Η βασική έκφραση και ενεργοποίηση της eNOS διεγείρονται συνεχώς από τη μηχανική διατμητική τάση που ασκεί η ομαλή, στρωτή ροή του αίματος στο ενδοθήλιο, γνωστή ως αιμοδυναμική διατμητική τάση. Υπό συνθήκες ομαλής (στρωτής) ροής, η διατμητική τάση διεγείρει συνεχώς την παραγωγή NO. Επιπλέον, η σύνθεση του NO μπορεί να αυξηθεί ταχέως μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων εξαρτώμενων από φυσιολογικούς αγωνιστές, όπως η ακετυλοχολίνη και η βραδυκινίνη, επιτρέποντας στο αγγειακό σύστημα να προσαρμόζεται άμεσα σε οξείες μεταβολές των μεταβολικών απαιτήσεων.^{7,9}

Μόλις παραχθεί, το NO δρα ως ένα μικρό, λιποδιαλυτό και βραχύβιο αέριο μόριο, το οποίο διαπερνά ταχέως την πλασματική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων και επιδρά άμεσα

στα γειτονικά αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs). Με την είσοδό του στα VSMCs, το NO προσδένεται με την ομάδα αίμης (Fe^{2+}) του ενζύμου διαλυτή γουανυλική κυκλάση (Soluble Guanylate Cyclase, sGC) και το ενεργοποιεί. Η ενεργοποιημένη sGC καταλύει τη μετατροπή της ενδοκυττάριας τριφωσφορικής γουανοσίνης (Guanosine Triphosphate, GTP) σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cyclic Guanosine Monophosphate, cGMP), που αποτελεί σημαντικό κυτταρικό σηματοδότη. Η αύξηση των επιπέδων της cGMP ενεργοποιεί μια σηματοδοτική αλληλουχία, που οδηγεί στη μείωση της συγκέντρωσης ασβεστίου και στην αποφωσφορυλίωση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης. Το αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων και, κατ' επέκταση, η αγγειοδιαστολή.^{7,9}

Εκτός από τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που παράγεται από το ενδοθηλίο λειτουργεί ως κεντρικός ρυθμιστής της αγγειακής ομοιόστασης. Συμβάλλει στη διατήρηση μιας μη θρομβογόνου επιφάνειας, καθώς διαχέεται προς τον αυλό του αγγείου, όπου ρέει το αίμα και αναστέλλει την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, το NO εμφανίζει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, καταστέλλοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης μεταξύ ενδοθηλίου και λευκοκυττάρων, με αποτέλεσμα να αποτρέπεται με αυτόν τον τρόπο η παθολογική προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Τέλος, το NO συμμετέχει και στη ρύθμιση βασικών κυτταρικών διεργασιών, όπως η απόπτωση και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, μέσω της S-νιτροζυλίωσης, μιας αναστρέψιμης μετα-μεταφραστικής τροποποίησης πρωτεϊνών-στόχων.^{7,9}

Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι η ανθεκτικότητα του NO-εξαρτώμενου ομοιοστατικού δικτύου συνδέεται άμεσα με τις γενετικές παραλλαγές στον ανθρώπινο πληθυσμό. Το γονίδιο NOS3, το οποίο κωδικοποιεί την ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), παρουσιάζει σημαντική γενετική ποικιλομορφία στον ανθρώπινο πληθυσμό. Συγκεκριμένοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), όπως η παραλλαγή Glu298Asp, μπορούν να επηρεάσουν ουσιαστικά την ικανότητα του ενζύμου να αλληλεπιδρά με κρίσιμες κυτταρικές δομές, οδηγώντας σε μειωμένη βασική ενεργοποίηση της eNOS και στη συνέχεια ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO. Η κατανόηση αυτής της γενετικά καθοριζόμενης μεταβολής είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO αποτελεί το κύριο μοριακό χαρακτηριστικό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και σηματοδοτεί την έναρξη της καρδιαγγειακής νόσου. Οι φυσιολογικές και παθολογικές πτυχές της σηματοδότησης του NO στο αγγειακό τοίχωμα απεικονίζονται στη εικόνα 5 που ακολουθεί.^{7,9}



Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση της σηματοδοτικής οδού του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο αγγειακό τοίχωμα υπό φυσιολογικές συνθήκες και κατά τη φλεγμονή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοθηλιακή συνθετάση (eNOS) παράγει NO, το οποίο διαχέεται στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και ενεργοποιεί τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση (sGC), οδηγώντας σε παραγωγή cGMP και αγγειοδιαστολή. Αντίθετα, σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και διαταράσσει τη φυσιολογική σηματοδότηση, συμβάλλοντας στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.⁹

1.3 Παγκόσμια Επιδημιολογία των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων (CVDs)

1.3.1 Θνησιμότητα, Νοσηρότητα και Παγκόσμιο Φορτίο Υγείας

Η καρδιαγγειακή νόσος (Cardiovascular Disease, CVD) εξακολουθεί να αποτελεί την κυριότερη αιτία θνησιμότητας και μία από τις σημαντικότερες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως, συνιστώντας μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO), περίπου 19,8 εκατομμύρια άνθρωποι απεβίωσαν από καρδιαγγειακά νοσήματα το 2022, αριθμός που

αντιστοιχεί περίπου στο 32% του συνόλου των παγκόσμιων θανάτων, ενώ το 85% αυτών αποδόθηκε σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.¹⁷ Αντίστοιχα, η μελέτη Global Burden of Disease (GBD) 2023 καταδεικνύει ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει υπερδιπλασιαστεί τις τελευταίες δεκαετίες, από 311 εκατομμύρια περιπτώσεις το 1990 σε περίπου 626 εκατομμύρια το 2023, ενώ τα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένουν η κύρια αιτία απώλειας ετών ζωής προσαρμοσμένων ως προς την αναπηρία (Disability-Adjusted Life Years, DALYs), με περίπου 437 εκατομμύρια DALYs παγκοσμίως το 2023.¹⁸

Η επιβάρυνση από τα καρδιαγγειακά νοσήματα δεν κατανέμεται ομοιόμορφα μεταξύ των διαφόρων περιοχών του κόσμου. Παρά τη σημαντική μείωση των ηλικιακά προτυποποιημένων ποσοστών θνησιμότητας που έχει παρατηρηθεί σε πολλές χώρες υψηλού εισοδήματος, το μεγαλύτερο μέρος του παγκόσμιου φορτίου συγκεντρώνεται πλέον στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Σύμφωνα με τον WHO, περισσότερο από τα τρία τέταρτα των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα σημειώνονται σε αυτές τις περιοχές, όπου η περιορισμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες πρόληψης και θεραπείας, σε συνδυασμό με την ταχεία αστικοποίηση και τις κοινωνικοοικονομικές ανισότητες, συμβάλλουν στη διατήρηση υψηλών ποσοστών νοσηρότητας και πρόωρης θνησιμότητας.¹⁷ Αντίστοιχα, η μελέτη GBD 2023 έδειξε ότι τα υψηλότερα ποσοστά DALYs παρατηρούνται σε χώρες με χαμηλό κοινωνικοδημογραφικό δείκτη (Social-demographic Index, SDI), γεγονός που αναδεικνύει την ισχυρή επίδραση των κοινωνικών και οικονομικών παραγόντων στην κατανομή της νόσου.¹⁸

Η πλειονότητα του παγκόσμιου φορτίου των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποδίδεται σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με τη μελέτη GBD 2023, περίπου το 79,6% των DALYs που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα οφείλεται σε παράγοντες που μπορούν να προληφθούν ή να ελεγχθούν αποτελεσματικά. Μεταξύ αυτών, η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση, οι διατροφικοί παράγοντες, τα υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η παχυσαρκία, η υπεργλυκαιμία και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα αποτελούν τις σημαντικότερες αιτίες επιβάρυνσης. Παράλληλα, ο WHO υπογραμμίζει ότι το κάπνισμα, η ανθυγιεινή διατροφή, η σωματική αδράνεια και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν βασικούς παράγοντες συμπεριφοράς που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.¹⁷

Παρά τις σημαντικές προόδους στην πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση, το συνολικό παγκόσμιο φορτίο των καρδιαγγειακών νοσημάτων εξακολουθεί να αυξάνεται. Σύμφωνα με τη μελέτη GBD 2023, η πληθυσμιακή γήρανση και η αύξηση του παγκόσμιου πληθυσμού αποτελούν τους κυριότερους δημογραφικούς παράγοντες που εξηγούν την άνοδο των απόλυτων αριθμών περιστατικών και θανάτων κατά τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ η αυξανόμενη επίπτωση μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η υπεργλυκαιμία, ενισχύει περαιτέρω αυτήν την τάση. Τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για ολοκληρωμένες στρατηγικές δημόσιας υγείας που θα επικεντρώνονται στην πρόληψη, στην έγκαιρη διάγνωση και στη συστηματική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, με στόχο τη μείωση της πρόωρης καρδιαγγειακής θνησιμότητας.¹⁸

1.4 Το Καρδιαγγειακό Συνεχές: Το «Φαινόμενο Ντόμινο»

1.4.1 Οι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου οδηγούν σε ανεπάρκεια τελικών οργάνων

Η καρδιαγγειακή νόσος δεν αποτελεί ένα σύνολο απομονωμένων ή αιφνίδιων κλινικών συμβάντων, αλλά συνιστά μια προοδευτική και αλληλοσυνδεδεμένη διεργασία, η οποία περιγράφεται επισήμως ως το «καρδιαγγειακό συνεχές» (cardiovascular continuum). Η έννοια αυτή αποτυπώνει τον τρόπο με τον οποίο η αρχική έκθεση σε συστηματικούς παράγοντες κινδύνου πυροδοτεί μια αλληλουχία παθοφυσιολογικών μεταβολών στο αγγειακό σύστημα, η οποία, εάν δεν σταματήσει, μπορεί να οδηγήσει σταδιακά σε βλάβη και τελικά σε ανεπάρκεια οργάνων. Καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι άρρηκτα συνδεδεμένες, λειτουργώντας συχνά ως αλληλεξαρτώμενα στοιχεία ενός κοινού, μεταβολικού συνδρόμου. Με μια ολιστική προσέγγιση και απομακρυνόμενη από την αντίληψη των μεμονωμένων καρδιακών ή περιφερικών παθήσεων, η έννοια του συνεχούς αναδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο η συστηματική αθηροσκλήρωση, οι μεταβολικές διαταραχές και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συγκλίνουν, οδηγώντας σε προοδευτική βλάβη οργάνων σε ολόκληρο τον ανθρώπινο οργανισμό.²²

Η αλληλουχία αυτής της «αλυσιδωτής αντίδρασης» ακολουθεί μια βιολογικά προβλέψιμη πορεία, η οποία εκκινεί από τη συνεργιστική αλληλεπίδραση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και

η παχυσαρκία σπανίως δρουν μεμονωμένα αντίθετα, η συνύπαρξή τους ενισχύει πολλαπλασιαστικά τη συστηματική αγγειακή βλάβη. Το διαρκές αυτό μεταβολικό και αιμοδυναμικό στρες οδηγεί στο δεύτερο στάδιο του συνεχούς: την υποκλινική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Σε αυτό το στάδιο, η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO δημιουργεί ένα προ-αθηρογόνο, προ-θρομβωτικό και έντονα φλεγμονώδες αγγειακό περιβάλλον, το οποίο ευνοεί τη μετάβαση προς δομικές αλλοιώσεις του αγγειακού τοιχώματος. Κατά το τρίτο στάδιο, εγκαθίσταται η αθηροσκλήρωση, όπου η συσσώρευση λιπιδίων και η διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων οδηγούν στον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, οι οποίες προκαλούν προοδευτική στένωση του αρτηριακού αυλού.²²

Η δομική αυτή αθηροσκλήρωση αποτελεί μια διάχυτη παθολογική διεργασία, η οποία επηρεάζει ταυτόχρονα τη στεφανιαία, την περιφερική και την εγκεφαλική κυκλοφορία. Καθώς η νόσος εξελίσσεται ανεξέλεγκτα, οι αθηρωματικές πλάκες δύνανται να καταστούν ασταθείς, οδηγώντας στο τέταρτο στάδιο του συνεχούς: τη ρήξη της πλάκας και τη δημιουργία οξείας θρόμβωσης. Το κρίσιμο αυτό σημείο ευθύνεται για την εκδήλωση σοβαρών οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της οξείας ισχαιμίας άκρων. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν πολυαγγειακή νόσο, δηλαδή αθηροσκληρωτική προσβολή σε δύο ή περισσότερα αγγειακά διαμερίσματα, γεγονός που αυξάνει συνεργιστικά τον κίνδυνο επακόλουθων ισχαιμικών επεισοδίων και καρδιαγγειακής θνησιμότητας.²²

Η τελική και καταστροφική κατάληξη αυτού του παθολογικού συνεχούς είναι η μη αναστρέψιμη δυσλειτουργία τελικών οργάνων. Η καρδιακή ανεπάρκεια, για παράδειγμα, αναγνωρίζεται πλέον όχι απλώς ως μια μεμονωμένη διαταραχή του μυοκαρδίου, αλλά ως άμεση συνέπεια της παρατεταμένης έκθεσης σε χρόνια αγγειακή βλάβη, ανεπαρκώς ρυθμιζόμενη υπέρταση και επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια. Η δομική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, η μειωμένη συμμόρφωση και, τελικά, η ανεπάρκεια της αντλητικής λειτουργίας της καρδιάς αντιπροσωπεύουν το τελικό στάδιο αυτής της «αλυσιδωτής αντίδρασης». Ως εκ τούτου, η κατανόηση του καρδιαγγειακού συνεχούς είναι καθοριστικής σημασίας, καθώς καταδεικνύει ότι η διακοπή της παθολογικής αυτής πορείας μέσω έγκαιρης αναγνώρισης και η αποτελεσματική διαχείριση των αρχικών παραγόντων κινδύνου αποτελούν καθοριστικής σημασίας παρεμβάσεις για την πρόληψη της εξέλιξης προς προχωρημένη νόσο και καρδιαγγειακή θνησιμότητα.²²

1.5 Στόχοι

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάλυση της μοριακής βάσης των σημαντικότερων καρδιαγγειακών νοσημάτων, με έμφαση στους παθοβιοχημικούς μηχανισμούς που διέπουν την έναρξη και την εξέλιξή τους. Παράλληλα, επιχειρείται η σύνδεση των μοριακών μηχανισμών με την κλινική έκφραση της νόσου, έχοντας ως στόχο την ανάδειξη της σημασίας της έγκαιρης παρέμβασης και της στοχευμένης θεραπείας στην πρόληψη της εξέλιξης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τέλος, η εργασία επιδιώκει να αναδείξει σύγχρονες και αναδυόμενες θεραπευτικές στρατηγικές, συμβάλλοντας στη συνολική κατανόηση των εξελίξεων στον τομέα της καρδιαγγειακής ιατρικής.

2. Υποκείμενα Αίτια – Ιδιοπαθής Υπέρταση

2.1 Ορισμός και επιδημιολογική σημασία της ιδιοπαθούς υπέρτασης

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μία από τις συχνότερες χρόνιες παθολογικές καταστάσεις παγκοσμίως και αναγνωρίζεται ως ένας από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής ανεπάρκειας και περιφερικής αρτηριοπάθειας, γεγονός που καθιστά την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπισή της ιδιαίτερα σημαντική.³¹ Σε φυσιολογικές συνθήκες, η αρτηριακή πίεση καθορίζεται από το γινόμενο της καρδιακής παροχής και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Επομένως, η υπέρταση μπορεί να προκύψει από την αύξηση αυτών των δύο παραγόντων, μέσω πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων νευρικών, νεφρικών, ορμονικών και αγγειακών μηχανισμών.³¹

Αξίζει να σημειωθεί ότι, η μεγάλη πλειονότητα των υπερτασικών ασθενών, περίπου το 95%, πάσχει από ιδιοπαθή ή πρωτοπαθή υπέρταση, δηλαδή από μία μορφή υπέρτασης χωρίς σαφώς αναγνωρίσιμη υποκείμενη αιτία. Αντίθετα, μόνο ένα μικρό ποσοστό περιπτώσεων αποδίδεται σε δευτεροπαθείς αιτίες. Παρότι η ακριβής παθογένεια της ιδιοπαθούς υπέρτασης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, είναι γνωστό ότι γενετικοί, περιβαλλοντικοί και μεταβολικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξή της.³¹

Εκτός από το γεγονός ότι αποτελεί αυτόνομη παθολογική οντότητα, η ιδιοπαθής υπέρταση θεωρείται σήμερα ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, μιας και συμβάλλει στην ανάπτυξη δομικών και λειτουργικών μεταβολών στο αγγειακό τοίχωμα, επιταχύνοντας την αθηροσκλήρωση και ευνοώντας την εμφάνιση σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών. Για τον λόγο αυτό, η ιδιοπαθής υπέρταση δεν εξετάζεται μόνο ως ανεξάρτητο νόσημα, αλλά και ως το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα πάνω στο οποίο αναπτύσσονται πολλές από τις σημαντικότερες καρδιαγγειακές παθήσεις.^{24, 31}

2.2 Παθοβιοχημεία και μοριακοί μηχανισμοί της ιδιοπαθούς υπέρτασης

Όπως προαναφέρθηκε, η ιδιοπαθής υπέρταση αποτελεί μία πολυπαραγοντική διαταραχή, η οποία προκύπτει από την αλληλεπίδραση γενετικών, νευροορμονικών, νεφρικών και αγγειακών μηχανισμών. Παρότι η ακριβής αιτιολογία της δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, είναι πλέον σαφές ότι η ανάπτυξη και η διατήρηση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης δεν οφείλονται σε έναν μόνο παθογενετικό μηχανισμό, αλλά σε ένα σύνθετο δίκτυο αλληλεπιδράσεων που επηρεάζει τόσο την καρδιακή παροχή όσο και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Μεταξύ των σημαντικότερων μηχανισμών που συμμετέχουν στην παθογένεση της ιδιοπαθούς υπέρτασης περιλαμβάνονται η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι διαταραχές της νεφρικής ομοιόστασης του νατρίου και η προοδευτική αγγειακή αναδιαμόρφωση.^{31,32}

2.2.1 Υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της αρτηριακής πίεσης και η αυξημένη δραστηριότητά του θεωρείται βασικό χαρακτηριστικό της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Πλήθος πειραματικών και κλινικών δεδομένων υποδεικνύουν ότι η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος συμμετέχει τόσο στην έναρξη όσο και στη διατήρηση της υπέρτασης κατάστασης.³²

Η αυξημένη συμπαθητική διέγερση οδηγεί με τη σειρά της σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής παροχής και του αγγειακού τόνου, ενώ παράλληλα προάγει την αγγειοσύσπαση και την αγγειακή αναδιαμόρφωση. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος δεν περιορίζεται μόνο στην περιφερική κυκλοφορία, αλλά επηρεάζει επίσης όργανα ζωτικής σημασίας για την καρδιαγγειακή ομοιόσταση, όπως η καρδιά, οι νεφροί και ο εγκέφαλος.^{32,33} Επιπρόσθετα, η υπερδραστηριότητα του δεν δρα μεμονωμένα, αλλά αλληλεπιδρά με άλλους νευροορμονικούς και φλεγμονώδεις μηχανισμούς που συμμετέχουν στην παθογένεση της υπέρτασης. Ειδικότερα, η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος έχει συσχετισθεί με αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων και ενίσχυση του οξειδωτικού στρες, συμβάλλοντας στη διαταραχή της αγγειακής ομοιόστασης. Η αλληλεπίδραση αυτή υπογραμμίζει τον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα της ιδιοπαθούς υπέρτασης και αναδεικνύει τη στενή συνεργασία μεταξύ των νευρικών, ορμονικών και ανοσολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην εξέλιξη της νόσου.³²

2.2.2 Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS)

Εκτός από τη συμμετοχή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ιδιοπαθούς υπέρτασης διαδραματίζει το σύστημα ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS), το οποίο αποτελεί έναν από τους βασικότερους μηχανισμούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης και της ισορροπίας νατρίου και ύδατος. Η ενεργοποίηση του συστήματος αυτού συμβάλλει τόσο στην ανάπτυξη όσο και στη διατήρηση της υπερτασικής κατάστασης.^{28,31}

Η έκκριση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών οδηγεί στον σχηματισμό αγγειοτενσίνης I, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (Angiotensin-Converting Enzyme, ACE) σε αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη II αποτελεί το κύριο δραστικό μόριο του συστήματος και ασκεί έντονη αγγειοσυσπαστική δράση, αυξάνοντας τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και, κατά συνέπεια, την αρτηριακή πίεση. Παράλληλα, διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων, προάγοντας την επαναρρόφιση νατρίου και ύδατος στους νεφρούς και αυξάνοντας τον ενδαγγειακό όγκο.^{28,31}

Εκτός από τις άμεσες αιμοδυναμικές επιδράσεις του, το σύστημα RAAS συμμετέχει και σε μακροχρόνιες δομικές μεταβολές του καρδιαγγειακού συστήματος. Ειδικότερα, η χρόνια δράση της αγγειοτενσίνης II ευνοεί την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων, την αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος και την προοδευτική αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, συμβάλλοντας στη μόνιμη εγκατάσταση της υπέρτασης. Παράλληλα, η παρατεταμένη ενεργοποίηση του συστήματος έχει συσχετισθεί με διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), γεγονός που ενισχύει περαιτέρω την αγγειακή δυσλειτουργία. Τέλος, το RAAS αλληλεπιδρά στενά με άλλους νευροορμονικούς και φλεγμονώδεις μηχανισμούς, αναδεικνύοντας τον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα της ιδιοπαθούς υπέρτασης.^{28, 34, 32}

2.2.3 Νεφρικοί μηχανισμοί και διαταραχή της ομοιόστασης του νατρίου

Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης συνδέεται στενά και με τη λειτουργία των νεφρών και την ικανότητά τους να διατηρούν την ισορροπία νατρίου και ύδατος. Για τον λόγο αυτό, οι νεφρικοί μηχανισμοί θεωρούνται θεμελιώδεις στην παθογένεση της ιδιοπαθούς υπέρτασης.³¹ Σύμφωνα

με τη θεωρία της πίεσης-νατριούρησης (pressure natriuresis), η αύξηση της αρτηριακής πίεσης φυσιολογικά συνοδεύεται από αυξημένη αποβολή νατρίου και ύδατος από τους νεφρούς, γεγονός που συμβάλλει στην αποκατάσταση της αιμοδυναμικής ισορροπίας. Στην ιδιοπαθή υπέρταση, ωστόσο, ο μηχανισμός αυτός εμφανίζει διαταραχές, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή αποβολή νατρίου και την κατακράτηση υγρών. Η επακόλουθη αύξηση του ενδαγγειακού όγκου συμβάλλει στη διατήρηση των αυξημένων επιπέδων αρτηριακής πίεσης.³¹

Παράλληλα, η αυξημένη πρόσληψη άλατος και η αλληλεπίδρασή της με νευροορμονικούς μηχανισμούς, όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το RAAS, ενισχύουν περαιτέρω την υπερτασική κατάσταση. Ως εκ τούτου, η διαταραχή της νεφρικής ομοιόστασης του νατρίου θεωρείται ένας από τους βασικούς παράγοντες που συμβάλλουν στη χρονιότητα της ιδιοπαθούς υπέρτασης. (Saxena et al., 2018)

2.2.4 Αγγειακή αναδιαμόρφωση και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων

Έκτός από τις νευροορμονικές και νεφρικές διαταραχές, η χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από προοδευτικές δομικές μεταβολές στο αγγειακό τοίχωμα, οι οποίες περιγράφονται συνολικά ως αγγειακή αναδιαμόρφωση. Η διαδικασία αυτή αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της ιδιοπαθούς υπέρτασης και συμβάλλει στη διατήρηση και επιδείνωση της υπερτασικής κατάστασης.³⁴

Κάτω από συνθήκες παρατεταμένης αιμοδυναμικής επιβάρυνσης, τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος ανταποκρίνονται στις αυξημένες μηχανικές δυνάμεις μέσω μεταβολών στη γονιδιακή έκφραση και στη σύσταση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Οι μεταβολές αυτές συνοδεύονται από αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και άλλων ινωτικών συστατικών, οδηγώντας σε πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος, προοδευτική σκλήρυνση των αγγείων και απώλεια της ελαστικότητάς τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την αύξηση της αρτηριακής δυσκαμψίας και τον περιορισμό της ικανότητας προσαρμογής των αγγείων στις μεταβολές της πίεσης.³⁴

Επιπρόσθετα, τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος δεν λειτουργούν ως παθητικά δομικά στοιχεία, αλλά συμμετέχουν ενεργά στην αναδιαμόρφωση των αγγείων τόσο μέσω φαινοτυπικών μεταβολών όσο και μεταβολών στη σύνθεση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Με τον τρόπο αυτό, συμβάλλουν στην προοδευτική εγκατάσταση της αγγειακής βλάβης που χαρακτηρίζει τη χρόνια υπέρταση, αναδεικνύοντας ότι η αγγειακή αναδιαμόρφωση αποτελεί μία δυναμική και εξελισσόμενη παθοβιολογική διεργασία και όχι απλή παθητική συνέπεια της

αυξημένης πίεσης.³⁵ Παράλληλα, το οξειδωτικό στρες και οι φλεγμονώδεις διεργασίες ενισχύουν τις μεταβολές αυτές, συμβάλλοντας στην προοδευτική απώλεια της φυσιολογικής δομής και λειτουργίας του αγγειακού τοιχώματος.³⁵

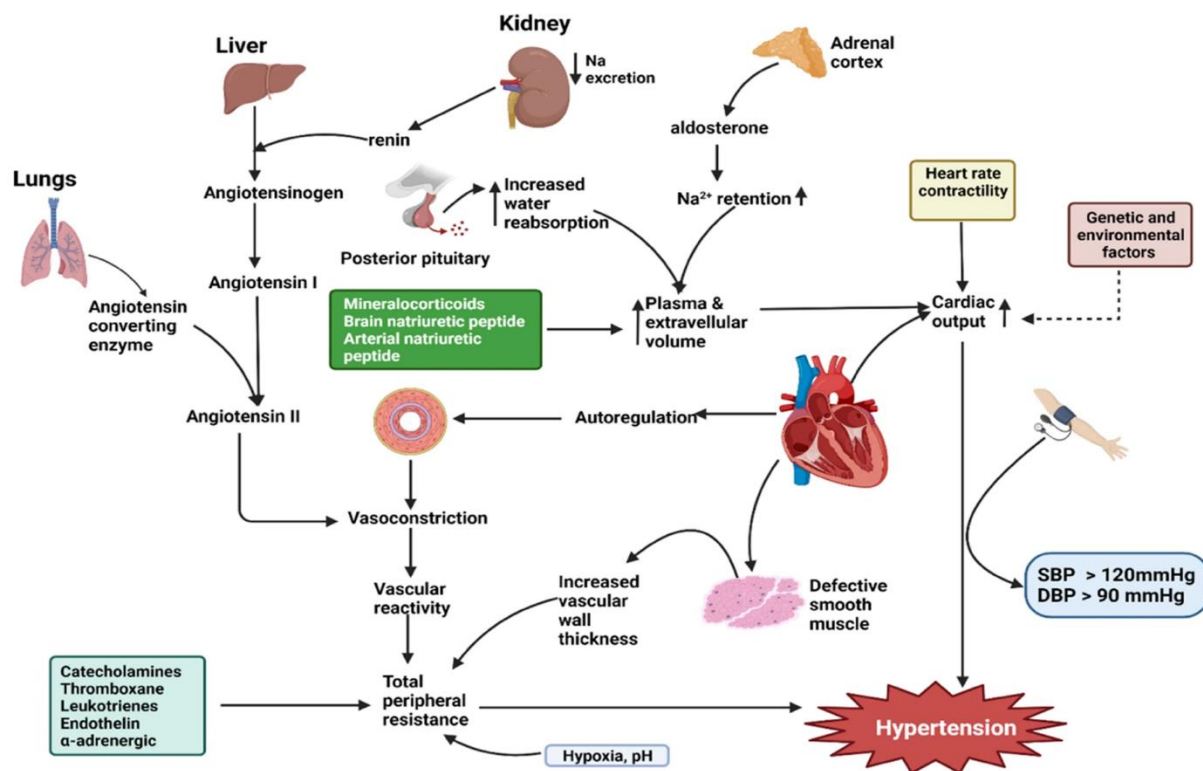
Ως επακόλουθο των παραπάνω δομικών μεταβολών, η αναδιαμόρφωση των μικρών αρτηριών και αρτηριδίων προκαλεί αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, η οποία αποτελεί έναν από τους κύριους αιμοδυναμικούς μηχανισμούς της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Καθώς οι μεταβολές αυτές εγκαθίστανται, η αυξημένη αρτηριακή πίεση τείνει να αυτοσυντηρείται, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο μεταξύ υπέρτασης και αγγειακής βλάβης.^{31, 34}

2.2.5 Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Τέλος, η ιδιοπαθής υπέρταση θεωρείται αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οικογενειακές μελέτες έχουν δείξει ότι η κληρονομικότητα συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση της νόσου, ενώ πολυάριθμα γονίδια που εμπλέκονται στη νεφρική λειτουργία, στο σύστημα RAAS και στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου έχουν συσχετισθεί με αυξημένη προδιάθεση για ανάπτυξη υπέρτασης.³¹

Ωστόσο, η γενετική προδιάθεση από μόνη της δεν επαρκεί για την εκδήλωση της νόσου. Παράγοντες όπως η αυξημένη πρόσληψη αλάτος, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, το μεταβολικό σύνδρομο, η αποφρακτική άπνοια ύπνου και το χρόνια στρες συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της υπέρτασης και αλληλεπιδρούν με το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου.³¹

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η ιδιοπαθής υπέρταση αποτελεί μία πολυπαραγοντική διαταραχή, στην οποία νευρικοί, νεφρικοί, ορμονικοί, αγγειακοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες δρουν συνεργικά, οδηγώντας στη χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης και δημιουργώντας το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα για την ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων που θα αναλυθούν στις επόμενες ενότητες της παρούσας εργασίας.^{31, 32} Συνοπτικά, οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην ανάπτυξη και διατήρηση της ιδιοπαθούς υπέρτασης παρουσιάζονται στην Εικόνα 6.



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση των κυριότερων μηχανισμών που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Η αλληλεπίδραση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), της κατακράτησης νατρίου και ύδατος, της μεταβολής της καρδιακής παροχής, της αύξησης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, καθώς και των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οδηγεί στη χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Προσαρμοσμένο από Adua (2023).³⁶

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 6, η χρόνια διαταραχή των μηχανισμών που φυσιολογικά συμμετέχουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε μόνιμη αύξηση της αρτηριακής πίεσης και τελικά σε προοδευτική βλάβη των οργάνων-στόχων.³⁶

2.3 Η ιδιοπαθής υπέρταση ως παθοφυσιολογικό υπόστρωμα των καρδιαγγειακών νοσημάτων

Όπως επισημάνθηκε και στις προηγούμενες ενότητες, η χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης δεν περιορίζεται σε μία απλή αιμοδυναμική διαταραχή, αλλά προκαλεί προοδευτικές δομικές και λειτουργικές μεταβολές σε πολλαπλά όργανα και συστήματα. Ως αποτέλεσμα, η ιδιοπαθής υπέρταση αναγνωρίζεται σήμερα ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που

συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και αποτελεί βασικό στοιχείο της καρδιαγγειακής συνέχειας (cardiovascular continuum).^{30, 31}

2.3.1 Υπέρταση και αθηροσκλήρωση

Συγκεκριμένα, η παρατεταμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί μηχανική καταπόνηση του αγγειακού τοιχώματος και συμβάλλει στην εγκατάσταση δομικών μεταβολών που ευνοούν την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η χρόνια αιμοδυναμική επιβάρυνση επιταχύνει την αγγειακή αναδιαμόρφωση και οδηγεί σε προοδευτική αύξηση της αρτηριακής δυσκαμψίας, δημιουργώντας ευνοϊκές συνθήκες για την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου.^{31, 34} Επιπλέον, η ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συμβάλλει περαιτέρω στην αγγειακή βλάβη. Ωστόσο οι μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η υπέρταση συμβάλλει στην αθηροσκλήρωση θα αναλυθούν εκτενέστερα στο επόμενο κεφάλαιο της στεφανιαίας νόσου.^{28, 32}

2.3.2 Υπέρταση και στεφανιαία νόσος

Η ιδιοπαθής υπέρταση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η χρόνια επιβάρυνση του αγγειακού δικτύου και η επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας οδηγούν σε προοδευτική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μυοκαρδιακής ισχαιμίας και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.^{30,31}

2.3.3 Υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια

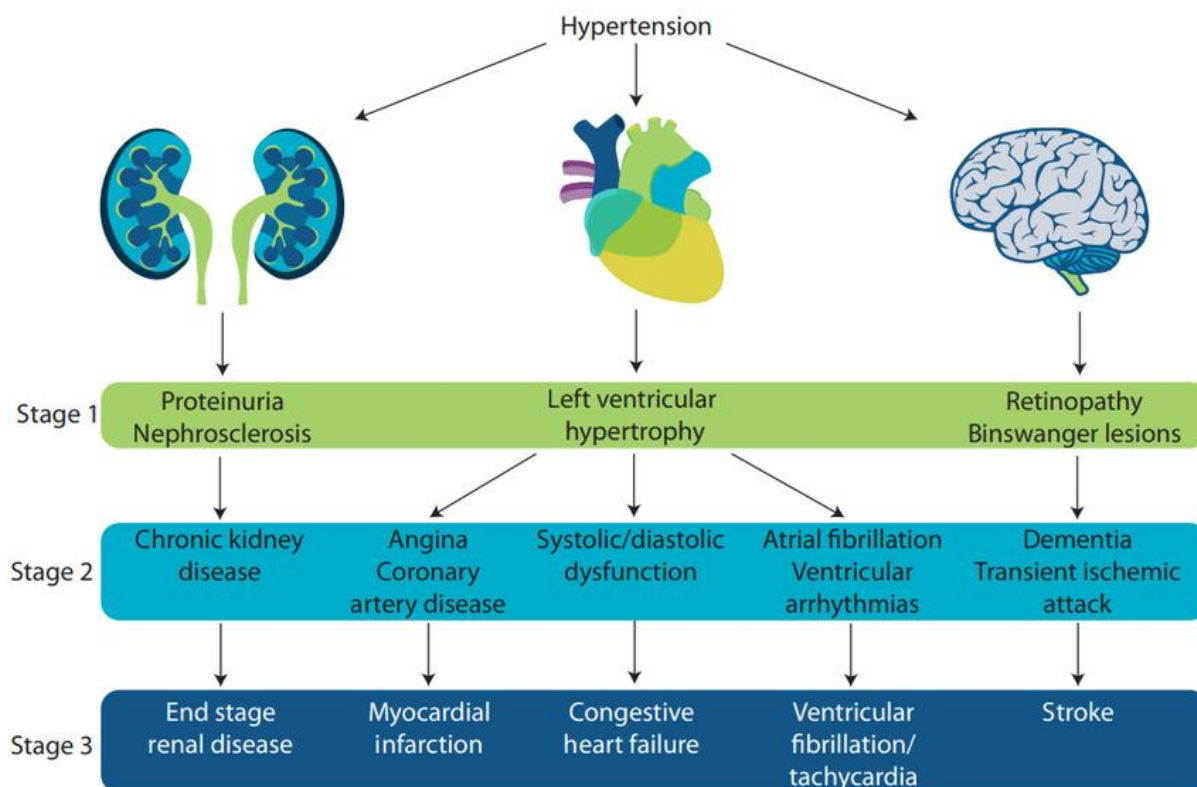
Παράλληλα, η χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης εκτός από τη συμβολή της στην αθηροσκλήρωση, αυξάνει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και οδηγεί σε προοδευτικές προσαρμοστικές μεταβολές του μυοκαρδίου. Αρχικά, η ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας αποτελεί έναν αντιρροπιστικό μηχανισμό που αποσκοπεί στη διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας. Ωστόσο, η παρατεταμένη αιμοδυναμική επιβάρυνση οδηγεί σταδιακά σε δυσμενή αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας και τελικά στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.^{30, 31} Για τον λόγο αυτό, η ιδιοπαθής υπέρταση αναγνωρίζεται ως ένας από τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες ανάπτυξης

καρδιακής ανεπάρκειας και συμβάλλει ουσιαστικά στη μετάβαση από την αντιρροπούμενη καρδιακή προσαρμογή στην κλινικά έκδηλη νόσο.³⁰

2.3.4 Υπέρταση και αγγειακή εγκεφαλική νόσος

Αντίστοιχα, η ιδιοπαθής υπέρταση αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι χρόνιες μεταβολές που προκαλεί στο αγγειακό τοίχωμα, σε συνδυασμό με την επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης και τη βλάβη των μικρών αγγείων, αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικής ισχαιμίας. Η παρατήρηση αυτή αναδεικνύει τη σημασία της αποτελεσματικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης όχι μόνο για την αντιμετώπιση της υπέρτασης καθαυτής, αλλά και για την πρόληψη των σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών της.^{30,31}

Σύμφωνα με τα παραπάνω, είναι πλέον κατανοητό ότι η ιδιοπαθής υπέρταση δεν αποτελεί μόνο μία ανεξάρτητη παθολογική οντότητα, αλλά και το βασικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα πάνω στο οποίο αναπτύσσονται πολλές από τις σημαντικότερες καρδιαγγειακές παθήσεις. Για τον λόγο αυτό, η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπισή της διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.³⁰ Οι κυριότερες βλάβες οργάνων-στόχων και οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη χρόνια αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζονται συνοπτικά στην Εικόνα 7.



Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση της προοδευτικής εξέλιξης των επιπλοκών της αρτηριακής υπέρτασης στα κύρια όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, της καρδιάς και του εγκεφάλου. Η παρατεταμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης οδηγεί αρχικά σε πρώιμες δομικές και λειτουργικές μεταβολές, οι οποίες με την πάροδο του χρόνου εξελίσσονται σε σοβαρές καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές. Προσαρμοσμένο από McCammon et al. (2020).³⁷

Στην Εικόνα 7, παρατηρείται ότι η μακροχρόνια έκθεση σε αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε προοδευτική βλάβη πολλαπλών οργάνων-στόχων, επιβεβαιώνοντας τον κεντρικό ρόλο της ιδιοπαθούς υπέρτασης στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων.³⁷

2.4 Βιοδείκτες στην ιδιοπαθή υπέρταση

Παρότι η διάγνωση της ιδιοπαθούς υπέρτασης βασίζεται κυρίως στη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την αναζήτηση βιοδεικτών που μπορούν να συμβάλουν στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και στην έγκαιρη ανίχνευση βλάβης των οργάνων-στόχων. Οι βιοδείκτες αυτοί αντανακλούν διάφορες παθοφυσιολογικές διεργασίες, όπως η νεφρική δυσλειτουργία, η καρδιακή αναδιαμόρφωση και η αγγειακή βλάβη.³¹

Ιδιαίτερη σημασία έχουν οι δείκτες νεφρικής βλάβης, καθώς η μικρολευκωματινουρία και η εμφάνιση πρωτεϊνουρίας αποτελούν πρώιμες εκδηλώσεις υπερτασικής βλάβης των νεφρών και συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παράλληλα, η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας μέσω της κρεατινίνης ορού και του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση της συμμετοχής των νεφρών στην υπερτασική νόσο.³⁷ Επιπλέον, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εκδηλώσεις βλάβης οργάνων-στόχων στην υπέρταση και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων καρδιαγγειακών επιπλοκών. Για τον λόγο αυτό, η αναγνώριση πρώιμων μεταβολών στο μυοκάρδιο έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία.³⁷

Συνεπώς, αν και δεν υπάρχει ένας μοναδικός ειδικός βιοδείκτης για την ιδιοπαθή υπέρταση, η αξιολόγηση δεικτών που αντανακλούν τη βλάβη των οργάνων-στόχων συμβάλλει στην καλύτερη εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.^{31,37}

2.5 Φαρμακευτικές προσεγγίσεις στην ιδιοπαθή υπέρταση

Είναι γεγονός ότι, η αποτελεσματική αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης αποτελεί βασικό μέσο πρόληψης των καρδιαγγειακών επιπλοκών και συμβάλλει σημαντικά στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η φαρμακευτική θεραπεία στοχεύει στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω της παρέμβασης στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της νόσου, όπως η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η κατακράτηση νατρίου και ύδατος και η αυξημένη περιφερική αγγειακή αντίσταση.^{30, 36}

Μεταξύ των συχνότερα χρησιμοποιούμενων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων περιλαμβάνονται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (Angiotensin Receptor Blockers, ARBs), οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, τα διουρητικά και οι β-αναστολείς. Οι θεραπευτικές αυτές κατηγορίες δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών, συμβάλλοντας στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στον περιορισμό της βλάβης των οργάνων-στόχων.³⁰

Επιπλέον, η σύγχρονη αντιμετώπιση της υπέρτασης βασίζεται συχνά στη χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας, καθώς η ταυτόχρονη στόχευση διαφορετικών παθογενετικών

μηχανισμών επιτρέπει αποτελεσματικότερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και καλύτερη καρδιαγγειακή προστασία. Παράλληλα, η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να συνδυάζεται με μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις και τροποποίηση του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της πρόσληψης άλατος, της απώλειας σωματικού βάρους και της αύξησης της φυσικής δραστηριότητας.^{30,31}

Συνοψίζοντας, καθίσταται σαφές ότι η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης έχουν καθοριστική σημασία για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και τη διατήρηση της λειτουργικής ακεραιότητας των οργάνων-στόχων.

3. Στεφανιαία Νόσος (CAD) και Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (AMI)

3.1 Ορισμός και Επιδημιολογία της Στεφανιαίας Νόσου

Η στεφανιαία νόσος (Coronary Artery Disease, CAD) αποτελεί κλινική εκδήλωση της αθηροσκληρωτικής προσβολής των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών και χαρακτηρίζεται από προοδευτική στένωση ή απόφραξη του αγγειακού αυλού λόγω σχηματισμού αθηρωματικών πλακών. Η νόσος οδηγεί σε ανισορροπία μεταξύ της παροχής και των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις της CAD περιλαμβάνουν τη σταθερή στηθάγχη, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.³⁹

Η CAD εξακολουθεί να αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και μία από τις σημαντικότερες αιτίες καρδιαγγειακής θνησιμότητας παγκοσμίως. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, περίπου το 10,9% των ατόμων ηλικίας άνω των 45 ετών και το 17,0% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών εμφανίζουν στεφανιαία νόσο, ενώ περισσότερα από 800.000 περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου καταγράφονται ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες. Παρά τη σημαντική μείωση της θνησιμότητας τις τελευταίες δεκαετίες, η νόσος εξακολουθεί να επιφέρει σημαντικό κοινωνικοοικονομικό και υγειονομικό φορτίο.³⁹

3.2 Παθοβιοχημεία και Μοριακοί Μηχανισμοί της Αθηροσκλήρωσης

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία χρόνια, προοδευτική και πολυπαραγοντική νόσο του αρτηριακού τοιχώματος, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λιπιδίων, φλεγμονωδών κυττάρων και στοιχείων της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Η παθογένεσή της δεν αποτελεί αποτέλεσμα μίας μεμονωμένης διαταραχής, αλλά μιας σύνθετης αλληλουχίας μοριακών και κυτταρικών διεργασιών που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και οδηγούν στη δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας. Κεντρικό χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η προοδευτική μετατροπή ενός φυσιολογικού αρτηριακού τοιχώματος σε μία φλεγμονώδη και λιπιδικά φορτισμένη βλάβη, η οποία με την πάροδο του χρόνου μπορεί να εξελιχθεί σε ασταθή αθηρωματική πλάκα και να οδηγήσει σε θρομβωτικά καρδιαγγειακά

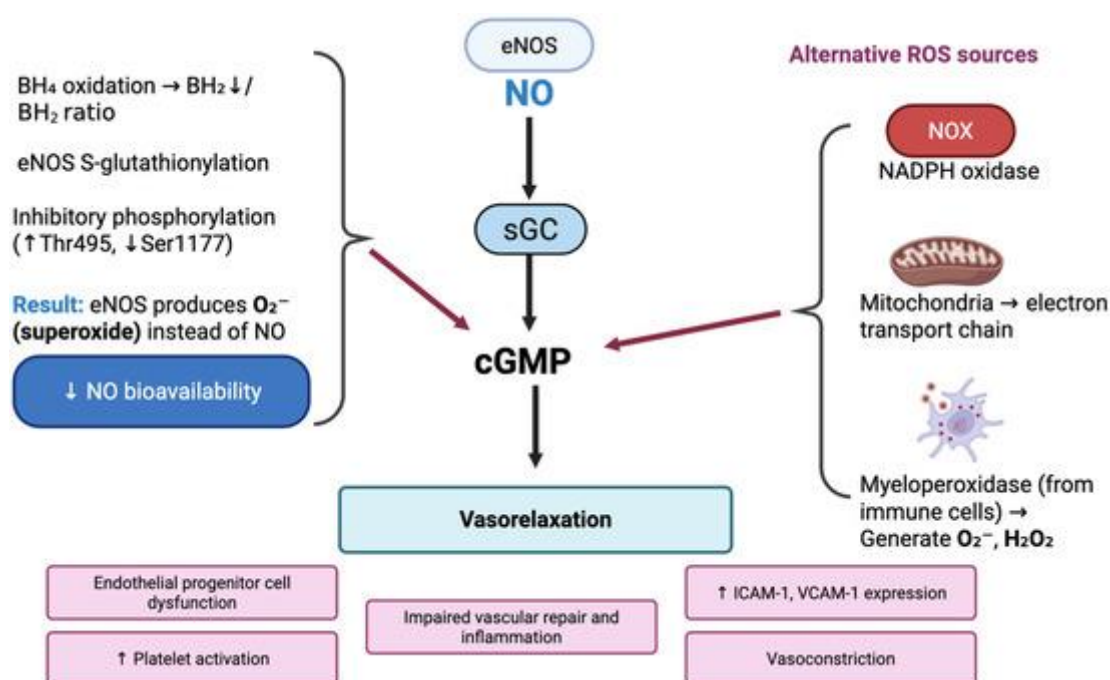
συμβάματα. Η διαδικασία αυτή ξεκινά με την εγκατάσταση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες, ακολουθείται από οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low-Density Lipoprotein, LDL), ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών και σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, ενώ καταλήγει στην ανάπτυξη ώριμων αθηρωματικών πλακών που μπορεί να υποστούν ρήξη και να προκαλέσουν οξεία καρδιαγγειακά επεισόδια. Η κατανόηση των παθοβιοχημικών και μοριακών μηχανισμών που διέπουν τα στάδια αυτά είναι θεμελιώδους σημασίας για την ερμηνεία της παθογένειας της στεφανιαίας νόσου και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

3.2.1 Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί μία εξειδικευμένη μονοστιβάδα κυττάρων που επενδύει την εσωτερική επιφάνεια όλων των αιμοφόρων αγγείων και λειτουργεί ως δυναμικό μεταβολικό και ενδοκρινικό όργανο. Πέρα από τον ρόλο του ως φυσικού φραγμού μεταξύ του κυκλοφορούντος αίματος και του αγγειακού τοιχώματος, το ενδοθήλιο συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, της αγγειακής διαπερατότητας, της αιμόστασης, της φλεγμονώδους απάντησης και της αγγειακής αναδιαμόρφωσης.^{44, 45, 47} Κατά τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, τα ενδοθηλιακά κύτταρα διατηρούν την αγγειακή ομοιόσταση μέσω της παραγωγής αγγειοδραστικών μορίων, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη (Prostaglandin I₂, PGI₂) και οι παράγοντες υπερπόλωσης προερχόμενοι από το ενδοθήλιο (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF), ενώ παράλληλα αναστέλλουν τη συγκόλληση αιμοπεταλίων, τη μετανάστευση λευκοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος.^{48, 44}

Το σημαντικότερο μόριο που παράγεται από το ενδοθήλιο είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, συντίθεται από την ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) μέσω μετατροπής της L-αργινίνης σε L-κιτρουλλίνη. Η ενεργοποίηση της eNOS διεγείρεται κυρίως από τη διατμητική τάση (shear stress) που προκαλεί η ροή του αίματος πάνω στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το παραγόμενο NO διαχέεται προς τα παρακείμενα λεία μυϊκά κύτταρα και ενεργοποιεί τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση (soluble guanylate cyclase, sGC), η οποία καταλύει τη μετατροπή του GTP σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP). Η αύξηση των επιπέδων της cGMP οδηγεί σε χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων και αγγειοδιαστολή. Επιπλέον, το NO εμφανίζει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και

αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες, συμβάλλοντας καθοριστικά στη διατήρηση της φυσιολογικής αγγειακής λειτουργίας.^{48, 47} Η διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ακεραιότητα του μονοπατιού σηματοδότησης eNOS–NO–sGC–cGMP. Ωστόσο, η επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου και η ανάπτυξη οξειδωτικού στρες μπορούν να διαταράξουν τον συγκεκριμένο μηχανισμό, οδηγώντας σε προοδευτική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO και εγκατάσταση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Οι βασικοί μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 8.



Εικόνα 8: Σχηματική αναπαράσταση των κυριότερων μοριακών μηχανισμών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η αυξημένη παραγωγή ROS από πηγές όπως η NADPH οξειδάση, τα μιτοχόνδρια και τα φλεγμονώδη κύτταρα μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO μέσω σχηματισμού υπεροξυνιτρώδους (ONOO⁻) και οξείδωσης της τετραϋδροβιοπερίνης (BH₄). Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε αποσύζευξη της eNOS, διαταραχή της σηματοδότησης μέσω της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC) και της cGMP, καθώς και σε αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης και φλεγμονωδών μεσολαβητών.

Προσαρμογή από Mlynarska et al. (2025).⁴⁷

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται ως η απώλεια των φυσιολογικών προστατευτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου και θεωρείται το πρώτο αναγνωρίσιμο στάδιο της αθηροσκλήρωσης. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται κυρίως από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO, αυξημένο οξειδωτικό στρες, διαταραχή της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας και εγκατάσταση ενός προφλεγμονώδους και προθρομβωτικού φαινοτύπου.^{45, 48} Παράγοντες

κινδύνου όπως η υπερλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η γήρανση προάγουν την ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω κοινών μοριακών μηχανισμών που συγκλίνουν στην αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και στην εγκατάσταση οξειδωτικού στρες.^{48, 47}

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 8, το οξειδωτικό στρες αποτελεί τον κεντρικό παθοβιολογικό μηχανισμό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου από πηγές όπως η NADPH οξειδάση (NOX), τα μιτοχόνδρια και τα φλεγμονώδη κύτταρα οδηγεί σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO και διαταραχή της φυσιολογικής αγγειοδιασταλτικής λειτουργίας του ενδοθηλίου.⁴⁷

Σε φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει ισορροπία μεταξύ παραγωγής ROS και αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Όταν όμως η παραγωγή ROS υπερβαίνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του κυττάρου, επέρχεται διαταραχή της ενδοθηλιακής ομοιόστασης. Τα παραγόμενα ROS αντιδρούν ταχέως με το NO σχηματίζοντας υπεροξυνιτρώδες ανιόν (ONOO^-), γεγονός που μειώνει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και περιορίζει τη φυσιολογική αγγειοδιασταλτική απόκριση.^{48, 47}

Ιδιαίτερη σημασία έχει η αποσύνδεση (uncoupling) της eNOS, η οποία αποτελεί βασικό μοριακό χαρακτηριστικό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η φυσιολογική λειτουργία της eNOS εξαρτάται από την παρουσία της τετραϋδροβιοπτερίνης (Tetrahydrobiopterin, BH_4), ενός απαραίτητου συμπαραγόντα για τη σύνθεση NO. Υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες, η BH_4 οξειδώνεται προς διϋδροβιοπτερίνη (BH_2), με αποτέλεσμα η eNOS να χάνει την ικανότητά της να παράγει NO και να αρχίζει να παράγει υπεροξείδιο (O_2^-). Το φαινόμενο αυτό δημιουργεί έναν αυτοενισχυόμενο φαύλο κύκλο, καθώς η αυξημένη παραγωγή ROS επιτείνει περαιτέρω την οξείδωση της BH_4 και την αποσύνδεση της eNOS. Επιπλέον, η δραστηριότητα της eNOS επηρεάζεται από μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως η ανασταλτική φωσφορυλίωση στη θέση Thr495 και η S-γλουταθειονυλίωση (S-glutathionylation) του ενζύμου, οι οποίες ενισχύουν περαιτέρω τη μείωση της παραγωγής NO.⁴⁷

Η προοδευτική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές στον φαινότυπο των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το φυσιολογικό αντιφλεγμονώδες και αντιθρομβωτικό περιβάλλον μετατρέπεται σταδιακά σε προφλεγμονώδες και προαθηρογόνο. Ως αποτέλεσμα, αυξάνεται η έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως τα μόρια αγγειακής προσκόλλησης 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1), τα μόρια μεσοκυττάριας

προσκόλλησης 1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1) και η ενδοθηλιακή σελεκτίνη (Endothelial Selectin, E-selectin), τα οποία διευκολύνουν την προσκόλληση και την μετανάστευση λευκοκυττάρων προς το αγγειακό τοίχωμα. Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- α), της ιντερλευκίνης 1 βήτα (Interleukin-1 beta, IL-1 β) και της ιντερλευκίνης 6 (Interleukin-6, IL-6), οι οποίες ενισχύουν περαιτέρω τη φλεγμονώδη απάντηση και συμβάλλουν στην έναρξη της αθηρογένεσης.^{44, 47}

Τέλος, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δεν περιορίζεται μόνο στη μείωση της παραγωγής NO αλλά επηρεάζει και τη μεταβίβαση του σήματος αγγειοδιαστολής. Το υπεροξυνιτρώδες και άλλες αντιδραστικές μορφές οξυγόνου μπορούν να οξειδώσουν τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση (sGC), καθιστώντας την λιγότερο ευαίσθητη στη δράση του NO. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται η παραγωγή cGMP και εξασθενεί περαιτέρω η αγγειοδιασταλτική απόκριση. Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε αγγειοσύσπαση, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, αγγειακή φλεγμονή και διαταραχή των μηχανισμών αγγειακής επιδιόρθωσης, δημιουργώντας το κατάλληλο υπόστρωμα για την έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου.⁴⁷

3.2.2 Οξειδωτικό Στρες και Οξείδωση της LDL

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παθοβιολογικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκληρώσεως. Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) υπερβαίνει την ικανότητα των ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων να τις εξουδετερώσουν, οδηγώντας σε διαταραχή της κυτταρικής ομοιόστασης και πρόκληση βλάβης σε λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Παρότι οι ROS συμμετέχουν φυσιολογικά στη ρύθμιση σημαντικών κυτταρικών λειτουργιών, όπως η σηματοδότηση, η διαφοροποίηση και η απόπτωση, η υπερβολική παραγωγή τους συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηρογόνων διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της φλεγμονής και των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων.⁴⁹

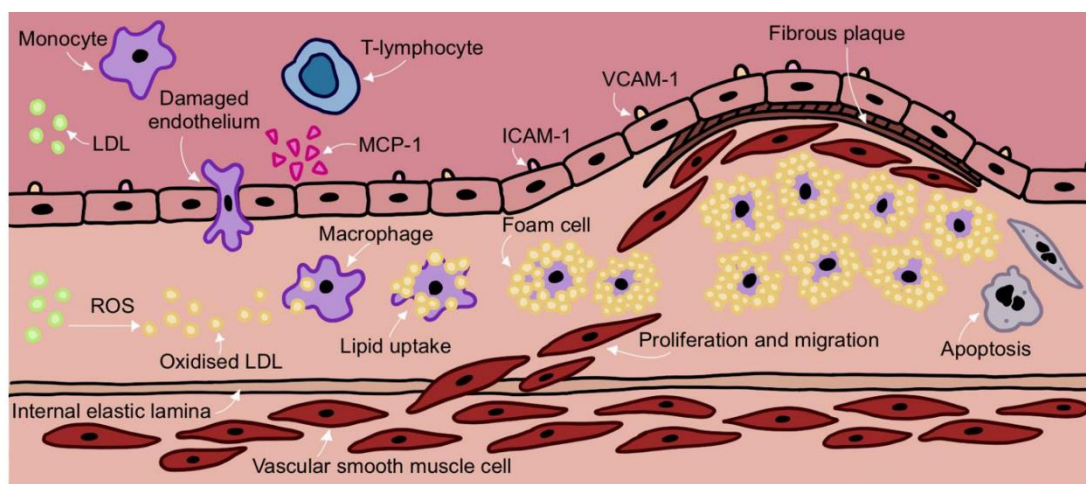
Οι κυριότερες πηγές παραγωγής ROS στο αγγειακό τοίχωμα περιλαμβάνουν τις NADPH οξειδάσες (NOX), τη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, την ξανθινοξειδάση και την αποσυζευγμένη ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS). Οι ενζυμικοί αυτοί μηχανισμοί παράγουν κυρίως ανιόντα υπεροξειδίου (O_2^-), υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και άλλες δραστικές οξειδωτικές ενώσεις. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η δράση τους

αντισταθμίζεται από αντιοξειδωτικά συστήματα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (Superoxide Dismutase, SOD), η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Glutathione peroxidase, GPX) και το σύστημα της θειορεδοξίνης (Thioredoxin, TRX). Όταν όμως η ισορροπία αυτή διαταραχθεί, εγκαθίσταται κατάσταση οξειδωτικού στρες, η οποία προάγει την αθηροσκλήρωση μέσω πολλαπλών μοριακών μηχανισμών.⁴⁹

Ένα από τα σημαντικότερα παθολογικά επακόλουθα του οξειδωτικού στρες είναι η οξείδωση των σωματιδίων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (Low-Density Lipoproteins, LDL). Κατά την αθηρογένεση, τα σωματίδια LDL διηθούνται στον υπενδοθηλιακό χώρο του αγγειακού τοιχώματος, όπου εκτίθενται σε αυξημένες συγκεντρώσεις ROS. Η αλληλεπίδραση των ROS με τα λιπίδια και τις απολιποπρωτεΐνες της LDL οδηγεί σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές του μορίου και στον σχηματισμό της οξειδωμένης LDL (oxidized LDL, oxLDL). Η oxLDL αποτελεί ένα βιολογικά ενεργό και ιδιαίτερα αθηρογόνο μόριο, το οποίο διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης.^{49, 50}

Η σημασία της οξείδωσης της LDL έγκειται στο γεγονός ότι η oxLDL εμφανίζει βιολογικές ιδιότητες οι οποίες διαφέρουν σημαντικά από εκείνες της φυσιολογικής LDL. Συγκεκριμένα, η οξειδωμένη μορφή της LDL μπορεί να προκαλέσει άμεση βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα και να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO. Επιπλέον, η oxLDL δρα ως ισχυρό προφλεγμονώδες ερέθισμα, ενεργοποιώντας ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και άλλα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω την τοπική φλεγμονώδη απόκριση.^{49, 50}

Παράλληλα, η oxLDL συμβάλλει καθοριστικά στη μετάβαση από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προς τη δημιουργία των πρώτων αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Η παρουσία της στον υπενδοθηλιακό χώρο προκαλεί ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και αυξημένη έκφραση κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης, διευκολύνοντας την προσκόλληση και διήθηση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες οξειδωμένης LDL, οδηγώντας τελικά στον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και στην ανάπτυξη της λιπώδους γραμμώσεως (fatty streak), η οποία αποτελεί την πρώιμη μορφολογική εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης.⁴⁹ Η αλληλουχία των παθολογικών γεγονότων που συνδέουν το οξειδωτικό στρες με την οξείδωση της LDL, την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικόνα 9.



Εικόνα 9: Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου του οξειδωτικού στρες στην αθηρογένεση. Οι αντιδραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) προάγουν την οξείδωση της LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο, οδηγώντας σε ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1), στρατολόγηση μονοκυττάρων, σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και προοδευτική ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Προσαρμογή από Batty et al. (2022)⁴⁹

Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες χαρακτηρίζεται από έναν αυτοενισχυόμενο μηχανισμό παθολογικής εξέλιξης. Η αυξημένη παραγωγή ROS οδηγεί σε περισσότερη οξείδωση LDL, ενώ η oxLDL με τη σειρά της προάγει περαιτέρω την παραγωγή ROS και τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος. Το φαινόμενο αυτό δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο μεταξύ οξειδωτικού στρες, φλεγμονής και αθηρογένεσης, ο οποίος επιταχύνει την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁴⁹

Η κλινική σημασία των μηχανισμών αυτών επιβεβαιώνεται από μελέτες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, στις οποίες έχουν καταγραφεί αυξημένα επίπεδα οξειδωμένης LDL, μαλονδιαλδεΐδης (Malondialdehyde, MDA) και μυελοϋπεροξειδάσης (Myeloperoxidase, MPO), συνοδευόμενα από μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες δεν αποτελεί απλώς ένα θεωρητικό παθοβιολογικό μοντέλο αλλά μία ενεργό διεργασία που συμβάλλει στην εμφάνιση και εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου στους ανθρώπους.⁵¹

Συνεπώς, το οξειδωτικό στρες και η οξείδωση της LDL αποτελούν κεντρικούς μηχανισμούς της αθηρογένεσης, συμβάλλοντας στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης και στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου..

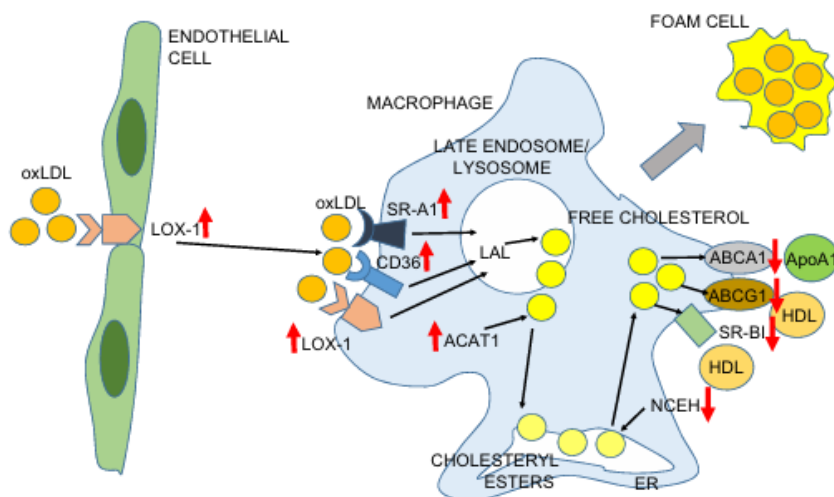
3.2.3 Φλεγμονώδης απάντηση και σχηματισμός αφρωδών κυττάρων

Η φλεγμονή αποτελεί θεμελιώδη διεργασία στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη μετάβαση από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την οξείδωση της LDL προς τον σχηματισμό των πρώτων αθηροσκληρωτικών βλαβών. Όπως αναφέρθηκε, η συσσώρευση οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (oxLDL) στο υπενδοθηλιακό διάστημα προκαλεί ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και επάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης και χημειοκινών, διευκολύνοντας την προσκόλληση και διαμετανάστευση μονοκυττάρων από την κυκλοφορία προς τον έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος. Στο τοπικό προφλεγμονώδες μικροπεριβάλλον, τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, τα οποία αποτελούν την κυριότερη κυτταρική πηγή αφρωδών κυττάρων κατά τα πρώιμα στάδια της αθηρογένεσης.⁵³

Μετά τη διήθησή τους στον έσω χιτώνα, τα μακροφάγα εκτίθενται σε αυξημένες συγκεντρώσεις oxLDL και ενεργοποιούνται προς ένα κυρίως προφλεγμονώδες φαινότυπο (M1). Τα κύτταρα αυτά παράγουν μεγάλες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών, ενισχύοντας τη φλεγμονώδη απάντηση στο αγγειακό τοίχωμα. Παράλληλα, παράγουν αντιδραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) και μονοξείδιο του αζώτου, συμβάλλοντας στη διατήρηση ενός τοπικού περιβάλλοντος οξειδωτικού στρες και φλεγμονής. Αντίθετα, τα μακροφάγα τύπου M2 εμφανίζουν κυρίως αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και συμμετέχουν στην απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων και στην επιδιόρθωση των ιστών. Ωστόσο, κατά την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης επικρατούν οι προφλεγμονώδεις μηχανισμοί, γεγονός που ευνοεί την εξέλιξη της βλάβης.⁵³

Κεντρικό γεγονός στον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων αποτελεί η ανεξέλεγκτη πρόσληψη οξειδωμένης LDL από τα μακροφάγα. Σε αντίθεση με τη φυσιολογική LDL, η oxLDL αναγνωρίζεται από ειδικούς υποδοχείς τύπου scavenger, κυρίως τον υποδοχέα εκκαθαριστή τύπου CD36 (cluster of differentiation 36, CD36), τον υποδοχέα εκκαθαριστή κατηγορίας A (Scavenger Receptor Class A, SR-A) και τον υποδοχέα για την οξειδωμένη LDL που μοιάζει με λεκτίνη (Lectin-like Ox-LDL Receptor-1, LOX-1). Οι υποδοχείς αυτοί δεν υπόκεινται στους φυσιολογικούς μηχανισμούς αρνητικής ρύθμισης της πρόσληψης χοληστερόλης, με αποτέλεσμα τη συνεχή εσωτερίκευση λιποπρωτεϊνών και τη σταδιακή συσσώρευση λιπιδίων στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων. Οι CD36 και SR-A θεωρούνται οι σημαντικότεροι υποδοχείς πρόσληψης oxLDL και ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό της εσωτερίκευσής της από τα μακροφάγα.^{52,53}

Μετά την πρόσληψη της oxLDL, οι εστέρες χοληστερόλης υδρολύονται στα λυσοσώματα προς ελεύθερη χοληστερόλη. Ένα μέρος της επανεστεροποιείται μέσω της δράσης του ενζύμου μιτοχονδριακή ακετυλο-CoA ακετυλοτρανσφεράση (Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1, ACAT1) και αποθηκεύεται σε κυτταροπλασματικά λιπιδικά σταγονίδια. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η περίσσεια χοληστερόλης απομακρύνεται μέσω μεταφορέων όπως ο μεταφορέας κασέτας σύνδεσης με ATP τύπου A1 (ATP-Binding Cassette A1 transporter, ABCA1), ο μεταφορέας κασέτας σύνδεσης με ATP τύπου G1 (ATP-Binding Cassette G1 transporter, ABCG1) και ο υποδοχέας σαρωτής κατηγορίας B τύπου I (Scavenger Receptor Class B, Type I, SR-BI), οι οποίοι συμμετέχουν στη διαδικασία της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης. Ωστόσο, στο αθηροσκληρωτικό περιβάλλον παρατηρείται αύξηση της πρόσληψης oxLDL και ταυτόχρονη μείωση της απομάκρυνσης χοληστερόλης, οδηγώντας σε διαταραχή της ενδοκυττάριας ομοιόστασης των λιπιδίων και σε προοδευτική συσσώρευση χοληστερουλεστέρων.^{52,53} Οι κυριότεροι μοριακοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την πρόσληψη, την εστεροποίηση και την απομάκρυνση της χοληστερόλης από τα μακροφάγα, καθώς και η συμβολή τους στον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 10.



Εικόνα 10: Μοριακοί μηχανισμοί σχηματισμού αφρωδών κυττάρων κατά την αθηρογένεση. Η οξειδωμένη LDL (oxLDL) προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα μέσω των υποδοχέων LOX-1, CD36 και SR-A1. Η ελεύθερη χοληστερόλη που προκύπτει μετά την ενδοκυττάρωση μπορεί να εστεροποιηθεί μέσω της ACAT1 και να αποθηκευτεί ως χοληστερουλεστέρες, οδηγώντας στον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Αντίθετα, οι μεταφορείς ABCA1, ABCG1 και SR-BI συμμετέχουν στην απομάκρυνση της χοληστερόλης προς τις HDL λιποπρωτεΐνες, συμβάλλοντας στη διατήρηση της ενδοκυττάριας λιπιδικής ομοιόστασης. Προσαρμογή από Chistiakov et al. (2017).⁵³

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 10, όταν η πρόσληψη και η εστεροποίηση της χοληστερόλης υπερβαίνουν την ικανότητα απομάκρυνσής της μέσω των μηχανισμών αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, τα μακροφάγα μετατρέπονται προοδευτικά σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Η υπερβολική συσσώρευση λιπιδίων προσδίδει στα κύτταρα αυτά τη χαρακτηριστική «αφρώδη» μορφολογία και αποτελεί χαρακτηριστικό μορφολογικό γνώρισμα των πρώιμων αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Η ονομασία τους προέρχεται από τη χαρακτηριστική «αφρώδη» εμφάνιση του κυτταροπλάσματος λόγω της παρουσίας πολυάριθμων λιπιδικών σταγονιδίων. Τα αφρώδη κύτταρα δεν αποτελούν απλώς παθητικές αποθήκες λιπιδίων, αλλά μεταβολικά ενεργά κύτταρα που εκκρίνουν κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, συμβάλλοντας στη διατήρηση και ενίσχυση της τοπικής φλεγμονής.⁵⁴

Επιπλέον, τα αφρώδη κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), οι οποίοι ενισχύουν περαιτέρω την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την προσέλκυση νέων φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης. Η συνεχής συσσώρευση αφρωδών κυττάρων οδηγεί στη δημιουργία της λιπώδους γραμμώσεως (fatty streak), της πρώτης μορφολογικά αναγνωρίσιμης βλάβης της αθηροσκλήρωσης, η οποία αποτελεί το υπόστρωμα για τη μετέπειτα ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας (Gutierrez, 2022).

Συνολικά, η φλεγμονώδης απάντηση και ο σχηματισμός αφρωδών κυττάρων αποτελούν κομβικά στάδια της αθηρογένεσης. Η αλληλεπίδραση μεταξύ oxLDL, μακροφάγων και φλεγμονωδών μεσολαβητών δημιουργεί έναν αυτοενισχυόμενο κύκλο φλεγμονής και λιπιδικής συσσώρευσης, ο οποίος προάγει τη δημιουργία της λιπώδους γραμμώσεως και θέτει τις βάσεις για την ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας.

3.2.4 Ανάπτυξη και εξέλιξη αθηρωματικής πλάκας

Η δημιουργία αφρωδών κυττάρων και λιπώδους γραμμώσεως (fatty streak) αποτελεί το αρχικό στάδιο της αθηρογένεσης. Ωστόσο, η αθηροσκλήρωση εξελίσσεται περαιτέρω μέσω μιας σύνθετης διαδικασίας χρόνιας φλεγμονής, λιπιδικής συσσώρευσης και αναδιαμόρφωσης του αγγειακού τοιχώματος, οδηγώντας στον σχηματισμό ώριμης αθηρωματικής πλάκας. Καθώς η φλεγμονώδης διεργασία επιμένει, τα αφρώδη κύτταρα συνεχίζουν να συσσωρεύονται στον έσω χιτώνα, ενώ παράλληλα εκκρίνουν κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες και πρωτεολυτικά ένζυμα που προάγουν την εξέλιξη της βλάβης. Η συνεχής κατακράτηση

λιποπρωτεϊνών και η διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων μετατρέπουν σταδιακά τη λιπώδη γραμμώση σε οργανωμένη αθηρωματική βλάβη.⁵³

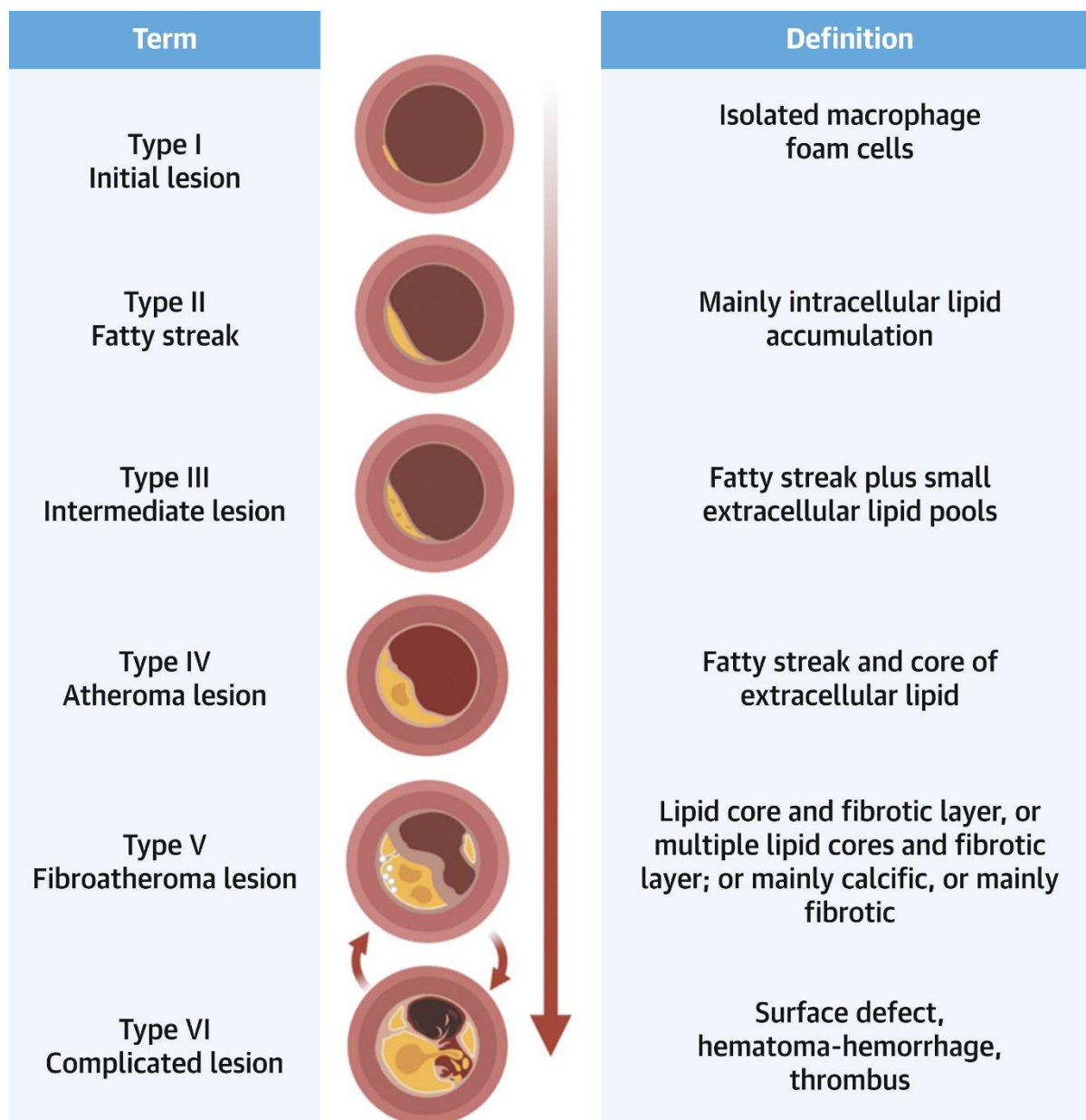
Καθοριστικό γεγονός στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων (VSMCs) από τον μέσο προς τον έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος. Υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων και φλεγμονωδών μεσολαβητών, τα VSMCs χάνουν σταδιακά τον φυσιολογικό συσταλτό τους φαινότυπο και αποκτούν έναν συνθετικό και ινοπαραγωγικό φαινότυπο. Τα κύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται, μεταναστεύουν προς την περιοχή της βλάβης και συνθέτουν συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όπως κολλαγόνο, ελαστίνη και πρωτεογλυκάνες, συμβάλλοντας στην αύξηση του όγκου της πλάκας και στην αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος.⁵⁵

Η προοδευτική συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και η δράση των λείων μυϊκών κυττάρων οδηγούν στον σχηματισμό της ινώδους κάψας (fibrous cap), η οποία καλύπτει τον λιπιδικό πυρήνα της πλάκας. Η ινώδης κάψα αποτελεί σημαντικό στοιχείο σταθερότητας, καθώς απομονώνει το θρομβογόνο περιεχόμενο της πλάκας από την κυκλοφορία του αίματος. Η επάρκεια του κολλαγόνου και η ακεραιότητα της ινώδους κάψας καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο ρήξης της πλάκας και επακόλουθης θρόμβωσης.^{55, 56}

Παράλληλα, η συνεχιζόμενη φλεγμονώδης δραστηριότητα εντός της πλάκας οδηγεί σε απόπτωση μακροφάγων και αφρωδών κυττάρων. Η ανεπαρκής απομάκρυνση των νεκρών κυττάρων προκαλεί συσσώρευση κυτταρικών υπολειμμάτων, χοληστερυλεστέρων και εξωκυττάριας λιπιδίων, οδηγώντας στον σχηματισμό του νεκρωτικού πυρήνα (necrotic core). Ο νεκρωτικός πυρήνας αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των προχωρημένων αθηρωματικών πλακών και σχετίζεται με αυξημένη ευπάθεια της βλάβης σε ρήξη.⁵⁷

Κατά την εξέλιξη της νόσου, η αθηρωματική πλάκα υφίσταται διαδοχικές μορφολογικές μεταβολές. Οι αρχικές βλάβες με πάχυνση του έσω χιτώνα και συσσώρευση λιπιδίων εξελίσσονται σε ινοαθηρώματα (fibroatheromas), τα οποία χαρακτηρίζονται από την παρουσία λιπιδικού πυρήνα και ινώδους κάψας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η φλεγμονή και η αυξημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα προκαλούν λέπτυνση της ινώδους κάψας και δημιουργία ινοαθηρωματικής πλάκας με λεπτή ινώδη κάψα (thin-cap fibroatheroma), μορφή που θεωρείται ιδιαίτερα ασταθής και επιρρεπής σε ρήξη. Αντίθετα, άλλες βλάβες εξελίσσονται σε περισσότερο σταθερές ινοσβεστοποιημένες πλάκες, μέσω προοδευτικής εναπόθεσης ασβεστίου και ίνωσης.⁵⁷ Η προοδευτική μετάβαση από τις πρώιμες λιπώδεις αλλοιώσεις προς

τις προχωρημένες και επιπλεγμένες μορφές αθηροσκλήρωσης παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 11.



Εικόνα 11: Στάδια εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής βλάβης σύμφωνα με την ιστοπαθολογική ταξινόμηση της αθηροσκλήρωσης. Η διαδικασία ξεκινά με τη συσσώρευση αφρωδών κυττάρων (Type I), εξελίσσεται σε λιπώδη γραμμώση (Type II), ενδιάμεση βλάβη (Type III), αθήρωμα με εξοκυττάρια λιπιδικό πυρήνα (Type IV), ινοαθήρωμα με σχηματισμό ινώδους κάψας (Type V) και τελικά σε επιπλεγμένη βλάβη με ρήξη, αιμορραγία ή θρόμβωση (Type VI). Προσαρμογή από Dawson et al. (2022).⁵⁷

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 11, τα προχωρημένα στάδια της αθηροσκλήρωσης χαρακτηρίζονται από την παρουσία εκτεταμένου λιπιδικού πυρήνα, ινώδους κάψας και αυξημένης φλεγμονώδους δραστηριότητας, στοιχεία που καθορίζουν τη σταθερότητα της πλάκας. Η ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας αποτελεί το τελικό και κλινικά

σημαντικότερο στάδιο της διαδικασίας. Όταν διαταραχθεί η ακεραιότητα της ινώδους κάψας, το θρομβογόνο περιεχόμενο του νεκρωτικού πυρήνα εκτίθεται στο αίμα, ενεργοποιώντας άμεσα τα αιμοπετάλια και τον καταρράκτη της πήξης. Η επακόλουθη δημιουργία θρόμβου μπορεί να προκαλέσει μερική ή πλήρη απόφραξη του αγγείου, οδηγώντας σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Για τον λόγο αυτό, η σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας θεωρείται σήμερα εξίσου σημαντική με το μέγεθός της ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση ισχαιμικών επεισοδίων.⁵⁷

Συνοψίζοντας, η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια δυναμική και πολυπαραγοντική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ λιποπρωτεϊνών, φλεγμονωδών κυττάρων, λειών μυϊκών κυττάρων και στοιχείων της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η προοδευτική εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών και η ενδεχόμενη αποσταθεροποίησή τους οδηγούν σε στένωση ή οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών, αποτελώντας το παθοβιολογικό υπόβαθρο της στεφανιαίας νόσου και των κλινικών εκδηλώσεών της.

3.3 Παθοφυσιολογία της Στεφανιαίας Νόσου

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την κλινική εκδήλωση της αθηροσκληρωτικής προσβολής των στεφανιαίων αρτηριών. Οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που περιγράφηκαν στην προηγούμενη ενότητα οδηγούν προοδευτικά στον σχηματισμό και την εξέλιξη αθηρωματικών πλακών, οι οποίες μεταβάλλουν τη δομή και τη λειτουργία του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου. Ως αποτέλεσμα, η παροχή αίματος και οξυγόνου προς το μυοκάρδιο καθίσταται ανεπαρκής για την κάλυψη των μεταβολικών του αναγκών, ιδιαίτερα σε συνθήκες αυξημένου καρδιακού έργου. Η παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει μία αλληλουχία αλληλένδετων γεγονότων που ξεκινούν από τη στένωση των στεφανιαίων αγγείων, εξελίσσονται σε μυοκαρδιακή ισχαιμία και εκδηλώνονται κλινικά με τη μορφή σταθερής ή ασταθούς στηθάγχης. Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών είναι απαραίτητη για την ερμηνεία των κλινικών εκδηλώσεων και των επιπλοκών της νόσου.

3.3.1 Στένωση στεφανιαίων αγγείων

Η εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης στις στεφανιαίες αρτηρίες οδηγεί προοδευτικά σε ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές του αγγειακού τοιχώματος. Καθώς η αθηρωματική

πλάκα αυξάνεται σε μέγεθος, προκαλεί σταδιακή μείωση της διαμέτρου του αγγειακού αυλού και περιορισμό της στεφανιαίας αιματικής ροής. Η στένωση των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί τη βασική παθοφυσιολογική συνέπεια της αθηροσκλήρωσης και τον κύριο μηχανισμό μέσω του οποίου η αθηρωματική νόσος οδηγεί στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας και των κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου.⁶²

Κατά τα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης, το αγγειακό τοίχωμα εμφανίζει φαινόμενα αναδιαμόρφωσης, τα οποία επιτρέπουν την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας χωρίς σημαντική μείωση του αυλού του αγγείου. Ωστόσο, με την περαιτέρω εξέλιξη της βλάβης και την αύξηση του όγκου της πλάκας, η προσαρμοστική αυτή ικανότητα εξαντλείται, με αποτέλεσμα την προοδευτική στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας και τη διαταραχή της φυσιολογικής αιματικής ροής προς το μυοκάρδιο.⁶¹ Η μορφολογική εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης και η προοδευτική μείωση του διαθέσιμου αυλού του αγγείου παρουσιάστηκαν στην εικόνα 11 της προηγούμενης ενότητας.

Η φυσιολογική στεφανιαία κυκλοφορία διαθέτει σημαντική λειτουργική εφεδρεία, γνωστή ως στεφανιαία εφεδρεία ροής (coronary flow reserve), η οποία επιτρέπει την αύξηση της παροχής αίματος όταν οι μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου αυξάνονται, όπως κατά τη σωματική άσκηση ή το ψυχολογικό στρες. Σε παρουσία σημαντικής στεφανιαίας στένωσης, τα μικρά στεφανιαία αγγεία και τα αρτηρίδια υφίστανται αντιρροπιστική αγγειοδιαστολή προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής αιμάτωση σε συνθήκες ηρεμίας. Ωστόσο, η συνεχής ενεργοποίηση αυτού του μηχανισμού μειώνει προοδευτικά τη διαθέσιμη στεφανιαία εφεδρεία, περιορίζοντας την ικανότητα περαιτέρω αύξησης της ροής όταν αυξάνονται οι ανάγκες του μυοκαρδίου.⁶³

Ως αποτέλεσμα, ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή στεφανιαία στένωση ενδέχεται να παρουσιάζουν φυσιολογική αιμάτωση σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά ανεπαρκή παροχή αίματος κατά τη διάρκεια αυξημένης καρδιακής φόρτισης. Η αδυναμία επαρκούς αύξησης της στεφανιαίας ροής οδηγεί σε ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου του μυοκαρδίου, δημιουργώντας τις προϋποθέσεις για την ανάπτυξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας.^{61, 63} Η βαρύτητα των αιμοδυναμικών επιπτώσεων εξαρτάται από τον βαθμό της στένωσης, την έκταση της αθηροσκληρωτικής βλάβης και τη λειτουργική ικανότητα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας. Καθώς η στένωση εξελίσσεται, η αντίσταση στη ροή του αίματος αυξάνεται και η δυνατότητα του αγγείου να ανταποκρίνεται στις αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις μειώνεται σημαντικά. Η χρόνια αυτή διαταραχή της στεφανιαίας αιμάτωσης αποτελεί το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της χρόνιας μυοκαρδιακής ισχαιμίας και των κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου.⁶¹

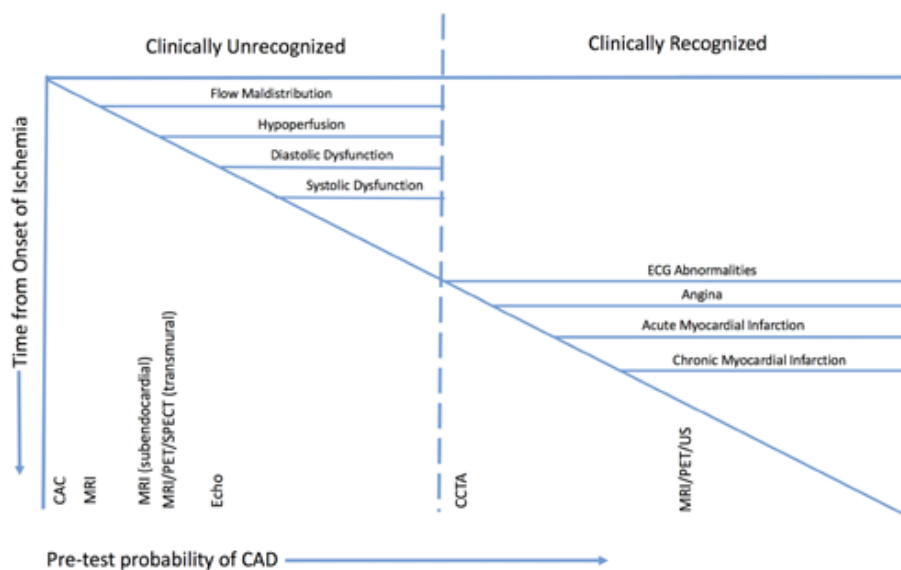
3.3.2 Μυοκαρδιακή Ισχαιμία

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία αποτελεί την παθολογική κατάσταση κατά την οποία η παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών προς το μυοκάρδιο καθίσταται ανεπαρκής για την κάλυψη των μεταβολικών του αναγκών. Στη στεφανιαία νόσο, η κατάσταση αυτή προκαλείται κυρίως από την αθηροσκληρωτική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία όπως αναφέρθηκε, περιορίζει τη στεφανιαία αιματική ροή και διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου από τα καρδιομυοκύτταρα.⁶⁵

Το μυοκάρδιο χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις και υπό φυσιολογικές συνθήκες εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από τον αερόβιο μεταβολισμό για την παραγωγή ATP. Εξαιτίας της μεγάλης εξαγωγής οξυγόνου από το στεφανιαίο αίμα ήδη σε κατάσταση ηρεμίας, η κάλυψη αυξημένων ενεργειακών αναγκών επιτυγχάνεται κυρίως μέσω αύξησης της στεφανιαίας αιματικής ροής. Όταν η δυνατότητα αυτή περιορίζεται λόγω στεφανιαίας στένωσης, η παροχή οξυγόνου καθίσταται ανεπαρκής και εγκαθίσταται μυοκαρδιακή ισχαιμία.⁶⁵

Η ελάττωση της παροχής οξυγόνου οδηγεί σε αναστολή της μιτοχονδριακής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και συνεπακόλουθη μείωση της ενδοκυττάριας παραγωγής ATP. Για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών ενεργοποιείται η αναερόβια γλυκόλυση, η οποία όμως είναι σημαντικά λιγότερο αποδοτική και συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος και συσσώρευση ιόντων υδρογόνου. Η επακόλουθη πτώση του ενδοκυττάριου pH προκαλεί μεταβολική οξέωση και συμβάλλει στην απορρύθμιση πολλών βασικών κυτταρικών λειτουργιών.^{66, 67}

Η ενεργειακή ανεπάρκεια επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των εξαρτώμενων από ATP αντλιών της κυτταρικής μεμβράνης. Ως αποτέλεσμα, διαταράσσεται η ομοιόσταση των ιόντων Na^+ , K^+ και Ca^{2+} , οδηγώντας σε ενδοκυττάρια συσσώρευση ασβεστίου. Η υπερφόρτωση με Ca^{2+} ενεργοποιεί πρωτεάσες, φωσφολιπάσες και άλλους μηχανισμούς κυτταρικής βλάβης, ενώ παράλληλα προκαλεί δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και περαιτέρω επιδείνωση της ενεργειακής κατάστασης του κυττάρου. Ταυτόχρονα, η αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) συμβάλλει σε οξειδωτικές βλάβες πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων, ενισχύοντας τη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία.^{66, 67} Η εξέλιξη της ισχαιμικής βλάβης ακολουθεί μία χαρακτηριστική αλληλουχία παθοφυσιολογικών γεγονότων, γνωστή ως ισχαιμική αλληλουχία (ischemic cascade), η οποία παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 12.



Εικόνα 12: Η ισχαιμική αλληλουχία (ischemic cascade) κατά την εξέλιξη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η μείωση της στεφανιαίας αιμάτωσης οδηγεί διαδοχικά σε διαταραχή της κατανομής της ροής, υποάρδευση του μυοκαρδίου, διαστολική και συστολική δυσλειτουργία, ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές και εμφάνιση στηθάγχης, ενώ η παρατεταμένη ισχαιμία μπορεί να καταλήξει σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Προσαρμογή από Stillman et al. (2018).⁶⁸

Όπως φαίνεται στην εικόνα 12, η ισχαιμική αλληλουχία αρχίζει με διαταραχή της στεφανιαίας αιμάτωσης και μείωση της παροχής οξυγόνου προς το μυοκάρδιο. Στη συνέχεια αναπτύσσονται μεταβολικές διαταραχές και δυσλειτουργία της χαλάρωσης του μυοκαρδίου (διαστολική δυσλειτουργία), η οποία ακολουθείται από διαταραχές της συστολικής λειτουργίας. Καθώς η ισχαιμία επιδεινώνεται εμφανίζονται ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και τελικά εκδηλώνονται τα κλινικά συμπτώματα της ισχαιμίας, κυρίως το στηθαγχικό άλγος. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης ή σοβαρής ισχαιμίας, η κυτταρική βλάβη καθίσταται μη αναστρέψιμη, οδηγώντας σε νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁶⁸

Επομένως, η μυοκαρδιακή ισχαιμία αποτελεί τον κρίσιμο παθοφυσιολογικό σύνδεσμο μεταξύ της αθηροσκληρωτικής στένωσης των στεφανιαίων αγγείων και των κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου. Οι μεταβολικές, λειτουργικές και δομικές μεταβολές που προκαλεί στο μυοκάρδιο αποτελούν τη βάση για την εμφάνιση της στηθάγχης, των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και τελικά του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

3.3.3 Σταθερή και Ασταθής Στηθάγχη

Η στηθάγχη αποτελεί την κλινική εκδήλωση της παροδικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας και εμφανίζεται όταν η παροχή οξυγόνου προς το μυοκάρδιο δεν επαρκεί για την κάλυψη των μεταβολικών του αναγκών. Στους περισσότερους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η ισχαιμία αυτή οφείλεται σε αθηροσκληρωτική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία περιορίζει τη στεφανιαία εφεδρεία και μειώνει την ικανότητα αύξησης της αιματικής ροής κατά τη διάρκεια αυξημένων λειτουργικών απαιτήσεων του μυοκαρδίου.^{70, 71}

Η σταθερή στηθάγχη χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση θωρακικού άλγους κατά τη σωματική άσκηση, τη συναισθηματική φόρτιση ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Τα συμπτώματα παρουσιάζουν σχετικά σταθερό και προβλέψιμο χαρακτήρα, καθώς εμφανίζονται συνήθως όταν ο ασθενής υπερβεί ένα συγκεκριμένο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και υποχωρούν με την ανάπαυση ή τη χορήγηση νιτρωδών. Παθοφυσιολογικά, η σταθερή στηθάγχη οφείλεται κυρίως στην παρουσία σταθερών αθηροσκληρωτικών στενώσεων που περιορίζουν μόνιμα τη στεφανιαία αιματική ροή και δημιουργούν ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου κατά την άσκηση.^{71, 72}

Ωστόσο, η κλινική εικόνα πολλών ασθενών δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από έναν σταθερό περιορισμό της στεφανιαίας ροής. Σύμφωνα με τον Maseri και τους συνεργάτες του, σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσιάζει επεισόδια ισχαιμίας που δεν σχετίζονται με αυξημένη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου, αλλά με παροδική μείωση της στεφανιαίας αιματικής ροής. Στις περιπτώσεις αυτές, η ισχαιμία μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε επίπεδα δραστηριότητας που συνήθως είναι καλά ανεκτά ή ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας. Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τη μεταβαλλόμενη αυτή μείωση της στεφανιαίας αιμάτωσης περιλαμβάνουν τον αγγειόσπασμο, την αυξημένη αγγειοκινητικότητα στο σημείο της αθηροσκληρωτικής πλάκας, τη δημιουργία παροδικών αιμοπεταλιακών συσσωματωμάτων και τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία.⁷²

Η ασταθής στηθάγχη αντιπροσωπεύει μία περισσότερο επικίνδυνη μορφή ισχαιμικής καρδιακής νόσου και εντάσσεται στο φάσμα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Κλινικά χαρακτηρίζεται από πρόσφατη έναρξη στηθαγγχικών ενοχλημάτων, από αύξηση της συχνότητας ή της έντασης προϋπαρχόντων επεισοδίων ή από εμφάνιση στηθάγχης σε ηρεμία. Σε αντίθεση με τη σταθερή στηθάγχη, τα συμπτώματα εμφανίζονται με απρόβλεπτο τρόπο και αντανακλούν δυναμικές μεταβολές στην αθηρωματική πλάκα και στη στεφανιαία κυκλοφορία.⁷¹

Η παθοφυσιολογική βάση της ασταθούς στηθάγχης σχετίζεται κυρίως με τη ρήξη ή διάβρωση μιας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, γεγονός που οδηγεί σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, σχηματισμό μη αποφρακτικού θρόμβου και περαιτέρω μείωση της στεφανιαίας αιματικής ροής. Επιπρόσθετα, η τοπική αγγειοσύσπαση και ο στεφανιαίος αγγειόσπασμος μπορούν να επιδεινώσουν σημαντικά την ισχαιμία. Όπως αναφέρει ο Maseri, στην ασταθή στηθάγχη η παροδική διαταραχή της στεφανιαίας ροής είναι πιθανό να οφείλεται σε συνδυασμό ενδαγγειακής θρόμβωσης, αγγειοσύσπασης και σπασμού, με διαφορετική συμμετοχή κάθε μηχανισμού από ασθενή σε ασθενή.⁷²

Η διάκριση μεταξύ σταθερής και ασταθούς στηθάγχης έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς η σταθερή στηθάγχη αντανακλά συνήθως μια χρόνια και σχετικά σταθερή μορφή στεφανιαίας νόσου, ενώ η ασταθής στηθάγχη υποδηλώνει ενεργό και εξελισσόμενη αθηροσκληρωτική διεργασία με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Για τον λόγο αυτό, η ασταθής στηθάγχη θεωρείται επείγουσα κλινική κατάσταση που απαιτεί άμεση διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση.⁷¹

3.4 Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (Acute Myocardial Infarction, AMI)

Η ασταθής στηθάγχη αντιπροσωπεύει μία μεταβατική κατάσταση μεταξύ της χρόνιας στεφανιαίας νόσου και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η προοδευτική αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και ο σχηματισμός ενδοστεφανιαίου θρόμβου μπορούν να προκαλέσουν σημαντική μείωση ή πλήρη διακοπή της στεφανιαίας αιματικής ροής. Όταν η ισχαιμία είναι παρατεταμένη και σοβαρή, η κυτταρική βλάβη παύει να είναι αναστρέψιμη και οδηγεί σε νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων, σηματοδοτώντας την εγκατάσταση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το οξύ έμφραγμα αποτελεί την πλέον σοβαρή κλινική εκδήλωση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου και χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη απώλεια μυοκαρδιακού ιστού λόγω παρατεταμένης ισχαιμίας.

3.4.1 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας και θρόμβωση

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί συχνά την τελική συνέπεια μιας οξείας αθηροθρομβωτικής διεργασίας, κατά την οποία μια προϋπάρχουσα αθηρωματική πλάκα

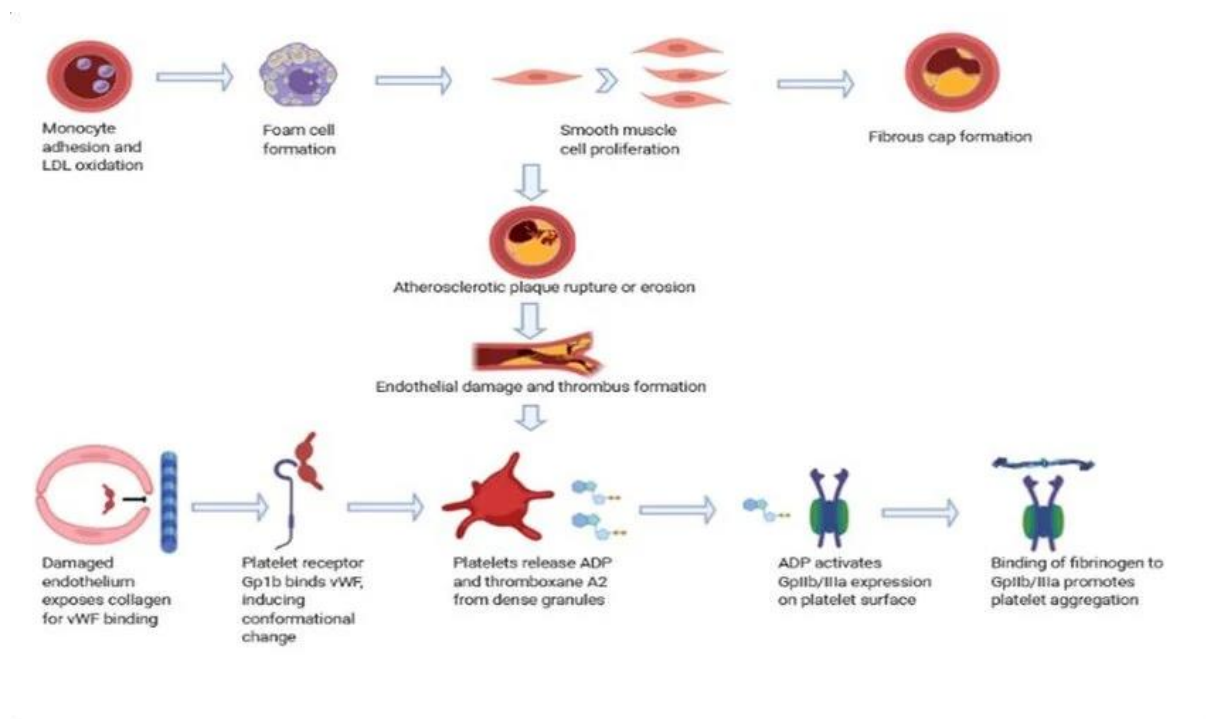
μετατρέπεται από χρόνια αγγειακή βλάβη σε αιτία αιφνίδιας απόφραξης της στεφανιαίας αρτηρίας. Η αθηροσκλήρωση μπορεί να προκαλέσει κλινική νόσο είτε μέσω προοδευτικής στένωσης του αυλού είτε μέσω σχηματισμού θρόμβου που εμποδίζει τη ροή του αίματος προς την καρδιά. Στο πλαίσιο των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, η πιο συχνή μορφολογική βάση είναι η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, με έκθεση του ιδιαίτερα θρομβογόνου νεκρωτικού πυρήνα στην κυκλοφορία.⁷⁶

Η πλάκα που είναι επιρρεπής σε ρήξη χαρακτηρίζεται συνήθως από μεγάλο λιπιδικό και νεκρωτικό πυρήνα, έντονη φλεγμονώδη διήθηση και λεπτό ινώδες κάλυμμα. Το λεπτό ινώδες κάλυμμα αποτελεί κρίσιμο δομικό χαρακτηριστικό, καθώς η εξασθένησή του επιτρέπει την επαφή των θρομβογόνων συστατικών της πλάκας με το κυκλοφορούν αίμα. Οι βλάβες αυτές περιγράφονται ως ινοαθηρωματικές πλάκες με λεπτή ινώδη κάψα (thin-cap fibroatheromas και θεωρούνται ιδιαίτερα ευάλωτες σε ρήξη.⁷⁶

Η αποσταθεροποίηση της πλάκας δεν εξαρτάται μόνο από το μέγεθος της στένωσης, αλλά κυρίως από τη σύστασή της. Οι ευάλωτες πλάκες έχουν μεγάλο ακυτταρικό λιπιδικό-νεκρωτικό πυρήνα, λεπτό ινώδες κάλυμμα με φλεγμονώδη κύτταρα, μειωμένη παρουσία λείων μυϊκών κυττάρων και συχνά μικροαγγεία που είναι εύθραυστα και διαπερατά. Η παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων και μεταλλοπρωτεϊνών συμβάλλει στην αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και στην περαιτέρω λέπτυνση του ινώδους καλύμματος, αυξάνοντας την πιθανότητα ρήξης.⁷⁴

Μετά τη ρήξη ή διάβρωση της πλάκας, τα υποενδοθηλιακά και νεκρωτικά συστατικά της εκτίθενται στο αίμα, προκαλώντας ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα, του μηχανισμού πήξης και των αιμοπεταλίων. Η έκθεση του υποενδοθηλιακού κολλαγόνου ευνοεί την πρόσδεση του παράγοντα von Willebrand (vWF), ο οποίος διευκολύνει την αρχική προσκόλληση των αιμοπεταλίων στην περιοχή της βλάβης. Ακολουθεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και απελευθέρωση βιοδραστικών μορίων, όπως η διφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine diphosphate, ADP) και η θρομβοξάνη A₂ (Thromboxane A₂, TXA₂), τα οποία ενισχύουν περαιτέρω τη στρατολόγηση και ενεργοποίηση επιπλέον αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor, GPIIb/IIIa) στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων επιτρέπει τη σύνδεση του ινωδογόνου και τη δημιουργία γεφυρών μεταξύ γειτονικών αιμοπεταλίων, οδηγώντας στη συσσώρευση και σταθεροποίηση του θρόμβου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός υπερκείμενου αθηροθρόμβου, ο οποίος μπορεί να περιορίσει σημαντικά ή να αποφράξει πλήρως τον αυλό της στεφανιαίας αρτηρίας.^{74,78} Η αλληλουχία των γεγονότων που συνδέουν την

αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον σχηματισμό ενδοστεφανιαίου θρόμβου παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 13.



Εικόνα 13: Σχηματική αναπαράσταση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης προς αθηροθρόμβωση και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η οξείδωση της LDL και ο σχηματισμός αφρωδών κυττάρων οδηγούν στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Η ρήξη ή διάβρωση της πλάκας προκαλεί έκθεση θρομβογόνων συστατικών στο κυκλοφορούν αίμα, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, απελευθέρωση ADP και θρομβοξάνης A₂, ενεργοποίηση των υποδοχέων GPIIb/IIIa και τελικά σχηματισμό ενδοστεφανιαίου θρόμβου. Προσαρμοσμένο από Vargas et al. (2021).⁷⁸

Όπως φαίνεται στην εικόνα 13, η αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας πυροδοτεί μία αλληλουχία γεγονότων που οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στον σχηματισμό αθηροθρόμβου. Η διαδικασία αυτή αποτελεί τον κεντρικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συνδέει τη χρόνια αθηροσκληρωτική νόσο με την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Εκτός από τη ρήξη πλάκας, θρόμβωση μπορεί να προκύψει και από διάβρωση της πλάκας, χωρίς εμφανή ρήξη του ινώδους καλύμματος. Αν και η ρήξη αποτελεί τον συχνότερο μηχανισμό στεφανιαίας θρόμβωσης, η διάβρωση της πλάκας αποτελεί επίσης σημαντική αιτία οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων. Αντίθετα, ο ασβεστοποιημένος όζος θεωρείται πιο σπάνιος μηχανισμός θρόμβωσης, κυρίως σε έντονα ασβεστοποιημένες και ελικοειδείς αρτηρίες ηλικιωμένων ατόμων.⁷⁶

Συνεπώς, η μετάβαση από τη στηθάγχη στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν οφείλεται απλώς στην ύπαρξη στεφανιαίας στένωσης, αλλά κυρίως στην αιφνίδια αποσταθεροποίηση μιας αθηρωματικής πλάκας και στον σχηματισμό ενδοστεφανιαίου θρόμβου. Όταν ο θρόμβος προκαλέσει σοβαρή ή πλήρη διακοπή της αιματικής ροής, η ισχαιμία γίνεται παρατεταμένη και οδηγεί σε μη αναστρέψιμη βλάβη των καρδιομυοκυττάρων, δηλαδή σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

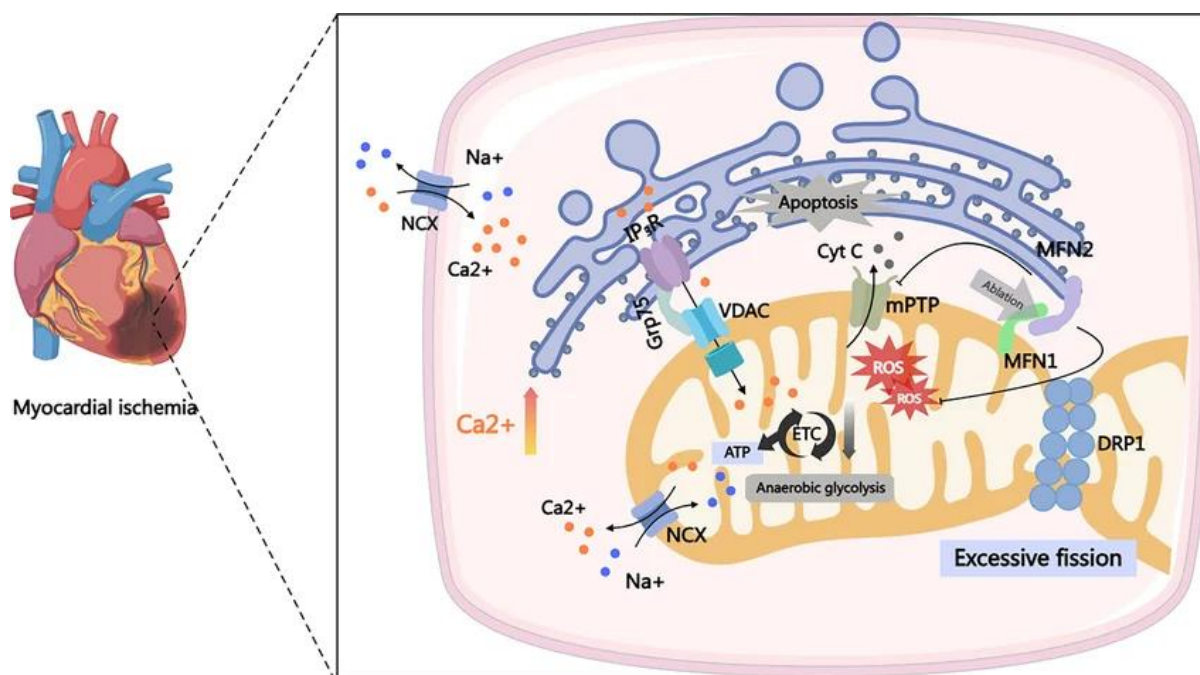
3.4.2 Κυτταρική βλάβη και νέκρωση καρδιομυοκυττάρων

Η πλήρης ή σχεδόν πλήρης απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας από αθηροθρόμβο οδηγεί σε απότομη διακοπή της παροχής οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών προς το εξαρτώμενο τμήμα του μυοκαρδίου. Η παρατεταμένη ισχαιμία προκαλεί σοβαρές διαταραχές στον κυτταρικό μεταβολισμό των καρδιομυοκυττάρων, οι οποίες, στην περίπτωση που δεν αποκατασταθεί έγκαιρα η αιμάτωση, εξελίσσονται σε μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη και νέκρωση.⁷⁴

Κατά τη φυσιολογική λειτουργία, τα καρδιομυοκύτταρα καλύπτουν τις υψηλές ενεργειακές τους ανάγκες κυρίως μέσω της μιτοχονδριακής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, η έλλειψη οξυγόνου οδηγεί σε αναστολή της μιτοχονδριακής παραγωγής ATP και σε ταχεία εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων του κυττάρου. Για την προσωρινή διατήρηση της παραγωγής ενέργειας ενεργοποιείται η αναερόβια γλυκόλυση, η οποία όμως είναι σημαντικά λιγότερο αποδοτική και συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος και συσσώρευση ιόντων υδρογόνου. Η μεταβολική αυτή μετατόπιση οδηγεί σε ενδοκυττάρια οξέωση και διαταραχή πολλών βασικών κυτταρικών λειτουργιών.^{74, 67, 79}

Η προοδευτική μείωση των επιπέδων ATP επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των εξαρτώμενων από ενέργεια αντλιών της κυτταρικής μεμβράνης. Ως αποτέλεσμα, διαταράσσεται η ομοιόσταση των ιόντων Na^+ , K^+ και Ca^{2+} , προκαλώντας ενδοκυττάρια συσσώρευση ασβεστίου. Η ενεργειακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από σοβαρή διαταραχή της κυτταρικής ομοιόστασης του ασβεστίου, με αποτέλεσμα την υπερβολική συσσώρευση Ca^{2+} τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στα μιτοχόνδρια, γεγονός που αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς ισχαιμικής κυτταρικής βλάβης. Η υπερφόρτωση με Ca^{2+} ενεργοποιεί πρωτεάσες, φωσφολιπάσες και άλλους καταβολικούς μηχανισμούς, οι οποίοι συμβάλλουν στην αποδόμηση κυτταρικών δομών και στην περαιτέρω επιδείνωση της κυτταρικής βλάβης. Παράλληλα, η συσσώρευση ασβεστίου στα μιτοχόνδρια προκαλεί

αποπόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης και διαταραχή της οξειδωτικής φωσφορλίωσης, επιδεινώνοντας περαιτέρω την ενεργειακή ανεπάρκεια του κυττάρου.^{74,80} Οι κυριότεροι μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η ισχαιμία προκαλεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου και τελικά κυτταρικό θάνατο παρουσιάζονται σχηματικά στην εικόνα 14.



Εικόνα 14: Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και κυτταρική βλάβη κατά τη μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η ισχαιμία οδηγεί σε μείωση της παραγωγής ATP, διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου, αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), άνοιγμα του μιτοχονδριακού πόρου διαπερατότητας (mPTP), απελευθέρωση κυτοχρώματος c και τελικά απόπτωση ή νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων.

Προσαρμοσμένο από Chen et al. (2025).⁸⁰

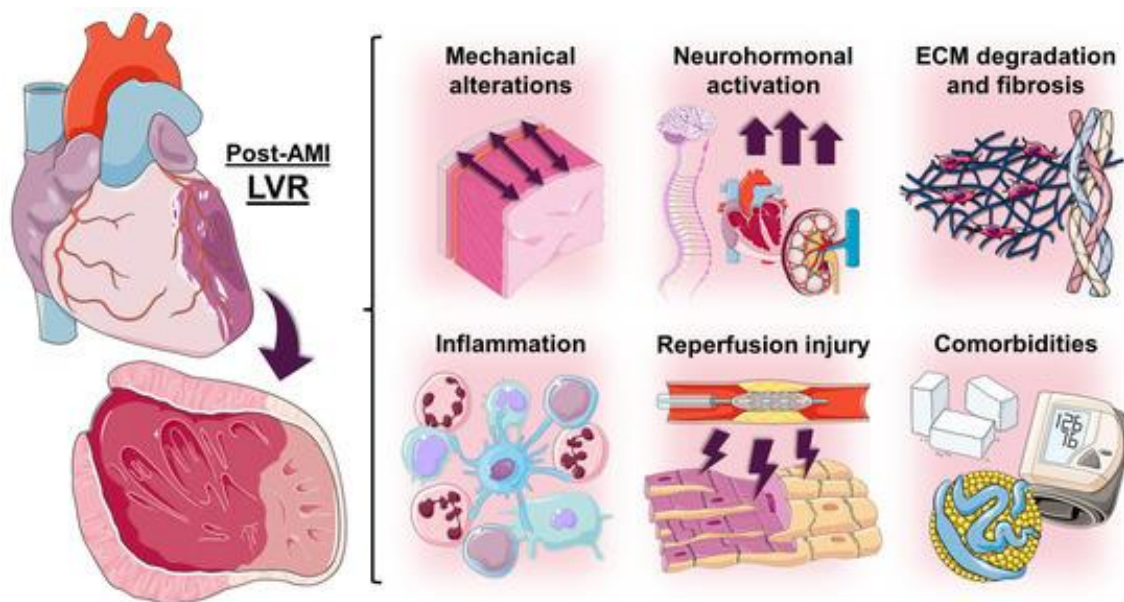
Όπως φαίνεται στην εικόνα 14, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία βρίσκεται στο επίκεντρο της ισχαιμικής βλάβης των καρδιομυοκυττάρων. Η εξάντληση των αποθεμάτων ATP, η ενδοκυττάρια οξέωση και η υπερφόρτωση των μιτοχονδρίων με ασβέστιο διαταράσσουν τη λειτουργία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ROS. Τα ROS προκαλούν οξειδωτικές βλάβες σε πρωτεΐνες, μεμβρανικά λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα, διαταράσσοντας περαιτέρω την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα των καρδιομυοκυττάρων. Παράλληλα, η συσσώρευση ROS επιδεινώνει τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, δημιουργώντας έναν αυτοενισχυόμενο φαύλο κύκλο οξειδωτικού στρες και κυτταρικής βλάβης. Η συνδυασμένη δράση της ενεργειακής ανεπάρκειας, της ενδοκυττάριας οξέωσης, της υπερφόρτωσης με ασβέστιο και του οξειδωτικού στρες δημιουργεί ένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό

ενδοκυττάριο περιβάλλον που οδηγεί σε προοδευτική αποδιοργάνωση των κυτταρικών δομών και τελικά σε μη αναστρέψιμη μυοκαρδιακή βλάβη.^{74, 79, 80}

Όταν η ισχαιμία παρατείνεται πέρα από το όριο αναστρεψιμότητας, οι δομικές και λειτουργικές βλάβες καθίστανται μη αναστρέψιμες. Η απώλεια της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης, η σοβαρή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η αδυναμία αποκατάστασης της ενεργειακής ομοιόστασης οδηγούν τελικά σε νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων. Η νέκρωση αποτελεί το παθολογικό και ανατομικό υπόστρωμα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και συνοδεύεται από απελευθέρωση ενδοκυττάρων συστατικών στην κυκλοφορία, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών τροπονινών, οι οποίες χρησιμοποιούνται κλινικά ως βιοδείκτες μυοκαρδιακής βλάβης.⁷⁴

3.4.3 Μηχανισμοί επαναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου μετά το έμφραγμα

Η νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων που προκαλείται κατά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν αποτελεί το τελικό στάδιο της παθολογικής διεργασίας, αλλά το έναυσμα για μία πολύπλοκη διαδικασία επούλωσης και αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου. Η μεταεμφραγματική αναδιαμόρφωση (post-infarction remodeling) περιλαμβάνει μια σειρά δομικών, κυτταρικών και μοριακών μεταβολών που επηρεάζουν τόσο την περιοχή του εμφράγματος όσο και το απομακρυσμένο μη ισχαιμικό μυοκάρδιο. Αν και αρχικά οι μηχανισμοί αυτοί έχουν αντιρροπιστικό χαρακτήρα και αποσκοπούν στη διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας, η παρατεταμένη ενεργοποίησή τους μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και τελικά σε καρδιακή ανεπάρκεια. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που συμμετέχουν στη μεταεμφραγματική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας παρουσιάζονται συνοπτικά στην εικόνα 15.⁸¹



Εικόνα 15: Βασικοί μηχανισμοί μεταεμφραγματικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Remodeling, LVR). Μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ενεργοποιούνται φλεγμονώδεις, νευροορμονικοί και δομικοί μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένων της φλεγμονής, της επαναιματικής βλάβης, της αποδόμησης και αναδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, της ίνωσης και των μηχανικών μεταβολών του κοιλιακού τοιχώματος. Η συνδυασμένη δράση των μηχανισμών αυτών καθορίζει την εξέλιξη της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά το έμφραγμα.⁸¹

Όπως φαίνεται στην εικόνα 15, η μεταεμφραγματική αναδιαμόρφωση αποτελεί μία πολυπαραγοντική διεργασία που περιλαμβάνει φλεγμονώδεις, νευροορμονικούς και δομικούς μηχανισμούς. Η διαδικασία αυτή εξελίσσεται σταδιακά μέσα από διαδοχικές φάσεις επούλωσης και αναδόμησης του μυοκαρδίου, οι οποίες καθορίζουν τη μακροχρόνια λειτουργική έκβαση της καρδιάς.⁸¹

Φλεγμονώδης φάση και απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού

Αμέσως μετά το έμφραγμα, η νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων συνοδεύεται από απελευθέρωση ενδοκυττάρων μορίων κινδύνου (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), κυτταροκινών και χημειοκινών που ενεργοποιούν έντονη φλεγμονώδη απάντηση. Ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα στρατολογούνται στην περιοχή της βλάβης, όπου απομακρύνουν νεκρά κύτταρα και υπολείμματα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Στη συνέχεια, τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, τα οποία συμμετέχουν τόσο στην κάθαρση του νεκρωτικού ιστού όσο και στη ρύθμιση της μετάβασης από τη φλεγμονώδη στη φάση επούλωσης. Η έγκαιρη καταστολή της φλεγμονής είναι απαραίτητη για την ομαλή

αποκατάσταση του μυοκαρδίου, καθώς η παρατεταμένη φλεγμονώδης δραστηριότητα συνδέεται με δυσμενή αναδιαμόρφωση και αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.^{81,83}

Φάση επούλωσης και σχηματισμός ουλής

Μετά την απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού, η περιοχή του εμφράγματος εισέρχεται στη φάση επούλωσης. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης ενεργοποιούνται οι καρδιακοί ινοβλάστες, οι οποίοι μετατρέπονται σε μυοϊνοβλάστες και παράγουν μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου και άλλων συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Παράλληλα, πραγματοποιείται αγγειογένεση και σχηματισμός κοκκιώδους ιστού, ο οποίος σταδιακά αντικαθίσταται από ώριμο ινώδη ουλώδη ιστό. Η δημιουργία της ουλής είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της μηχανικής ακεραιότητας του κοιλιακού τοιχώματος και την πρόληψη επιπλοκών, όπως η ρήξη του μυοκαρδίου. Ωστόσο, η υπερβολική ίνωση μπορεί να περιορίσει τη συσταλτικότητα και την ελαστικότητα της καρδιάς.^{81,83}

Όψιμη κοιλιακή αναδιαμόρφωση

Κατά τους επόμενους μήνες μετά το έμφραγμα, το μη προσβεβλημένο μυοκάρδιο υφίσταται αντιρροπιστικές προσαρμογές προκειμένου να διατηρηθεί η καρδιακή παροχή. Τα επιζώντα καρδιομυοκύτταρα εμφανίζουν υπερτροφία, ενώ η αριστερή κοιλία υφίσταται προοδευτική διάταση και μεταβολή της γεωμετρίας της. Η αύξηση του τοιχωματικού στρες, η συνεχιζόμενη ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών και οι μεταβολές της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας οδηγούν σε προοδευτική έκπτωση της συστολικής λειτουργίας. Όταν οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί εξαντληθούν, η αναδιαμόρφωση καθίσταται δυσμενής, με αποτέλεσμα τη μείωση του κλάσματος εξώθησης, τη διάταση της αριστερής κοιλίας και τελικά την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.^{81,83}

3.5 Εισαγωγή στους καρδιακούς βιοδείκτες

Οι καρδιακοί βιοδείκτες αποτελούν βασικό εργαλείο στη διάγνωση και την πρόγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και ιδιαίτερα του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (AMI). Η ανίχνευσή τους στο περιφερικό αίμα παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την

παρουσία μυοκαρδιακής βλάβης, συμβάλλοντας στη διαγνωστική αξιολόγηση, στη διαστρωμάτωση κινδύνου και στην παρακολούθηση της πορείας των ασθενών. Η κλινική τους σημασία έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς η έγκαιρη αναγνώριση της μυοκαρδιακής νέκρωσης αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση και τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.^{84, 85}

Η ανάγκη για αξιόπιστους βιοδείκτες προκύπτει από το γεγονός ότι η κλινική εικόνα και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές δεν επαρκούν πάντοτε για την ασφαλή διάγνωση του εμφράγματος. Για τον λόγο αυτό, η σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση βασίζεται στον συνδυασμό κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και βιοχημικών δεδομένων, με τους καρδιακούς βιοδείκτες να αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα των διαγνωστικών αλγορίθμων των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.⁹⁷

Η εξέλιξη των καρδιακών βιοδεικτών ακολούθησε τη συνεχή πρόοδο της καρδιαγγειακής ιατρικής. Οι πρώτες βιοχημικές εξετάσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του εμφράγματος ήταν ένζυμα όπως η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (Aspartate transaminase, AST) και η γαλακτική αφυδρογονάση (Lactate Dehydrogenase, LDH), τα οποία όμως παρουσίαζαν περιορισμένη ειδικότητα για το μυοκάρδιο. Στη συνέχεια, η κρεατινική κινάση (Creatine Kinase, CK) και ιδιαίτερα το ισοένζυμο κρεατινικής κινάσης (Creatine Kinase-MB, CK-MB) βελτίωσαν σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια. Η σημαντικότερη πρόοδος επιτεύχθηκε με την εισαγωγή των καρδιακών τροπονινών (cardiac Troponin I, cTnI και cardiac Troponin T, cTnT), οι οποίες λόγω της υψηλής ειδικότητας και ευαισθησίας τους καθιερώθηκαν ως οι πλέον αξιόπιστοι βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη των δοκιμασιών υψηλής ευαισθησίας για τις καρδιακές τροπονίνες (high-sensitivity cardiac troponins, hs-cTn) επέτρεψε την ανίχνευση ακόμη μικρότερων βαθμών μυοκαρδιακής βλάβης και τη σημαντική επιτάχυνση της διαγνωστικής διαδικασίας.^{91, 95} Σήμερα, οι καρδιακές τροπονίνες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και έχουν ενσωματωθεί στα διεθνή διαγνωστικά σύμφωνα με τα κριτήρια της Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction.⁹⁷

Η συνεχής αναζήτηση νέων βιοδεικτών αποσκοπεί στη βελτίωση της έγκαιρης διάγνωσης, της προγνωστικής αξιολόγησης και της εξατομίκευσης της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με στεφανιαία νόσο και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ωστόσο, οι καρδιακές τροπονίνες εξακολουθούν να αποτελούν το σημείο αναφοράς έναντι του οποίου αξιολογούνται όλοι οι νεότεροι βιοδείκτες.

3.5.1 Κλασικοί βιοδείκτες μυοκαρδιακής βλάβης

Πριν από την καθιέρωση των καρδιακών τροπονινών ως του βασικού βιοχημικού εργαλείου για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, η ανίχνευση της μυοκαρδιακής νέκρωσης βασιζόταν κυρίως στη μέτρηση ενζύμων και πρωτεϊνών που απελευθερώνονταν στην κυκλοφορία μετά από κυτταρική βλάβη. Οι βιοδείκτες αυτοί αποτέλεσαν σημαντικό σταθμό στην ιστορία της καρδιαγγειακής διαγνωστικής, ωστόσο παρουσίαζαν περιορισμούς ως προς την ειδικότητα και την ευαισθησία τους για το μυοκάρδιο.^{91, 95}

Οι πρώτοι βιοχημικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν κλινικά ήταν η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH). Τα ένζυμα αυτά εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις στο αίμα μετά από μυοκαρδιακή βλάβη, όμως απαντώνται και σε πολλούς άλλους ιστούς, όπως το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και τα ερυθροκύτταρα. Ως αποτέλεσμα, η αύξησή τους δεν είναι ειδική για το έμφραγμα του μυοκαρδίου και μπορεί να παρατηρηθεί σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, γεγονός που περιόρισε σημαντικά τη διαγνωστική τους αξία.⁹¹

Η εισαγωγή της κρεατινικής κινάσης και ιδιαίτερα του καρδιακού ισοενζύμου της, CK-MB, αποτέλεσε σημαντική πρόοδο στη διάγνωση του εμφράγματος. Το CK-MB εντοπίζεται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο μυοκάρδιο σε σύγκριση με άλλους ιστούς και παρουσιάζει καλύτερη ειδικότητα σε σχέση με τους παλαιότερους ενζυμικούς δείκτες. Μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα επίπεδα του CK-MB αρχίζουν συνήθως να αυξάνονται εντός 3–6 ωρών, κορυφώνονται περίπου στις 24 ώρες και επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 48–72 ωρών. Λόγω της σχετικά ταχείας εξάλειψής του από την κυκλοφορία, το CK-MB χρησιμοποιήθηκε επί σειρά ετών όχι μόνο για τη διάγνωση του εμφράγματος αλλά και για την αναγνώριση πιθανών επανεμφραγμάτων.⁸⁴

Παρά τα πλεονεκτήματά του, το CK-MB δεν είναι απόλυτα ειδικό για τον καρδιακό μυ. Αυξημένες τιμές μπορούν να παρατηρηθούν σε τραυματισμούς σκελετικών μυών, μυοπάθειες, χειρουργικές επεμβάσεις και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από μυϊκή βλάβη. Επιπλέον, η διαγνωστική του ευαισθησία κατά τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων είναι περιορισμένη σε σύγκριση με τις σύγχρονες τροπονίνες, γεγονός που οδήγησε σταδιακά στην αντικατάστασή του από νεότερους βιοδείκτες.^{84, 91}

Ένας ακόμη πρώιμος βιοδείκτης που χρησιμοποιήθηκε ευρέως ήταν η μυοσφαιρίνη, μία μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνη αποθήκευσης οξυγόνου που βρίσκεται τόσο στον καρδιακό

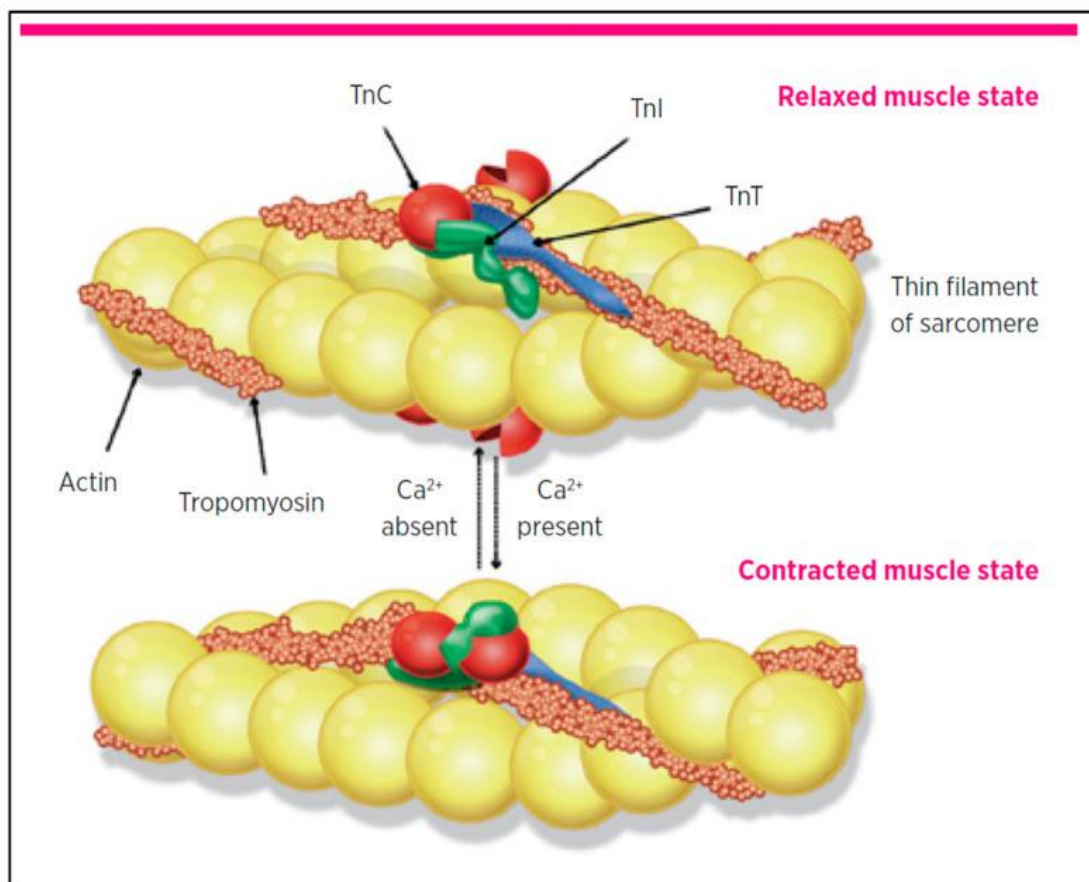
όσο και στον σκελετικό μυ. Η μυοσφαιρίνη απελευθερώνεται πολύ γρήγορα μετά τη μυοκαρδιακή βλάβη και μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα ήδη από την πρώτη έως δεύτερη ώρα μετά την έναρξη του εμφράγματος. Το χαρακτηριστικό αυτό της προσδίδει υψηλή ευαισθησία για την πρώιμη ανίχνευση της μυοκαρδιακής βλάβης. Ωστόσο, η χαμηλή ειδικότητά της για τον καρδιακό μυ αποτελεί σημαντικό μειονέκτημα, καθώς αυξημένες συγκεντρώσεις παρατηρούνται σε οποιαδήποτε κατάσταση συνοδεύεται από βλάβη των σκελετικών μυών. Για τον λόγο αυτό, η μυοσφαιρίνη χρησιμοποιήθηκε κυρίως σε συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες και σήμερα έχει σε μεγάλο βαθμό εγκαταλειφθεί από τους σύγχρονους διαγνωστικούς αλγορίθμους.^{84,85}

Παρόλο που οι κλασικοί αυτοί βιοδείκτες συνέβαλαν σημαντικά στην εξέλιξη της καρδιολογικής διαγνωστικής, οι περιορισμοί τους ως προς την καρδιακή ειδικότητα και την έγκαιρη ανίχνευση της μυοκαρδιακής νέκρωσης οδήγησαν στην αναζήτηση πιο αξιόπιστων δεικτών. Η ανάγκη αυτή οδήγησε στην ανάπτυξη και καθιέρωση των καρδιακών τροπονινών, οι οποίες σήμερα θεωρούνται οι πλέον ευαίσθητοι και ειδικοί βιοδείκτες μυοκαρδιακής βλάβης.

3.5.2 Καρδιακές τροπονίνες (*cTnI* και *cTnT*)

Οι καρδιακές τροπονίνες αποτελούν σήμερα τους σημαντικότερους βιοδείκτες μυοκαρδιακής βλάβης και τον ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η ευρεία κλινική τους χρήση οφείλεται στην εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία και ειδικότητά τους για τον καρδιακό μυ, χαρακτηριστικά που υπερτερούν σημαντικά έναντι των παλαιότερων βιοδεικτών, όπως το CK-MB και η μυοσφαιρίνη.^{91,84}

Το σύμπλεγμα της τροπονίνης αποτελεί βασικό ρυθμιστικό στοιχείο του μηχανισμού σύσπασης των γραμμωτών μυών και αποτελείται από τρεις υπομονάδες: την τροπονίνη C (TnC), την τροπονίνη I (TnI) και την τροπονίνη T (TnT). Η TnC δεσμεύει ιόντα ασβεστίου και συμμετέχει στην έναρξη της μυϊκής συστολής, η TnI αναστέλλει την αλληλεπίδραση ακτίνης και μυοσίνης κατά τη χάλαση, ενώ η TnT συνδέει το σύμπλεγμα της τροπονίνης με την τροπομυοσίνη. Από τις τρεις αυτές υπομονάδες, οι καρδιακές ισομορφές της TnI και της TnT εκφράζονται σχεδόν αποκλειστικά στο μυοκάρδιο, γεγονός που τις καθιστά ιδιαίτερα κατάλληλες για την ανίχνευση καρδιακής βλάβης.⁹¹ Η δομή του συμπλέγματος της καρδιακής τροπονίνης και η συμμετοχή των υπομονάδων TnC, TnI και TnT στη ρύθμιση της αλληλεπίδρασης ακτίνης-μυοσίνης παρουσιάζονται σχηματικά στην εικόνα 16.



Εικόνα 16: Σχηματική αναπαράσταση του συμπλέγματος της καρδιακής τροπονίνης στο λεπτό ινίδιο του σαρκομερίου. Η τροπονίνη αποτελείται από τις υπομονάδες TnC, TnI και TnT και, σε συνεργασία με την τροπομυοσίνη, ρυθμίζει την αλληλεπίδραση ακτίνης–μυοσίνης κατά τη μυϊκή συστολή μέσω της δέσμευσης ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}). Προσαρμοσμένο από Sayed Masri et al., 2025.⁹⁸

Όπως φαίνεται στην εικόνα 16, η τροπονίνη T (TnT) συνδέει το σύμπλεγμα της τροπονίνης με την τροπομυοσίνη, η τροπονίνη I (TnI) αναστέλλει την αλληλεπίδραση ακτίνης–μυοσίνης σε συνθήκες χαμηλής συγκέντρωσης ασβεστίου, ενώ η τροπονίνη C (TnC) αποτελεί τη θέση δέσμευσης των ιόντων Ca^{2+} . Η λειτουργική εξειδίκευση των υπομονάδων αυτών καθιστά τις καρδιακές τροπονίνες ιδιαίτερα ευαίσθητους δείκτες βλάβης του μυοκαρδίου.⁹⁸

Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι καρδιακές τροπονίνες εντοπίζονται κυρίως συνδεδεμένες με τα ινίδια των καρδιομυοκυττάρων, τα οποία συστέλονται. Ένα μικρό μόνο ποσοστό βρίσκεται ελεύθερο στο κυτταρόπλασμα. Όταν επέλθει ισχαιμική βλάβη και νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων, διαταράσσεται η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και οι τροπονίνες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Αρχικά απελευθερώνεται το κυτταροπλασματικό κλάσμα, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί η βραδύτερη απελευθέρωση των

δομικά συνδεδεμένων τροπονινών από τα μυοϊνίδια, γεγονός που εξηγεί τη μακρά παραμονή τους στο αίμα μετά από έμφραγμα.⁹¹

Η παρουσία των τροπονινών στην κυκλοφορία συνδέεται άμεσα με την απώλεια της ακεραιότητας των καρδιομυοκυττάρων κατά τη διάρκεια της ισχαιμικής βλάβης. Η απελευθέρωση των καρδιακών τροπονινών αποτελεί άμεση συνέπεια των μοριακών μηχανισμών κυτταρικής βλάβης που ενεργοποιούνται κατά τη μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η εξάντληση των αποθεμάτων ATP, η διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου, η υπερπαραγωγή αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία οδηγούν σε απώλεια της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης και τελικά σε νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων. Ως αποτέλεσμα, οι ενδοκυττάρια πρωτεΐνες του συσταλτικού μηχανισμού, συμπεριλαμβανομένων των cTnI και cTnT, διαφεύγουν στην κυκλοφορία και καθίστανται ανιχνεύσιμες στο αίμα. Μετά την εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, τα επίπεδα των καρδιακών τροπονινών αρχίζουν συνήθως να αυξάνονται εντός λίγων ωρών από την έναρξη της ισχαιμικής βλάβης, κορυφώνονται περίπου κατά το πρώτο εικοσιτετράωρο και παραμένουν αυξημένα για αρκετές ημέρες. Η παρατεταμένη αυτή παρουσία τους στην κυκλοφορία επιτρέπει τη διάγνωση ακόμη και όταν ο ασθενής προσέλθει αρκετές ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, προσφέροντας σημαντικό κλινικό πλεονέκτημα έναντι παλαιότερων βιοδεικτών.⁸⁴

Η διαγνωστική αξία των καρδιακών τροπονινών είναι ιδιαίτερα υψηλή, καθώς η αύξησή τους αντανακλά άμεσα την παρουσία μυοκαρδιακής βλάβης. Επιπλέον, το μέγεθος και η διάρκεια της αύξησης των επιπέδων τους συσχετίζονται σε σημαντικό βαθμό με την έκταση της μυοκαρδιακής νέκρωσης και την πρόγνωση του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό, οι τροπονίνες δεν χρησιμοποιούνται μόνο για τη διάγνωση του εμφράγματος αλλά και για την εκτίμηση του κινδύνου και της κλινικής έκβασης των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα.^{84, 85}

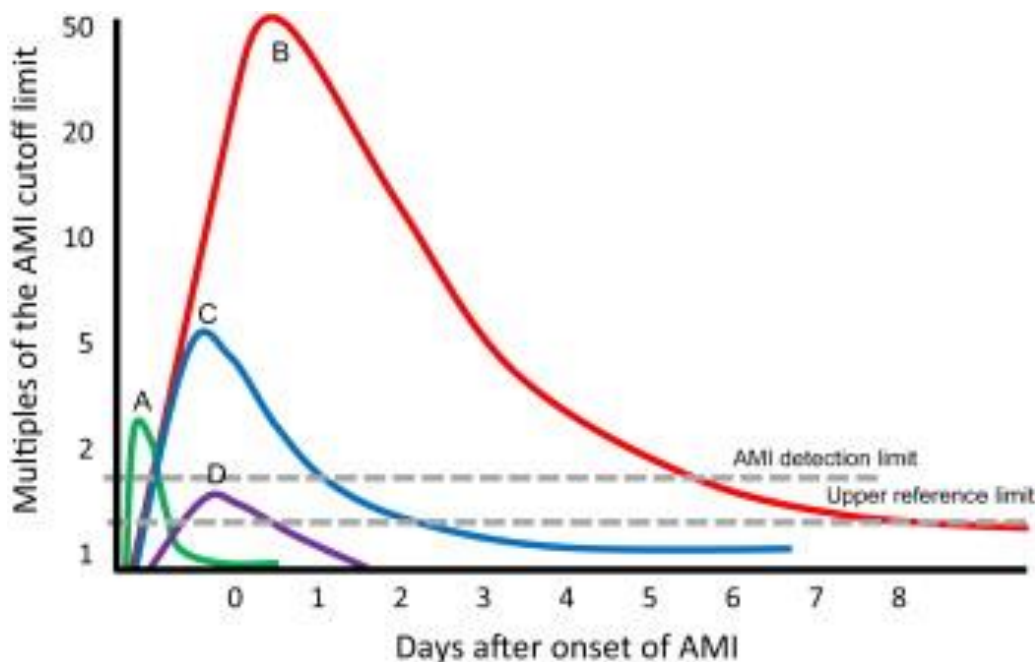
Παρά την εξαιρετική καρδιακή ειδικότητά τους, οι αυξημένες συγκεντρώσεις τροπονινών δεν είναι αποκλειστικά συνώνυμες με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυξημένα επίπεδα μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες καταστάσεις που προκαλούν μυοκαρδιακή βλάβη, όπως η μυοκαρδίτιδα, η καρδιακή ανεπάρκεια, οι σοβαρές αρρυθμίες, η πνευμονική εμβολή και η χρόνια νεφρική νόσος. Επομένως, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει πάντοτε να γίνεται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και τα υπόλοιπα διαγνωστικά ευρήματα.^{91, 97}

Η κινητική των κυριότερων βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ως προς τον χρόνο εμφάνισης, τον χρόνο κορύφωσης και τη διάρκεια παραμονής τους στην κυκλοφορία. Τα βασικά χαρακτηριστικά των σημαντικότερων βιοδεικτών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.^{97,99}

Πίνακας 1: Συγκριτική παρουσίαση της χρονικής κινητικής των κυριότερων βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρουσιάζονται ο χρόνος πρώτης ανίχνευσης στο αίμα, ο χρόνος κορύφωσης και η διάρκεια παραμονής τους στην κυκλοφορία.

Βιοδείκτης	Χρόνος ανίχνευσης στο αίμα	Χρόνος κορύφωσης	Διάρκεια παραμονής στην κυκλοφορία
Μυοσφαιρίνη	1- 2 h	6- 9 h	~ 24 h
CK- MB	2- 6 h	~ 24 h	48- 72 h
cTnI	3- 6 h	~ 24 h	7- 10 ημέρες
cTnT	3- 6 h	~ 24 h	10- 14 ημέρες

Στον Πίνακα 1, παρατηρείται ότι οι καρδιακές τροπονίνες συνδυάζουν υψηλή καρδιακή ειδικότητα με παρατεταμένη παραμονή στην κυκλοφορία, γεγονός που τις καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμες για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ακόμη και αρκετές ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.^{97,99} Η συγκριτική κινητική των κυριότερων βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 17.⁹⁹



Εικόνα 17: Συγκριτική απεικόνιση της χρονικής κινητικής των κυριότερων βιοδεικτών μυοκαρδιακής βλάβης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρουσιάζονται οι διαφορές στον χρόνο εμφάνισης, στην κορύφωση και στη διάρκεια παραμονής των βιοδεικτών στην κυκλοφορία.⁹⁹

Στην εικόνα 17, παρατηρείται ότι οι διάφοροι βιοδείκτες παρουσιάζουν διαφορετικά πρότυπα απελευθέρωσης και κάθαρσης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μυοσφαιρίνη εμφανίζει την πρωιμότερη αύξηση αλλά χαμηλή ειδικότητα, ενώ το CK-MB παρουσιάζει μεγαλύτερη καρδιακή ειδικότητα αλλά μικρότερη διάρκεια παραμονής στην κυκλοφορία. Αντίθετα, οι καρδιακές τροπονίνες εμφανίζουν υψηλή ειδικότητα για το μυοκάρδιο και παραμένουν αυξημένες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, γεγονός που έχει συμβάλει καθοριστικά στην καθιέρωσή τους ως των πλέον αξιόπιστων βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης.⁹⁹

3.5.3 Τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας (hs-cTn)

Οι τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας (high-sensitivity cardiac troponins, hs-cTn) αποτελούν τη νεότερη εξέλιξη στη βιοχημική διάγνωση της μυοκαρδιακής βλάβης και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους μέτρησης των καρδιακών τροπονινών, οι δοκιμασίες αυτές μπορούν να ανιχνεύσουν πολύ χαμηλότερες συγκεντρώσεις τροπονίνης στην κυκλοφορία, επιτρέποντας την αναγνώριση μικρότερων βαθμών μυοκαρδιακής βλάβης και σε πιο πρώιμο στάδιο. Η εξέλιξη αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία στους ασθενείς με ήπια συμπτώματα οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, καθώς

συμβάλλει στην ταχύτερη διάγνωση ή στον ασφαλέστερο αποκλεισμό του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.^{93, 95, 96}

Η έννοια της υψηλής ευαισθησίας δεν αναφέρεται απλώς στην ικανότητα ανίχνευσης χαμηλότερων συγκεντρώσεων τροπονίνης, αλλά σε συγκεκριμένα αναλυτικά χαρακτηριστικά των μεθόδων μέτρησης. Σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις, μία μέθοδος χαρακτηρίζεται ως υψηλής ευαισθησίας όταν μπορεί να μετρά με επαρκή ακρίβεια συγκεντρώσεις τροπονίνης που αντιστοιχούν στο 99^ο εκατοστημόριο (99th percentile upper reference limit, URL) ενός υγιούς πληθυσμού και ταυτόχρονα να ανιχνεύει μετρήσιμες συγκεντρώσεις τροπονίνης σε μεγάλο ποσοστό υγιών ατόμων.^{96, 97} Το 99^ο εκατοστημόριο αποτελεί το καθιερωμένο διαγνωστικό όριο για τη μυοκαρδιακή βλάβη. Τιμές καρδιακής τροπονίνης που υπερβαίνουν το όριο αυτό υποδηλώνουν την παρουσία μυοκαρδιακού τραυματισμού, χωρίς όμως να τεκμηριώνουν από μόνες τους την ύπαρξη οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Για τη διάγνωση του εμφράγματος απαιτείται η διαπίστωση χαρακτηριστικής δυναμικής μεταβολής των επιπέδων της τροπονίνης (αύξηση ή μείωση) σε συνδυασμό με τα κατάλληλα κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά ή απεικονιστικά ευρήματα.⁹⁷

Βέβαια παρά τη μεγάλη διαγνωστική αξία των hs-cTn, υπάρχει μία μεμονωμένη μέτρηση τροπονίνης, η οποία δεν επαρκεί πάντοτε για τη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η ανίχνευση συγκεντρώσεων που υπερβαίνουν το 99^ο εκατοστημόριο υποδηλώνει την παρουσία μυοκαρδιακής βλάβης, δεν επιτρέπει όμως από μόνη της τη διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας βλάβης του μυοκαρδίου. Για τον λόγο αυτό, οι σύγχρονες διαγνωστικές προσεγγίσεις βασίζονται όχι μόνο στην απόλυτη τιμή της τροπονίνης αλλά και στη δυναμική μεταβολή των επιπέδων της κατά τη διάρκεια του χρόνου.^{97, 96}

Η δυνατότητα των hs-cTn να ανιχνεύουν ακόμη και μικρές μεταβολές των συγκεντρώσεων τροπονίνης σε σύντομα χρονικά διαστήματα οδήγησε στην ανάπτυξη ταχέων διαγνωστικών αλγορίθμων. Οι αλγόριθμοι αυτοί βασίζονται στη σύγκριση διαδοχικών μετρήσεων της τροπονίνης και επιτρέπουν την έγκαιρη αναγνώριση ή τον αποκλεισμό του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ήδη από τις πρώτες ώρες μετά την προσέλευση του ασθενούς στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.^{95, 96} Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση πρωτοκόλλων που βασίζονται σε διαδοχικές μετρήσεις της τροπονίνης σε σύντομα χρονικά διαστήματα, όπως οι αλγόριθμοι 0/1 ώρας και 0/2 ωρών. Οι αλγόριθμοι αυτοί συνδυάζουν την αρχική συγκέντρωση της τροπονίνης με τη μεταβολή της μεταξύ των διαδοχικών μετρήσεων, επιτρέποντας την ταχεία ταξινόμηση των ασθενών σε κατηγορίες χαμηλής, ενδιάμεσης ή υψηλής πιθανότητας οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.^{95, 96}

Στους ασθενείς με πολύ χαμηλές αρχικές συγκεντρώσεις hs-cTn και απουσία σημαντικής μεταβολής κατά τις επαναληπτικές μετρήσεις, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να αποκλειστεί με υψηλό βαθμό αξιοπιστίας (rule-out). Αντίθετα, ιδιαίτερα αυξημένες αρχικές τιμές ή σημαντική αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης σε σύντομο χρονικό διάστημα υποστηρίζουν ισχυρά τη διάγνωση οξέος εμφράγματος (rule-in). Μεταξύ των δύο αυτών ομάδων βρίσκεται μία ενδιάμεση κατηγορία ασθενών, για τους οποίους απαιτείται περαιτέρω εργαστηριακή και κλινική αξιολόγηση (observe zone).^{95, 96} Η εφαρμογή των αλγορίθμων αυτών έχει συμβάλει σημαντικά στη μείωση του χρόνου διάγνωσης, στη βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών και στη μείωση των περιττών νοσηλειών. Παράλληλα, επιτρέπει την ταχύτερη έναρξη της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης στους ασθενείς με επιβεβαιωμένο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, βελτιώνοντας τη συνολική κλινική έκβαση.⁹⁶

Ωστόσο, παρουσιάζουν ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η αυξημένη αναλυτική ευαισθησία τους επιτρέπει την ανίχνευση ακόμη και πολύ μικρών βαθμών μυοκαρδιακής βλάβης, γεγονός που αυξάνει την ευαισθησία της εξέτασης αλλά ενδέχεται να μειώσει την ειδικότητά της για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ως αποτέλεσμα, αυξημένες συγκεντρώσεις hs-cTn μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από μυοκαρδιακή βλάβη, χωρίς να οφείλονται απαραίτητα σε οξεία ισχαιμία.⁹⁷ Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, στους οποίους συχνά παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις hs-cTn ακόμη και απουσία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στις περιπτώσεις αυτές, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να βασίζεται όχι μόνο στην απόλυτη τιμή της τροπονίνης αλλά και στη δυναμική μεταβολή των επιπέδων της κατά τις διαδοχικές μετρήσεις, καθώς και στη συνολική κλινική εικόνα του ασθενούς.¹⁰⁰

3.5.4 Αναδυόμενοι βιοδείκτες (H-FABP, Copeptin, microRNAs)

Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)

Η πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων καρδιακού τύπου (Heart-Type Fatty Acid Binding Protein, H-FABP) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους αναδυόμενους βιοδείκτες για την πρόωμη ανίχνευση της μυοκαρδιακής βλάβης. Πρόκειται για μία μικρή κυτταροπλασματική πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους, η οποία εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα καρδιομυοκύτταρα και συμμετέχει στη μεταφορά λιπαρών οξέων προς τα μιτοχόνδρια, όπου

χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας μέσω της β-οξειδωσης. Δεδομένου ότι το φυσιολογικό μυοκάρδιο βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στον αερόβιο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων για την κάλυψη των ενεργειακών του αναγκών, η H-FABP αποτελεί σημαντικό στοιχείο του καρδιακού μεταβολισμού.⁸⁵ Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η H-FABP εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα των καρδιομυοκυττάρων. Κατά τη διάρκεια οξείας ισχαιμικής βλάβης, η διαταραχή της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί στην ταχεία απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία. Εξαιτίας του μικρού μοριακού της βάρους και της κυτταροπλασματικής της εντόπισης, η H-FABP εμφανίζει ταχύτερη κινητική απελευθέρωσης σε σύγκριση με πολλούς άλλους βιοδείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης.⁸⁵

Τα επίπεδά της μπορούν να αυξηθούν ήδη εντός 1–3 ωρών από την έναρξη του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα ελκυστικό δείκτη για την πολύ πρώιμη διάγνωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η πρώιμη αυτή αύξηση εμφανίζεται πριν από την πλήρη ανάπτυξη των επιπέδων των καρδιακών τροπονινών, γεγονός που οδήγησε στο ενδιαφέρον για τη χρήση της ως συμπληρωματικού βιοδείκτη κατά τις πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.⁸⁵

Βέβαια, η κλινική εφαρμογή της H-FABP παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς. Η πρωτεΐνη δεν εκφράζεται αποκλειστικά στο μυοκάρδιο αλλά ανιχνεύεται και στους σκελετικούς μύες, γεγονός που μειώνει την καρδιακή ειδικότητά της. Ως αποτέλεσμα, αυξημένες συγκεντρώσεις μπορούν να παρατηρηθούν σε τραυματισμούς σκελετικών μυών, πολυτραυματισμούς, μυοπάθειες και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται από μυϊκή βλάβη, περιορίζοντας τη διαγνωστική της ακρίβεια όταν χρησιμοποιείται ως μεμονωμένος δείκτης.⁸⁵

Η ανάπτυξη των τροπονινών υψηλής ευαισθησίας (hs-cTn) περιόρισε σημαντικά τον διαγνωστικό ρόλο της H-FABP στην καθημερινή κλινική πράξη. Παρόλα αυτά, εξακολουθεί να προσελκύει ερευνητικό ενδιαφέρον, κυρίως στο πλαίσιο πολυβιοδεικτικών στρατηγικών, όπου συνδυάζεται με άλλους δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης με στόχο τη βελτίωση της πρώιμης διάγνωσης και της προγνωστικής αξιολόγησης των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.⁸⁵

Copeptin

Η copeptin αποτελεί έναν σχετικά νέο βιοδείκτη που έχει προσελκύσει σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον για την πρώιμη διάγνωση και την προγνωστική αξιολόγηση ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πρόκειται για το C-τελικό τμήμα του προδρόμου μορίου της αργινίνης-αγγειοπιεστίνης (arginine vasopressin, AVP), το οποίο απελευθερώνεται στην

κυκλοφορία σε ισομοριακές ποσότητες με την αγγειοπιεσίνη. Επειδή η άμεση μέτρηση της αγγειοπιεστικής είναι τεχνικά δύσκολη λόγω της μικρής σταθερότητας και του σύντομου χρόνου ημίσειας ζωής της, η coreptin χρησιμοποιείται ως αξιόπιστος έμμεσος δείκτης ενεργοποίησης του αγγειοπιεστινεργικού συστήματος.¹⁰¹

Η έκκριση της coreptin ενεργοποιείται σε καταστάσεις έντονου φυσιολογικού στρες, όπως η αιμοδυναμική αστάθεια, η ισχαιμία και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε αντίθεση με τις καρδιακές τροπονίνες, οι οποίες αντανακλούν άμεσα τη νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων, η coreptin αποτελεί δείκτη της οξείας νευροορμονικής απάντησης του οργανισμού στο καρδιαγγειακό συμβάν. Για το λόγο αυτό, τα επίπεδά της αυξάνονται πολύ νωρίς μετά την έναρξη του εμφράγματος, συχνά πριν ακόμη εμφανιστεί σημαντική αύξηση των τροπονινών στην κυκλοφορία.¹⁰¹

Η πρώιμη κινητική της coreptin οδήγησε στη διερεύνηση της συνδυαστικής χρήσης της με τις καρδιακές τροπονίνες για την ταχύτερη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η βασική λογική αυτής της προσέγγισης είναι ότι η coreptin αυξάνεται άμεσα ως απάντηση στο οξύ στρες, ενώ οι τροπονίνες αντανακλούν τη μεταγενέστερη εγκατάσταση μυοκαρδιακής βλάβης. Ο συνδυασμός των δύο δεικτών μπορεί επομένως να βελτιώσει την πρώιμη διαγνωστική αξιολόγηση ασθενών που προσέρχονται στα επείγοντα κατά τις πρώτες ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.¹⁰¹

Παράλληλα, εμφανίζει και σημαντική προγνωστική αξία. Αυξημένες συγκεντρώσεις έχουν συσχετιστεί με δυσμενέστερη κλινική έκβαση, μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αυξημένη θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η συσχέτιση αυτή αποδίδεται στο γεγονός ότι τα επίπεδα της coreptin αντανακλούν τον βαθμό ενεργοποίησης των νευροορμονικών μηχανισμών και τη συνολική βαρύτητα της οξείας καρδιαγγειακής καταπόνησης.¹⁰¹

Από την άλλη μεριά, η coreptin δεν έχει αντικαταστήσει τις τροπονίνες στη διάγνωση του οξέος εμφράγματος παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η χαμηλότερη καρδιακή ειδικότητά της και η αυξημένη έκκρισή της σε πολλές άλλες καταστάσεις συστηματικού στρες περιορίζουν τη χρήση της ως μεμονωμένου βιοδείκτη. Ωστόσο, εξακολουθεί να αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο συμπληρωματικό δείκτη στο πλαίσιο πολυβιοδεικτικών στρατηγικών για τη βελτίωση της πρώιμης διάγνωσης και της διαστρωμάτωσης κινδύνου των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα.¹⁰¹

microRNAs

Τα microRNAs (miRNAs) αποτελούν μικρά μη κωδικοποιητικά μόρια RNA που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο και συμμετέχουν σε πολυάριθμες κυτταρικές διεργασίες. Τα τελευταία χρόνια έχουν προσελκύσει σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον ως πιθανοί βιοδείκτες καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μετά από βλάβη των καρδιομυοκυττάρων και μπορούν να ανιχνευθούν στο πλάσμα με υψηλή σταθερότητα.⁸⁵ Μεταξύ των miRNAs που έχουν μελετηθεί περισσότερο στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου περιλαμβάνονται τα miR-1, miR-133a, miR-208 και miR-499. Τα μόρια αυτά εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις μετά από μυοκαρδιακή βλάβη και έχουν συσχετισθεί με την πρώιμη διάγνωση και την εκτίμηση της έκτασης της νέκρωσης του μυοκαρδίου.⁸⁵

Τα microRNAs παραμένουν κυρίως ερευνητικοί βιοδείκτες, καθώς η έλλειψη τυποποιημένων μεθόδων ανίχνευσης και η ανάγκη περαιτέρω κλινικής επικύρωσης περιορίζουν προς το παρόν την εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Ωστόσο, θεωρούνται ιδιαίτερα ελπιδοφόροι βιοδείκτες και ενδέχεται στο μέλλον να συμβάλουν στη βελτίωση της διάγνωσης και της προγνωστικής αξιολόγησης των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.⁸⁵

3.5.5 Πολυβιοδεικτική προσέγγιση και μελλοντικές προοπτικές

Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί στη διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, κανένας μεμονωμένος βιοδείκτης δεν είναι σε θέση να αποτυπώσει πλήρως το σύνολο των παθοφυσιολογικών διεργασιών που συνοδεύουν την ισχαιμική βλάβη του μυοκαρδίου. Οι διάφοροι βιοδείκτες αντανακλούν διαφορετικές πτυχές της νόσου, όπως τη μυοκαρδιακή νέκρωση, τη μεταβολική διαταραχή, τη νευροορμονική ενεργοποίηση και τις μοριακές μεταβολές που ακολουθούν την κυτταρική βλάβη. Για τον λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την εφαρμογή πολυβιοδεικτικών προσεγγίσεων (multimarker strategies), οι οποίες συνδυάζουν πληροφορίες από διαφορετικούς βιολογικούς δείκτες με στόχο τη βελτίωση της διαγνωστικής και προγνωστικής ακρίβειας.^{84, 85}

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός των hs-cTn, οι οποίες αντανακλούν άμεσα τη μυοκαρδιακή βλάβη, με την copeptin, η οποία αποτελεί δείκτη της πρώιμης νευροορμονικής απάντησης στο οξύ καρδιαγγειακό στρες. Η συνδυαστική αξιολόγηση των δύο αυτών βιοδεικτών έχει διερευνηθεί ως μέσο ταχύτερης διάγνωσης ή αποκλεισμού του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Αντίστοιχα, η H-FABP και τα microRNAs έχουν προταθεί ως συμπληρωματικοί δείκτες που θα μπορούσαν να ενισχύσουν την πρώιμη ανίχνευση της μυοκαρδιακής βλάβης και να προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την έκταση και τη βιολογική συμπεριφορά της νόσου.^{85, 101}

Οι μελλοντικές εξελίξεις στον τομέα των βιοδεικτών αναμένεται να επικεντρωθούν στην ανάπτυξη πολυπαραγοντικών διαγνωστικών μοντέλων που θα συνδυάζουν κλασικούς και νέους μοριακούς δείκτες με κλινικά, απεικονιστικά και γενετικά δεδομένα. Η προσέγγιση αυτή εντάσσεται στο ευρύτερο πλαίσιο της εξατομικευμένης ιατρικής και αποσκοπεί στην ακριβέστερη διάγνωση, στη βελτιωμένη διαστρωμάτωση κινδύνου και στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής στρατηγικής για κάθε ασθενή.⁸⁵

3.6 Φαρμακευτικές προσεγγίσεις

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, συμβάλλοντας καθοριστικά στη μείωση της θνητότητας και στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών. Οι σύγχρονες φαρμακευτικές στρατηγικές στοχεύουν τόσο στην αντιμετώπιση των οξέων θρομβωτικών επεισοδίων όσο και στην τροποποίηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου. Για τον λόγο αυτό, η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό αντιθρομβωτικών, υπολιπιδαιμικών και καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων, καθώς και νεότερων στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

3.6.1 Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

Η ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων αποτελεί κεντρικό γεγονός στην παθογένεση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η ρήξη ή διάβρωση μιας αθηρωματικής πλάκας απελευθερώνει θρομβογόνα συστατικά του αγγειακού τοιχώματος στην κυκλοφορία, προκαλώντας προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενδοστεφανιαίου θρόμβου. Για τον λόγο αυτό, η αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων αποτελεί θεμελιώδη θεραπευτική στρατηγική τόσο στην οξεία όσο και στη μακροχρόνια αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.^{108, 111}

Η ασπιρίνη (acetylsalicylic acid, ASA) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας. Ο μηχανισμός δράσης της βασίζεται στη μη αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1 (Cyclooxygenase-1, COX-1), με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης θρομβοξάνης A₂ (Thromboxane A₂, TXA₂), ενός ισχυρού επαγωγέα ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Η έγκαιρη χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τη θνητότητα και τον κίνδυνο υποτροπής ισχαιμικών επεισοδίων.¹¹¹

Εκτός από την ασπιρίνη, ιδιαίτερη σημασία έχουν οι αναστολείς του υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων (P2Y₁₂ receptor inhibitors), στους οποίους περιλαμβάνονται η κλοπιδογρέλη (clopidogrel), η πρασουγρέλη (prasugrel) και η τικαγρελόρη (ticagrelor). Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν τη δράση της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) στα αιμοπετάλια, περιορίζοντας την ενεργοποίησή τους και τον σχηματισμό θρόμβου. Οι νεότεροι παράγοντες, όπως η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη, εμφανίζουν ισχυρότερη και ταχύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και προτιμώνται σε πολλούς ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (Percutaneous Coronary Intervention, PCI).^{109, 110, 111}

Η συνδυασμένη χορήγηση ασπιρίνης και ενός αναστολέα P2Y₁₂, γνωστή ως διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT), αποτελεί σήμερα τη συνιστώμενη θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, η DAPT χορηγείται συνήθως για διάστημα 12 μηνών, καθώς μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο επαναθρόμβωσης, επανεμφράγματος και καρδιαγγειακού θανάτου. Ωστόσο, η διάρκεια και η ένταση της θεραπείας πρέπει να εξατομικεύονται με βάση την ισορροπία μεταξύ ισχαιμικού και αιμορραγικού κινδύνου κάθε ασθενούς.^{108, 111}

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νεότερες στρατηγικές αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, όπως η πρόιμη διακοπή της ασπιρίνης και η συνέχιση μονοθεραπείας με τικαγρελόρη σε επιλεγμένους ασθενείς. Οι προσεγγίσεις αυτές αποσκοπούν στη διατήρηση της αντιθρομβωτικής αποτελεσματικότητας με ταυτόχρονη μείωση του κινδύνου αιμορραγικών επιπλοκών, αντανakλώντας τη σύγχρονη τάση προς περισσότερο εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές.¹⁰⁹

3.6.2 Αντιπηκτικά

Παράλληλα με την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, η ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας οδηγεί και στην ενεργοποίηση των μηχανισμών της πήξης, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ινικής και τη σταθεροποίηση του θρόμβου. Για τον λόγο αυτό, η αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων βασίζεται στον συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής, με στόχο την αναστολή της περαιτέρω ανάπτυξης του θρόμβου και τη μείωση του κινδύνου επανισχαιμικών συμβαμάτων. Η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων αποτελεί βασικό στοιχείο της οξείας θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των επεμβατικών στρατηγικών επαναϊμάτωσης.

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Unfractionated Heparin, UFH) υπήρξε για πολλά χρόνια το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό φάρμακο στην οξεία φάση των στεφανιαίων συνδρόμων. Η δράση της βασίζεται στην ενίσχυση της αντιθρομβίνης III, η οποία αναστέλλει τη θρομβίνη (παράγοντας IIa) και τον παράγοντα Xa, περιορίζοντας έτσι τον σχηματισμό ινικής και την επέκταση του θρόμβου. Η UFH χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη δράσης και ευρεία κλινική εμπειρία, ωστόσο απαιτεί στενή εργαστηριακή παρακολούθηση λόγω της μεταβλητής φαρμακοκινητικής της.^{108, 115, 112}

Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight Heparins, LMWH), με κύριο εκπρόσωπο την ενοξαπαρίνη, αναπτύχθηκαν με στόχο τη βελτίωση των φαρμακολογικών χαρακτηριστικών της συμβατικής ηπαρίνης. Οι παράγοντες αυτοί παρουσιάζουν πιο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση, μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και μικρότερη ανάγκη για εργαστηριακή παρακολούθηση. Η ενοξαπαρίνη χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση των ισχαιμικών επιπλοκών.^{112, 115}

Ένα ακόμη σημαντικό αντιπηκτικό είναι το fondaparinux, ένας εκλεκτικός αναστολέας του παράγοντα Xa. Η χρήση του συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών σε σύγκριση με άλλες αντιπηκτικές στρατηγικές, διατηρώντας παράλληλα υψηλή αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα. Για τον λόγο αυτό, περιλαμβάνεται στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες ως μία από τις προτεινόμενες επιλογές σε επιλεγμένους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.^{108, 111, 112, 115}

Επιπλέον, η bivalirudin, ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, χρησιμοποιείται κυρίως κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI), ιδιαίτερα σε ασθενείς με

αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Η ανάπτυξη νεότερων αντιπηκτικών παραγόντων αντανάκλα τη συνεχή προσπάθεια εξισορρόπησης της αντιθρομβωτικής αποτελεσματικότητας με την ελαχιστοποίηση των αιμορραγικών επιπλοκών.^{111, 112, 115}

Συνολικά, η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της θεραπείας των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και λειτουργεί συμπληρωματικά προς την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Ο συνδυασμός των δύο προσεγγίσεων στοχεύει στην αναστολή τόσο της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων όσο και του καταρράκτη της πήξης, συμβάλλοντας στη μείωση της θνητότητας και των επανεμφανιζόμενων θρομβωτικών συμβαμάτων.

3.6.3 Υπολιπιδαιμική θεραπεία

Ενώ η αντιθρομβωτική θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση των άμεσων συνεπειών της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και του σχηματισμού θρόμβου, η μακροχρόνια πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων απαιτεί την αντιμετώπιση της υποκείμενης αθηροσκληρωτικής διεργασίας. Η αυξημένη συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους αιτιολογικούς παράγοντες της αθηροσκλήρωσης και η μείωση των επιπέδων της έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει την εξέλιξη της νόσου και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιαγγειακού θανάτου. Για τον λόγο αυτό, η υπολιπιδαιμική θεραπεία αποτελεί θεμελιώδη πυλώνα της δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.¹⁰⁵

Οι στατίνες αποτελούν την πρώτη γραμμή υπολιπιδαιμικής θεραπείας και συγκαταλέγονται στα πλέον μελετημένα φάρμακα της καρδιαγγειακής ιατρικής. Ο μηχανισμός δράσης τους βασίζεται στην αναστολή του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA), το οποίο καταλύει το καθοριστικό στάδιο της ηπατικής σύνθεσης χοληστερόλης. Η αναστολή αυτή οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων LDL στα ηπατοκύτταρα και συνεπώς σε αυξημένη απομάκρυνση της LDL από την κυκλοφορία. Εκτός από τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, οι στατίνες εμφανίζουν και επιπρόσθετες ευεργετικές δράσεις, όπως βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας και μείωση της φλεγμονώδους δραστηριότητας. Για τους λόγους αυτούς συνιστώνται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα χοληστερόλης.¹⁰⁵

Σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους μόνο με στατίνη ή εμφανίζουν δυσανεξία σε υψηλές δόσεις, μπορεί να προστεθεί εξετιμίμπη (ezetimibe). Το φάρμακο αυτό

αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης στο λεπτό έντερο μέσω αναστολής της πρωτεΐνης NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1), οδηγώντας σε περαιτέρω μείωση της LDL χοληστερόλης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με στατίνη. Η προσθήκη της εξετιμίμπης αποτελεί καθιερωμένη στρατηγική εντατικοποίησης της υπολιπιδαιμικής θεραπείας σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁰⁵

Τα τελευταία χρόνια σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί με την ανάπτυξη των αναστολέων της πρωτεΐνης PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), όπως η evolocumab και η alirocumab. Η PCSK9 προάγει τη διάσπαση των υποδοχέων LDL στο ήπαρ, με αποτέλεσμα η αναστολή της να αυξάνει σημαντικά τον αριθμό των διαθέσιμων υποδοχέων και να οδηγεί σε εντυπωσιακή μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης. Οι αναστολείς PCSK9 χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου ή σε περιπτώσεις όπου οι θεραπευτικοί στόχοι δεν επιτυγχάνονται παρά τη χορήγηση μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης και εξετιμίμπης. Η εισαγωγή τους αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα επιτεύγματα της σύγχρονης υπολιπιδαιμικής θεραπείας και έχει συμβάλει ουσιαστικά στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο.¹⁰⁵

3.6.4 Β-αναστολείς

Παράλληλα με την αντιμετώπιση των θρομβωτικών μηχανισμών και των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων, σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των ασθενών μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου διαδραματίζει η αναστολή της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η οξεία ισχαιμία προκαλεί αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών, η οποία οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και των αναγκών του σε οξυγόνο. Οι μεταβολές αυτές επιδεινώνουν την ισχαιμική βλάβη και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών και άλλων επιπλοκών. Για τον λόγο αυτό, οι β-αναστολείς αποτελούν βασικό στοιχείο της θεραπευτικής αντιμετώπισης μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και έμφραγμα του μυοκαρδίου.^{108, 116}

Οι β-αναστολείς δρουν μέσω ανταγωνισμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων, αναστέλλοντας τις δράσεις της αδρεναλίνης και της νοραδρεναλίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα, μειώνοντας την καρδιακή συχνότητα, τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την αρτηριακή πίεση, και οδηγώντας εν τέλει σε ελάττωση του οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Η δράση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά την περίοδο μετά το έμφραγμα, όταν το ισχαιμικό μυοκάρδιο είναι ιδιαίτερα ευάλωτο σε περαιτέρω βλάβη.¹¹⁶

Επιπλέον, οι β-αναστολείς εμφανίζουν σημαντική αντιαρρυθμική δράση, καθώς μειώνουν τη διεγερσιμότητα του μυοκαρδίου και περιορίζουν την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών, οι οποίες αποτελούν συχνή αιτία αιφνίδιου καρδιακού θανάτου μετά από οξύ έμφραγμα. Παράλληλα, συμβάλλουν στον περιορισμό της δυσμενούς αναδιαμόρφωσης (ventricular remodeling) της αριστερής κοιλίας που ακολουθεί τη μυοκαρδιακή βλάβη, διατηρώντας καλύτερα τη συστολική λειτουργία της καρδιάς.¹¹⁶

Πλήθος κλινικών μελετών έχει δείξει ότι η χορήγηση β-αναστολέων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης και μείωση της θνητότητας. Σύγχρονα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το μεγαλύτερο κλινικό όφελος παρατηρείται σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ή εμφανή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ειδικότερα, η χρήση β-αναστολέων έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη συνολική θνητότητα και μειωμένο κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει σημαντική έκπτωση της συστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου.¹¹⁶

3.6.5 Σύγχρονες και αναδυόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Οι κλασικές φαρμακευτικές θεραπείες έχουν προσδεύσει σημαντικά, ωστόσο, σημαντικός αριθμός ασθενών εξακολουθεί να εμφανίζει καρδιαγγειακά επεισόδια. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην έννοια του υπολειπόμενου φλεγμονώδους κινδύνου (residual inflammatory risk), σύμφωνα με την οποία η επίμονη φλεγμονώδης δραστηριότητα συμβάλλει στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης ακόμη και όταν οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου ελέγχονται επαρκώς. Η αναγνώριση του κεντρικού ρόλου της φλεγμονής στην παθογένεση της αθηροσκληρωτικής νόσου οδήγησε στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν ειδικά φλεγμονώδη μονοπάτια.^{117, 108}

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το canakinumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει εκλεκτικά την ιντερλευκίνη-1β (IL-1β). Η IL-1β βρίσκεται στην κορυφή ενός σημαντικού φλεγμονώδους μηχανισμού που οδηγεί στην παραγωγή IL-6 και τελικά στην αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Η αναστολή της IL-1β μειώνει σημαντικά τη συστηματική φλεγμονή χωρίς να επηρεάζει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, γεγονός που κατέδειξε για πρώτη φορά ότι η μείωση της φλεγμονής από μόνη της μπορεί να περιορίσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹¹⁷ Η κλινική σημασία της προσέγγισης αυτής αποδείχθηκε στη μελέτη CANTOS, στην οποία η χορήγηση canakinumab σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του

μυοκαρδίου και αυξημένους δείκτες φλεγμονής οδήγησε σε σημαντική μείωση των υποτροπιάζόντων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα ευρήματα αυτά παρείχαν ισχυρές ενδείξεις ότι η φλεγμονή δεν αποτελεί απλώς δείκτη της αθηροσκληρωτικής νόσου αλλά ενεργό θεραπευτικό στόχο. Παρά τη σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα του canakinumab, το υψηλό κόστος και ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων έχουν περιορίσει μέχρι σήμερα την ευρεία εφαρμογή του στην καθημερινή κλινική πράξη.¹¹⁷

Εκτός από τις εξειδικευμένες βιολογικές θεραπείες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει συγκεντρώσει η κολχικίνη (colchicine), ένα φάρμακο με γνωστές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που χρησιμοποιείται επί δεκαετίες στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας και άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων. Η κολχικίνη αναστέλλει τη λειτουργία των μικροσωληνίσκων και περιορίζει την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3, μειώνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένης της IL-1β. Με τον τρόπο αυτό συμβάλλει στον περιορισμό της αγγειακής φλεγμονής και της εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής διεργασίας.¹⁰⁸

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση χαμηλών δόσεων κολχικίνης σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το γεγονός αυτό ενίσχυσε περαιτέρω την άποψη ότι η στοχευμένη αντιμετώπιση της φλεγμονής μπορεί να αποτελέσει σημαντικό συμπλήρωμα των καθιερωμένων θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν κυρίως τη θρόμβωση και τη δυσλιπιδαιμία.¹⁰⁸

Η συνεχής πρόοδος στη μοριακή βιολογία και τη γονιδιωματική έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν ειδικούς μοριακούς μηχανισμούς της καρδιαγγειακής νόσου. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται βιολογικοί παράγοντες που παρεμβαίνουν σε συγκεκριμένα φλεγμονώδη μονοπάτια, καθώς και γονιδιακές θεραπείες που αποσκοπούν στη ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στην επιβίωση και την αποκατάσταση του μυοκαρδίου μετά από ισχαιμική βλάβη. Αν και πολλές από τις προσεγγίσεις αυτές βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο, τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα υποδηλώνουν σημαντικές προοπτικές για τη μελλοντική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.¹⁰⁸

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι RNA θεραπείες, οι οποίες αξιοποιούν μόρια RNA για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και την ενίσχυση μηχανισμών καρδιακής αποκατάστασης. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση self-amplifying RNA (saRNA) που κωδικοποιεί το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου A (Nppa) μπορεί να ενισχύσει την επιβίωση των καρδιομυοκυττάρων, να περιορίσει την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης και να βελτιώσει τη λειτουργική αποκατάσταση της καρδιάς μετά από

έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παρότι οι τεχνολογίες αυτές δεν έχουν ακόμη ενταχθεί στην κλινική πράξη, αναδεικνύουν τη δυναμική της εξατομικευμένης και μοριακά στοχευμένης θεραπείας στη σύγχρονη καρδιολογία.¹⁰⁴

Συνολικά, οι σύγχρονες και αναδυόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις διευρύνουν σημαντικά το θεραπευτικό οπλοστάσιο έναντι της στεφανιαίας νόσου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η μετάβαση από τις παραδοσιακές θεραπείες που στοχεύουν κυρίως τη θρόμβωση και τη δυσλιπιδαιμία προς παρεμβάσεις που τροποποιούν τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και τη γονιδιακή έκφραση αντικατοπτρίζει τη βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της νόσου και δημιουργεί νέες προοπτικές για πιο αποτελεσματικές και εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές στο μέλλον.^{108, 104, 117}

4. Καρδιακή Ανεπάρκεια (HF)

4.1 Ορισμός και Ταξινόμηση της Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια (Heart Failure, HF) αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που προκύπτει από δομικές ή λειτουργικές διαταραχές της καρδιάς, οι οποίες περιορίζουν την ικανότητά της να πληρώνεται επαρκώς με αίμα ή να το εξωθεί, ώστε να καλύπτονται οι μεταβολικές ανάγκες των ιστών. Αυτό έχει ως συνέπεια, οι ασθενείς να εμφανίζουν χαρακτηριστικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, κόπωση και μειωμένη ανοχή στην άσκηση, καθώς και κλινικά σημεία συμφόρησης, όπως περιφερικά οιδήματα και πνευμονική συμφόρηση.^{118,121} Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται στην παρουσία χαρακτηριστικών συμπτωμάτων και σημείων σε συνδυασμό με αντικειμενικές ενδείξεις καρδιακής δυσλειτουργίας, οι οποίες τεκμηριώνονται συνήθως με απεικονιστικές μεθόδους, όπως το υπερηχογράφημα καρδιάς. Η καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί μεμονωμένη νόσο αλλά το τελικό αποτέλεσμα πολλών διαφορετικών καρδιαγγειακών παθήσεων που οδηγούν σε προοδευτική διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας.¹¹⁸

Παρόλο που, τα επιδημιολογικά στοιχεία έχουν ήδη αναφερθεί στην εισαγωγή, αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία και ότι ο επιπολασμός της συνεχίζει να αυξάνεται λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της βελτιωμένης επιβίωσης των ασθενών με άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες νοσηλείας στους ηλικιωμένους και εξακολουθεί να συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα.^{121, 124}

4.1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια με Μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης (HFrEF)

Η καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HFrEF) αποτελεί τον πλέον μελετημένο φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας και χαρακτηρίζεται από διαταραχή της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Σύμφωνα με τις σύγχρονες ταξινομήσεις, ως HFrEF ορίζεται η παρουσία συμπτωμάτων και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μικρότερο του 40%.¹²¹ Ειδικότερα, στη HFrEF, η αριστερή κοιλία αδυνατεί να εξωθήσει αποτελεσματικά επαρκή ποσότητα αίματος κατά τη διάρκεια της συστολής, με αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Η μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου

οδηγεί σε ανεπαρκή αιμάτωση των περιφερικών ιστών, ενώ παράλληλα αυξάνονται οι πιέσεις πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων, προκαλώντας πνευμονική και συστηματική συμφόρηση.¹²¹

Η HFrEF αποτελεί συνήθως συνέπεια καταστάσεων που προκαλούν εκτεταμένη βλάβη ή απώλεια λειτουργικού μυοκαρδίου. Οι συχνότερες αιτίες περιλαμβάνουν τη στεφανιαία νόσο και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τη μακροχρόνια αρτηριακή υπέρταση, τις διατακτικές μυοκαρδιοπάθειες, τις βαλβιδοπάθειες και ορισμένες φλεγμονώδεις ή τοξικές βλάβες του μυοκαρδίου. Η προοδευτική απώλεια της συσταλτικής ικανότητας οδηγεί σε δομικές μεταβολές της αριστερής κοιλίας, οι οποίες επιδεινώνουν περαιτέρω τη λειτουργική ανεπάρκεια της καρδιάς.^{119, 121} Κλινικά, οι ασθενείς με HFrEF εμφανίζουν συνήθως δύσπνοια κατά την κόπωση, εύκολη καταβολή, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, ορθόπνοια και περιφερικά οιδήματα. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών και συχνά σχετίζεται με τον βαθμό της συστολικής δυσλειτουργίας και της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης.¹²¹

4.1.2 Καρδιακή Ανεπάρκεια με Διατηρημένο Κλάσμα Εξώθησης (HFpEF)

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF) αποτελεί έναν ιδιαίτερο φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παρουσία τυπικών συμπτωμάτων και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας παρά τη διατήρηση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Ως HFpEF ορίζεται συνήθως η καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο του 50%, συνοδευόμενη από ενδείξεις δομικών ή λειτουργικών διαταραχών της αριστερής κοιλίας που επηρεάζουν τη διαστολική πλήρωση.^{118, 121}

Σε αντίθεση με τη HFrEF, όπου το κύριο πρόβλημα είναι η μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, στη HFpEF η συστολική λειτουργία παραμένει σχετικά φυσιολογική, ενώ η παθολογική διεργασία εντοπίζεται κυρίως στη διαστολική λειτουργία της καρδιάς. Η αριστερή κοιλία εμφανίζει μειωμένη ικανότητα χάλασης και αυξημένη δυσκαμψία, με αποτέλεσμα να απαιτούνται υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης για τη διατήρηση επαρκούς τελοδιαστολικού όγκου. Η αύξηση των πιέσεων αυτών μεταδίδεται προς τους πνεύμονες και συμβάλλει στην εμφάνιση δύσπνοιας και σημείων πνευμονικής συμφόρησης.^{118, 121}

Η HFpEF παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα και ιδιαίτερα στις γυναίκες, ενώ συνδέεται στενά με συνυπάρχουσες καταστάσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία,

ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος και η κολπική μαρμαρυγή. Η μακροχρόνια επίδραση αυτών των παραγόντων οδηγεί σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές του μυοκαρδίου, οι οποίες ευνοούν την ανάπτυξη διαστολικής δυσλειτουργίας και καρδιακής ανεπάρκειας παρά τη διατήρηση του κλάσματος εξώθησης.¹²¹

Κλινικά, οι ασθενείς με HFpEF εμφανίζουν συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της HFrEF, όπως δύσπνοια, μειωμένη ανοχή στην άσκηση και εύκολη κόπωση. Ωστόσο, η διάγνωση είναι συχνά πιο απαιτητική, καθώς το φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης μπορεί να αποκρύπτει την υποκείμενη καρδιακή δυσλειτουργία. Για τον λόγο αυτό, η διάγνωση βασίζεται όχι μόνο στο κλάσμα εξώθησης αλλά και στην τεκμηρίωση αυξημένων πιέσεων πλήρωσης ή άλλων χαρακτηριστικών διαστολικής δυσλειτουργίας.¹¹⁸

Τα τελευταία χρόνια η HFpEF έχει αποκτήσει ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον, καθώς ο επιπολασμός της αυξάνεται συνεχώς και σε ορισμένους πληθυσμούς προσεγγίζει ή ακόμη και υπερβαίνει εκείνον της HFrEF. Παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της, η HFpEF εξακολουθεί να αποτελεί θεραπευτική πρόκληση, καθώς οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι λιγότερο αποτελεσματικές συγκριτικά με εκείνες που έχουν αναπτυχθεί για τη HFrEF.^{121, 124}

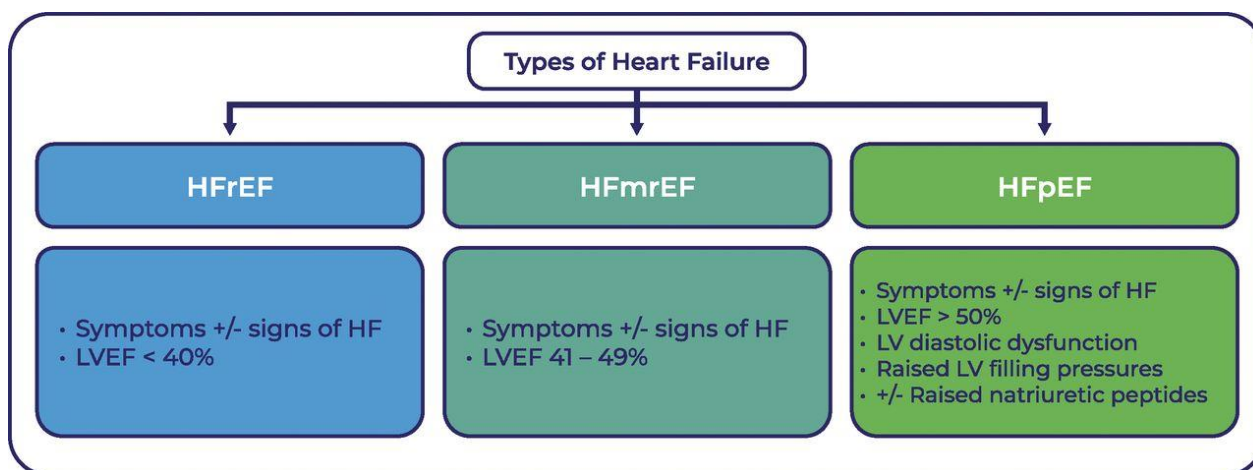
4.1.3 Καρδιακή Ανεπάρκεια με Ήπια Μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης (HFmrEF)

Η καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction, HFmrEF) αποτελεί μια ενδιάμεση κατηγορία μεταξύ της HFrEF και της HFpEF. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει ασθενείς με συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μεταξύ 41% και 49%. Η αναγνώριση της HFmrEF ως ξεχωριστού φαινοτύπου αντανάκλα την ανάγκη ακριβέστερης ταξινόμησης των ασθενών που δεν εντάσσονται πλήρως ούτε στη HFrEF ούτε στη HFpEF.¹²¹

Οι ασθενείς με HFmrEF εμφανίζουν κλινικά και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά που συχνά αλληλεπικαλύπτονται με εκείνα των δύο κύριων μορφών καρδιακής ανεπάρκειας. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι συννοσηρότητες των ασθενών με HFmrEF προσομοιάζουν περισσότερο σε εκείνα της HFpEF, ενώ η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου και του προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρείται στη HFrEF.¹²¹ Η HFmrEF θεωρείται σήμερα μια ετερογενής κλινική οντότητα. Σε ορισμένους ασθενείς αντιπροσωπεύει ένα μεταβατικό στάδιο μεταξύ HFrEF και HFpEF, ενώ σε άλλους μπορεί να αντικατοπτρίζει βελτίωση του κλάσματος εξώθησης μετά

από επιτυχή θεραπευτική παρέμβαση. Η ετερογένεια αυτή καθιστά δυσκολότερη την πλήρη κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και της φυσικής πορείας της νόσου.¹²¹

Η σύγχρονη ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας βάσει του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) περιλαμβάνει τρεις κύριες κατηγορίες ασθενών, οι οποίες παρουσιάζονται συνοπτικά στην εικόνα 18.¹²⁵



Εικόνα 18: Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF). Οι ασθενείς διακρίνονται σε καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο (HFrEF), ήπια μειωμένο (HFmrEF) και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).¹²⁵

4.1.4 Οξεία και Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια

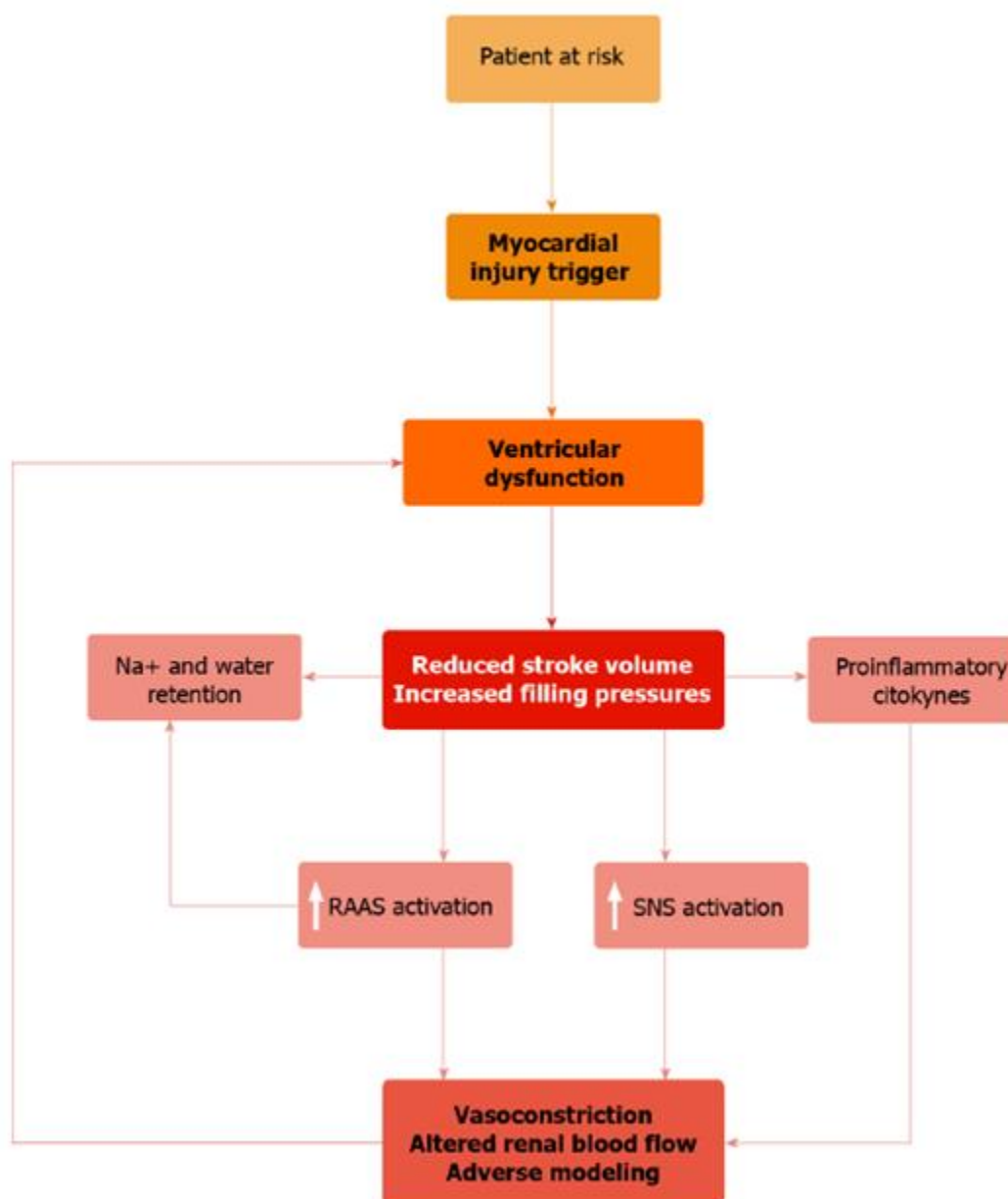
Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να ταξινομηθεί, με βάση τη χρονική πορεία και τον τρόπο εμφάνισής της, σε οξεία και χρόνια. Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί τη συχνότερη μορφή της νόσου και χαρακτηρίζεται από σταδιακή εξέλιξη των συμπτωμάτων ως αποτέλεσμα μιας υποκείμενης δομικής ή λειτουργικής καρδιακής διαταραχής. Αντίθετα, η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται με ταχεία έναρξη ή αιφνίδια επιδείνωση των συμπτωμάτων και απαιτεί συνήθως επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση και νοσηλεία.^{118, 120} Μπορεί να εμφανιστεί για πρώτη φορά σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (de novo οξεία καρδιακή ανεπάρκεια) ή να προκύψει ως απορρύθμιση προϋπάρχουσας χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, κατάσταση που αναφέρεται ως οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (acute decompensated heart failure). Οι συχνότερες καταστάσεις που οδηγούν σε απορρύθμιση ή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τις αρρυθμίες, την ανεξέλεγκτη αρτηριακή υπέρταση, τις βαλβιδοπάθειες και διάφορους εξωκαρδιακούς παράγοντες που επιβαρύνουν την καρδιακή λειτουργία.¹²⁰

Αντίθετα, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια παρουσία συμπτωμάτων, τα οποία συχνά παρουσιάζουν περιόδους σχετικής σταθερότητας και περιόδους επιδείνωσης. Κατά τη διάρκεια της νόσου ενεργοποιούνται αντιρροπιστικοί νευροορμονικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν αρχικά στη διατήρηση της καρδιακής παροχής, αλλά μακροπρόθεσμα οδηγούν σε προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και της κλινικής εικόνας του ασθενούς.¹¹⁸

4.2 Παθοφυσιολογία της Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα πολύπλοκο κλινικό σύνδρομο που προκύπτει όταν η καρδιά αδυνατεί να εξασφαλίσει επαρκή καρδιακή παροχή ώστε να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών ή όταν αυτό επιτυγχάνεται μόνο με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης. Η νόσος δεν αποτελεί απλώς συνέπεια μιας αρχικής καρδιακής βλάβης, αλλά το αποτέλεσμα μιας δυναμικής και προοδευτικής διαδικασίας που περιλαμβάνει πολύπλοκες αιμοδυναμικές, νευροορμονικές, κυτταρικές και μοριακές μεταβολές.^{126, 119}

Η σύγχρονη αντίληψη για την παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται στην αλληλεπίδραση αιμοδυναμικών διαταραχών, νευροορμονικής ενεργοποίησης, φλεγμονής και κυτταρικής δυσλειτουργίας. Οι μηχανισμοί αυτοί, οι οποίοι συνθέτουν έναν ενισχυόμενο φαύλο κύκλο, που οδηγεί σε προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και τελικά στην κλινική εξέλιξη της νόσου, συνοψίζονται εικόνα 19 που ακολουθεί.^{126, 127, 128}



Εικόνα 19: Σχηματική απεικόνιση των βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας. Η μυοκαρδιακή βλάβη οδηγεί σε κοιλιακή δυσλειτουργία και μείωση της καρδιακής παροχής, γεγονός που ενεργοποιεί νευροορμονικούς και φλεγμονώδεις μηχανισμούς, όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS), το σύστημα ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS) και τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, συμβάλλοντας στην αναδιαμόρφωση και την εξέλιξη της νόσου.¹²⁸

4.2.1 Μείωση της Καρδιακής Παροχής και Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί

Η κεντρική παθοφυσιολογική διαταραχή στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η αδυναμία της καρδιάς να διατηρήσει επαρκή καρδιακή παροχή ώστε να καλύπτονται οι μεταβολικές ανάγκες

των ιστών. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της συστολικής λειτουργίας, όπως συμβαίνει κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), ή σε διαταραχή της διαστολικής πλήρωσης, όπως παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF). Ανεξάρτητα από τον υποκείμενο μηχανισμό, η τελική συνέπεια είναι η ανεπαρκής παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών προς τους περιφερικούς ιστούς.¹²⁶

Η ελάττωση της καρδιακής παροχής οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής αιμάτωσης, γεγονός που ανιχνεύεται από εξειδικευμένους μηχανισμούς αισθητήρων στο καρδιαγγειακό και νεφρικό σύστημα. Έπειτα ακολουθεί ενεργοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών που αποσκοπούν στη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και της αιμάτωσης ζωτικών οργάνων, όπως ο εγκέφαλος και οι νεφροί. Οι σημαντικότεροι από αυτούς περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS) και την έκκριση διαφόρων νευροορμονικών παραγόντων.¹²⁶ Βραχυπρόθεσμα, οι μηχανισμοί αυτοί συμβάλλουν στη διατήρηση της καρδιακής παροχής μέσω αύξησης της καρδιακής συχνότητας, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του ενδαγγειακού όγκου. Παράλληλα, η αγγειοσύσπαση συμβάλλει στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και στην ανακατανομή της αιματικής ροής προς τα ζωτικά όργανα. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν αρχικά προσαρμοστικό χαρακτήρα και αποτελούν απαραίτητο μηχανισμό επιβίωσης απέναντι στη μειωμένη αντλητική ικανότητα της καρδιάς.¹²⁶

Ωστόσο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση των αντιρροπιστικών μηχανισμών μετατρέπεται μια αρχικά ωφέλιμη προσαρμοστική απάντηση σε σημαντικό παράγοντα επιδείνωσης της νόσου. Η χρόνια αύξηση του μεταφορτίου λόγω αγγειοσύσπασης, η κατακράτηση νατρίου και ύδατος, καθώς και η παρατεταμένη νευροορμονική διέγερση οδηγούν σε αυξημένο έργο της καρδιάς και προοδευτική επιβάρυνση του μυοκαρδίου. Συνεπώς, η μειωμένη καρδιακή παροχή ενεργοποιεί μηχανισμούς που τελικά επιδεινώνουν περαιτέρω την καρδιακή δυσλειτουργία.

126, 127

Η κατανόηση του διττού ρόλου των μηχανισμών αυτών αποτελεί θεμελιώδη έννοια στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Ενώ η αρχική ενεργοποίησή τους συμβάλλει στη διατήρηση της κυκλοφορικής ομοιόστασης, η χρόνια δράση τους ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την εξέλιξη της νόσου και αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο των σύγχρονων φαρμακολογικών παρεμβάσεων. Η σημαντικότερη από αυτές τις νευροορμονικές αποκρίσεις είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η οποία θα αναλυθεί στην επόμενη ενότητα.¹²⁶

4.2.2 Ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος

Ένας από τους πρώτους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται ως απάντηση στη μειωμένη καρδιακή παροχή είναι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (Sympathetic Nervous System, SNS). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης και της αιμάτωσης των ιστών οδηγεί σε ελάττωση της διέγερσης των αρτηριακών τασεοϋποδοχέων, γεγονός που προκαλεί αυξημένη συμπαθητική εκροή και παράλληλη μείωση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας. Η ενεργοποίηση αυτή αποσκοπεί στη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και στην εξασφάλιση επαρκούς αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων.¹²⁶

Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συνοδεύεται από αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών, κυρίως νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης. Οι ουσίες αυτές δρουν στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς του μυοκαρδίου προκαλώντας αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συσταλτικότητας, ενώ παράλληλα μέσω των α-αδρενεργικών υποδοχέων προάγουν αγγειοσυσπασση και αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται βραχυπρόθεσμα διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής.¹²⁶

Από την άλλη μεριά, η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει σημαντικές δυσμενείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η παρατεταμένη έκθεση του μυοκαρδίου σε αυξημένες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών οδηγεί σε απευαισθητοποίηση και ελάττωση του αριθμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων, μειώνοντας σταδιακά την ανταπόκριση του μυοκαρδίου στη συμπαθητική διέγερση. Παράλληλα, αυξάνεται η κατανάλωση οξυγόνου από τα καρδιομυοκύτταρα και επιβαρύνεται περαιτέρω η ήδη δυσλειτουργική καρδιά.¹²⁶

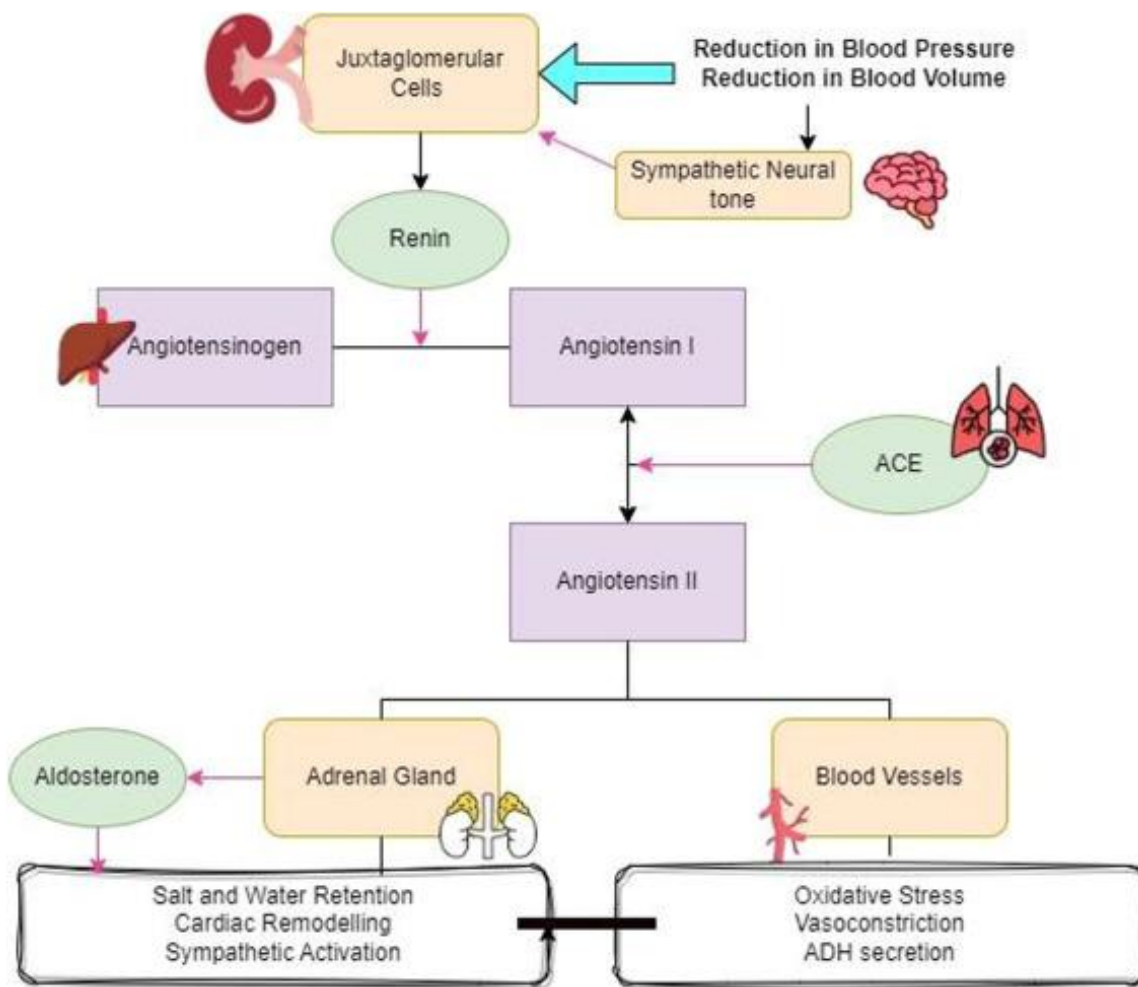
Επιπλέον, η παρατεταμένη συμπαθητική ενεργοποίηση προάγει την υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων, την απόπτωση, το οξειδωτικό στρες και την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Η αυξημένη δραστηριότητα των κατεχολαμινών συμβάλλει επίσης στην εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος θεωρείται σήμερα ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες εξέλιξης της νόσου.¹²⁶

Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αλληλεπιδρά στενά με άλλους νευροορμονικούς μηχανισμούς, κυρίως με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-

αλδοστερόνης (RAAS). Η συμπαθητική διέγερση ενισχύει την απελευθέρωση ρενίνης από τους νεφρούς, συμβάλλοντας περαιτέρω στην κατακράτηση νατρίου και ύδατος και στην αγγειοσύσπαση. Η αλληλεπίδραση αυτή δημιουργεί έναν αυτοενισχυόμενο παθολογικό κύκλο, ο οποίος διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Για τον λόγο αυτό, η αναστολή τόσο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όσο και του RAAS αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο στη σύγχρονη αντιμετώπιση της νόσου.^{126,127}

4.2.3 Ενεργοποίηση του Συστήματος Ρενίνης–Αγγιοτενσίνης–Αλδοστερόνης (RAAS)

Η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συνοδεύεται από την ενεργοποίηση ενός δεύτερου θεμελιώδους νευροορμονικού μηχανισμού, του συστήματος ρενίνης–αγγιοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS). Το σύστημα αυτό, όπως έχει αναφερθεί αποτελεί βασικό ρυθμιστή της αρτηριακής πίεσης, του ενδαγγειακού όγκου και της νεφρικής αιμάτωσης υπό φυσιολογικές συνθήκες. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, όμως, η παρατεταμένη ενεργοποίησή του συμβάλλει σημαντικά στην εξέλιξη της νόσου και στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.^{126, 131} Η μείωση της καρδιακής παροχής και της νεφρικής αιμάτωσης διεγείρει την έκκριση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών. Η αλληλουχία ενεργοποίησης και οι κύριες δράσεις του συστήματος ρενίνης–αγγιοτενσίνης–αλδοστερόνης συνοψίζονται στην εικόνα 20 που ακολουθεί.



Εικόνα 20: Σχηματική αναπαράσταση του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS). Η μείωση της αρτηριακής πίεσης ή του ενδαγγειακού όγκου διεγείρει την έκκριση ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα των νεφρών, οδηγώντας στον σχηματισμό αγγειοτενσίνης II και στην έκκριση αλδοστερόνης. Οι δράσεις αυτές προάγουν την αγγειοσύσπαση, την κατακράτηση νατρίου και ύδατος και την καρδιακή αναδιαμόρφωση.¹³²

Η ενεργοποίηση του RAAS συμβάλλει στη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί συστηματική αγγειοσύσπαση, αυξάνοντας τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και την αρτηριακή πίεση. Παράλληλα, διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων, προάγοντας την επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος στους νεφρούς και οδηγώντας σε αύξηση του ενδαγγειακού όγκου. Οι μηχανισμοί αυτοί αποσκοπούν αρχικά στη διατήρηση της αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων παρά τη μειωμένη αντλητική ικανότητα της καρδιάς.^{129, 131}

Ωστόσο, όπως και στην περίπτωση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η χρόνια ενεργοποίηση του RAAS μετατρέπει έναν αρχικά ωφέλιμο αντιρροπιστικό μηχανισμό σε σημαντικό παράγοντα παθολογικής εξέλιξης. Η επίμονη αγγειοσύσπαση αυξάνει το

μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας, επιβαρύνοντας περαιτέρω το έργο της καρδιάς. Ταυτόχρονα, η κατακράτηση νατρίου και ύδατος οδηγεί σε αύξηση του προφορτίου και στην εμφάνιση πνευμονικής και συστηματικής συμφόρησης, χαρακτηριστικών εκδηλώσεων της καρδιακής ανεπάρκειας.^{126, 131}

Το RAAS ασκεί επίσης, άμεσες κυτταρικές και μοριακές δράσεις στο μυοκάρδιο. Η αγγειοτενσίνη II ενεργοποιεί ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια που προάγουν την υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων, τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη σύνθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Ως αποτέλεσμα, αναπτύσσεται προοδευτική μυοκαρδιακή ίνωση και παθολογική αναδιαμόρφωση των κοιλιών, μεταβολές που επιδεινώνουν τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική λειτουργία της καρδιάς.^{129, 131} Παράλληλα, η αλδοστερόνη ενισχύει περαιτέρω τις διεργασίες αυτές, συμβάλλοντας στη διατήρηση ενός προφλεγμονώδους και προϊνωτικού μικροπεριβάλλοντος στο μυοκάρδιο και στα αγγεία. Με τον τρόπο αυτό επιταχύνεται η εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και η επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.^{129, 131}

4.2.4 Φλεγμονή και Οξειδωτικό Στρες

Η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται επίσης, από την παρουσία χρόνιας φλεγμονής και αυξημένου οξειδωτικού στρες. Τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί σαφές ότι οι μηχανισμοί αυτοί δεν αποτελούν απλώς συνέπεια της καρδιακής δυσλειτουργίας, αλλά συμμετέχουν ενεργά στην έναρξη και την εξέλιξη της νόσου. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση φλεγμονωδών και οξειδωτικών μονοπατιών συμβάλλει στη δομική και λειτουργική επιδείνωση του μυοκαρδίου, δημιουργώντας έναν επιπλέον φαύλο κύκλο παθολογικής αναδιαμόρφωσης.^{126,}

130

4.3 Μοριακή και Παθοβιοχημική Βάση της Καρδιακής Ανεπάρκειας

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές, η νευροορμονική ενεργοποίηση και οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί που χαρακτηρίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια οδηγούν προοδευτικά σε βαθιές δομικές, κυτταρικές και μοριακές μεταβολές στο μυοκάρδιο. Οι μεταβολές αυτές δεν αποτελούν απλώς δευτερογενείς συνέπειες της νόσου, αλλά συμμετέχουν ενεργά στην εξέλιξη της καρδιακής δυσλειτουργίας και στην επιδείνωση της κλινικής εικόνας των ασθενών. Η

κατανόηση των μοριακών και παθοβιοχημικών αυτών μηχανισμών είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς αποτελεί τη βάση τόσο για την ερμηνεία της παθοφυσιολογίας της νόσου όσο και για την ανάπτυξη σύγχρονων στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Για τον λόγο αυτό, στις επόμενες ενότητες αναλύονται οι κυριότερες δομικές και κυτταρικές μεταβολές που παρατηρούνται στο πάσχον μυοκάρδιο κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.^{126, 131}

4.3.1 Καρδιακή Αναδιαμόρφωση και Υπερτροφία Μυοκαρδίου

Η καρδιακή αναδιαμόρφωση (cardiac remodeling) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες παθολογικές διεργασίες στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Ο όρος περιγράφει το σύνολο των δομικών, μορφολογικών και λειτουργικών μεταβολών που υφίσταται το μυοκάρδιο ως απάντηση σε χρόνια αιμοδυναμική επιβάρυνση, μυοκαρδιακή βλάβη και νευροορμονική ενεργοποίηση. Η αναδιαμόρφωση επηρεάζει τόσο το μέγεθος και το σχήμα των καρδιακών κοιλοτήτων όσο και τη σύσταση και την οργάνωση του μυοκαρδιακού ιστού.

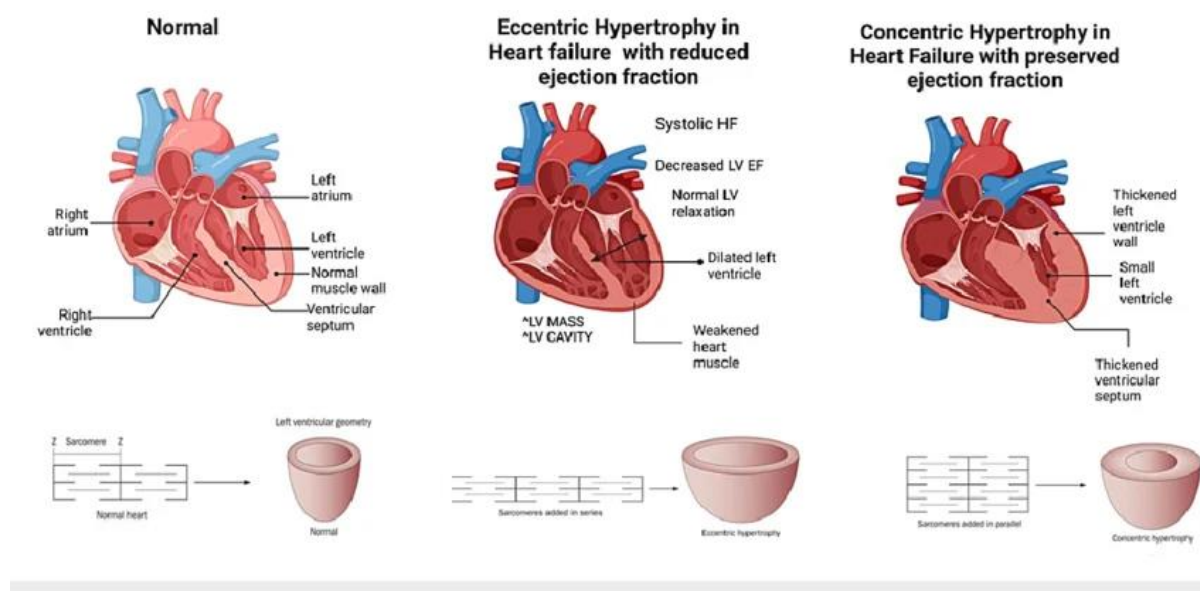
126

Αρχικά, η αναδιαμόρφωση αποτελεί έναν προσαρμοστικό μηχανισμό που αποσκοπεί στη διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας απέναντι σε αυξημένες αιμοδυναμικές απαιτήσεις. Η χρόνια αύξηση του μεταφορτίου, όπως συμβαίνει στην αρτηριακή υπέρταση, ή η απώλεια λειτουργικού μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ενεργοποιούν ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν σε αύξηση του μεγέθους των καρδιομυοκυττάρων και ανάπτυξη μυοκαρδιακής υπερτροφίας. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει αρχικά τη διατήρηση της συσταλτικής λειτουργίας και τη μείωση του τοιχωματικού στρες.^{126, 131}

Ωστόσο, η παρατεταμένη ενεργοποίηση των αντιρροπιστικών μηχανισμών μετατρέπει τη φυσιολογική προσαρμογή σε παθολογική αναδιαμόρφωση. Η χρόνια δράση της αγγειοτενσίνης II, της αλδοστερόνης και των κατεχολαμινών προάγει την υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων, την ενεργοποίηση ινοβλαστών και την προοδευτική εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Ως αποτέλεσμα, το μυοκάρδιο χάνει σταδιακά τη φυσιολογική του αρχιτεκτονική και εμφανίζει προοδευτική δυσλειτουργία.^{126, 131}

Η μορφή της αναδιαμόρφωσης διαφέρει ανάλογα με το είδος της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης. Σε καταστάσεις χρόνιας πίεσης, όπως η αρτηριακή υπέρταση, παρατηρείται συνήθως συγκεντρική υπερτροφία (concentric remodeling), κατά την οποία αυξάνεται το πάχος του μυοκαρδιακού τοιχώματος και μειώνεται η συμμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Η μορφή αυτή σχετίζεται συχνότερα με την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

(HFpEF). Αντίθετα, σε καταστάσεις χρόνιας υπερφόρτωσης όγκου ή μετά από εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη αναπτύσσεται έκκεντρη αναδιαμόρφωση (eccentric remodeling), η οποία χαρακτηρίζεται από διάταση της αριστερής κοιλίας και συνδέεται κυρίως με την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF).¹²⁶ Οι κυριότερες μορφές παθολογικής αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου και η συσχέτισή τους με τους κύριους φαινότυπους καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζονται στην εικόνα 21.



Εικόνα 21: Σύγκριση φυσιολογικής καρδιάς με τις δύο κύριες μορφές παθολογικής μυοκαρδιακής υπερτροφίας. Η έκκεντρη υπερτροφία (eccentric hypertrophy) χαρακτηρίζεται από διάταση της αριστερής κοιλίας και σχετίζεται κυρίως με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), ενώ η συγκεντρική υπερτροφία (concentric hypertrophy) χαρακτηρίζεται από πάχυνση του μυοκαρδιακού τοιχώματος και σχετίζεται συχνότερα με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).¹³³

Οι μεταβολές αυτές δεν περιορίζονται μόνο στο επίπεδο των καρδιομυοκυττάρων αλλά αφορούν ολόκληρο το μυοκάρδιο. Η διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των κοιλιών, η προοδευτική διάταση ή υπερτροφία και η ανάπτυξη ίνωσης επηρεάζουν αρνητικά τόσο τη μηχανική όσο και την ηλεκτρική λειτουργία της καρδιάς. Ως αποτέλεσμα, η καρδιακή αναδιαμόρφωση συμβάλλει στην προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών και καρδιαγγειακών επιπλοκών.^{126, 131}

4.3.2 Μυοκαρδιακή Ίνωση

Η μυοκαρδιακή ίνωση αποτελεί μία από τις σημαντικότερες δομικές μεταβολές που συνοδεύουν την καρδιακή αναδιαμόρφωση και συμβάλλουν στην εξέλιξη της καρδιακής

ανεπάρκειας. Πρόκειται για μια παθολογική διαδικασία κατά την οποία παρατηρείται υπερβολική εναπόθεση συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας (extracellular matrix, ECM), κυρίως κολλαγόνου τύπου I και III, στο διάμεσο χώρο του μυοκαρδίου. Η συσσώρευση αυτή μεταβάλλει τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του καρδιακού ιστού και επηρεάζει τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου.^{130, 131}

Κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ίνωσης διαδραματίζουν οι καρδιακοί ινοβλάστες, οι οποίοι υπό την επίδραση χρόνιας αιμοδυναμικής επιβάρυνσης και νευροορμονικών ερεθισμάτων διαφοροποιούνται σε μυοϊνοβλάστες με αυξημένη ικανότητα παραγωγής κολλαγόνου και άλλων συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Η παρατεταμένη ενεργοποίησή τους οδηγεί σε προοδευτική συσσώρευση ινώδους ιστού στο μυοκάριο.¹³⁰ Επίσης, η χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προϊνωτικούς μηχανισμούς, καθώς η αγγειοτενσίνη II και η αλδοστερόνη προάγουν την ενεργοποίηση των ινοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου. Παράλληλα, η φλεγμονώδης απάντηση και το οξειδωτικό στρες ενισχύουν τη διατήρηση ενός προϊνωτικού μικροπεριβάλλοντος στο μυοκάριο.^{130, 131, 126}

Οι λειτουργικές συνέπειες της ίνωσης είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Η αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου αυξάνει τη δυσκαμψία των κοιλιών και περιορίζει τη διαστολική πλήρωση, συμβάλλοντας κυρίως στην παθοφυσιολογία της HFpEF. Επιπλέον, η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του μυοκαρδίου μπορεί να επηρεάσει και τη συστολική λειτουργία, ενώ η παρουσία διάσπαρτων περιοχών ινώδους ιστού δημιουργεί αρρυθμογόνο υπόστρωμα και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών.^{126, 130}

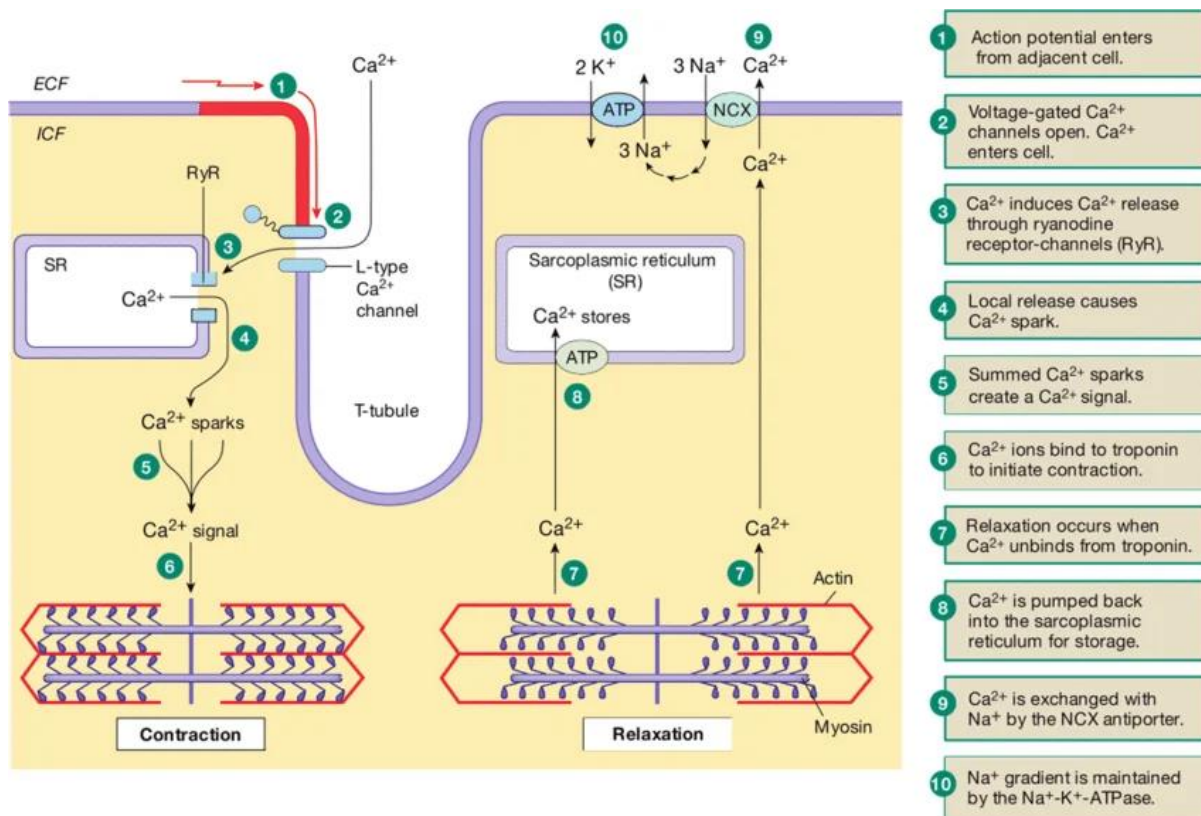
Συνεπώς, η μυοκαρδιακή ίνωση αποτελεί ενεργό παθολογικό μηχανισμό που συμβάλλει στην προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και συνιστά σημαντικό θεραπευτικό στόχο. Η δομική αυτή αναδιαμόρφωση συνοδεύεται από μεταβολές στη λειτουργία των καρδιομυοκυττάρων, με σημαντικότερη τη διαταραχή της ενδοκυττάριας ομοιόστασης του ασβεστίου. Για τον λόγο αυτό, στην επόμενη ενότητα αναλύονται οι μηχανισμοί διαταραχής της σύζευξης διέγερσης-συστολής στην καρδιακή ανεπάρκεια.¹²⁶

4.3.3 Διαταραχή της Ομοιόστασης του Ασβεστίου και της Σύζευξης Διέγερσης-Συστολής

Η φυσιολογική λειτουργία του μυοκαρδίου εξαρτάται από την αυστηρά ρυθμιζόμενη διακίνηση ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) εντός των καρδιομυοκυττάρων. Η διαδικασία μέσω της οποίας ένα ηλεκτρικό ερέθισμα μετατρέπεται σε μηχανική συστολή ονομάζεται σύζευξη

διέγερσης–συστολής (excitation–contraction coupling, ECC) και αποτελεί θεμελιώδη μηχανισμό της καρδιακής λειτουργίας. Διαταραχές στην ομοιόσταση του ασβεστίου αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της καρδιακής ανεπάρκειας και συμβάλλουν σημαντικά στην έκπτωση της συσταλτικής ικανότητας του μυοκαρδίου.^{137, 138}

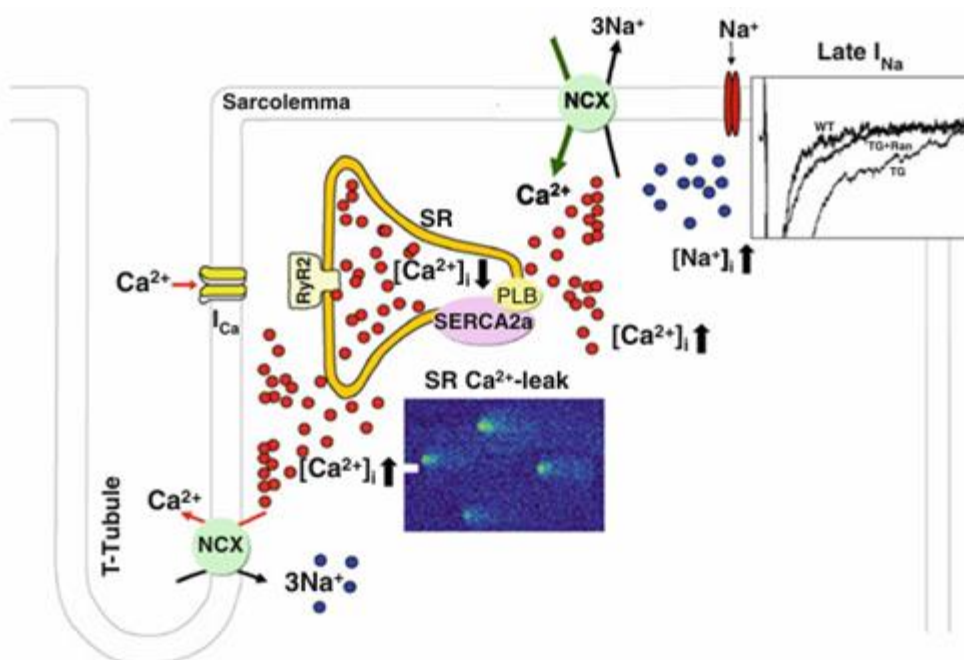
Κατά την ομαλή λειτουργία του οργανισμού, η εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί στο άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου τύπου L (L-type calcium channels, LTCC) που εντοπίζονται στα εγκάρσια σωληνάρια (T-tubules). Η είσοδος μικρής ποσότητας Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα ενεργοποιεί τους υποδοχείς ρυανοδίνης τύπου 2 (Ryanodine Receptor 2, RyR2) του σαρκοπλασματικού δικτύου, προκαλώντας μαζική απελευθέρωση αποθηκευμένου ασβεστίου μέσω του μηχανισμού calcium-induced calcium release (CICR). Η αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} επιτρέπει την ενεργοποίηση των συσταλτικών πρωτεϊνών και την έναρξη της συστολής. Κατά τη διαστολή, το μεγαλύτερο μέρος του ασβεστίου επαναπροσλαμβάνεται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω της αντλίας SERCA2a (Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a), ενώ ένα μικρότερο ποσοστό απομακρύνεται από το κύτταρο μέσω του εναλλάκτη νατρίου–ασβεστίου ($\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger, NCX).^{135, 136, 137} Η φυσιολογική διαδικασία της σύζευξης διέγερσης–συστολής και οι βασικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη διακίνηση του ασβεστίου στα καρδιομυοκύτταρα παρουσιάζονται στην εικόνα 22 που ακολουθεί.



Εικόνα 22: Φυσιολογική σύζευξη διέγερσης-συστολής (excitation-contraction coupling) στα καρδιομυοκύτταρα. Η είσοδος Ca^{2+} μέσω των διαύλων ασβεστίου τύπου L προκαλεί απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλάσματικό δίκτυο μέσω των υποδοχέων ρυανοδίνης (RyR2), οδηγώντας σε συστολή του μυοκαρδίου. Η χάλαση επιτυγχάνεται κυρίως μέσω επαναπρόσληψης του ασβεστίου από την αντλία SERCA2a και απομάκρυνσής του μέσω του εναλλάκτη $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ (NCX).¹³⁹

Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρούνται σημαντικές διαταραχές σε πολλαπλά στάδια της διακίνησης του ασβεστίου. Ένα από τα χαρακτηριστικότερα ευρήματα είναι η μείωση της έκφρασης και της λειτουργικής δραστηριότητας της SERCA2a, σε συνδυασμό με τη μειωμένη φωσφορυλίωση της φωσφολαμβάνης (phospholamban, PLB), γεγονός που περιορίζει την επαναπρόσληψη του Ca^{2+} στο σαρκοπλάσματικό δίκτυο. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται το απόθεμα ασβεστίου στις ενδοκυττάρια αποθήκες και επιβραδύνεται η απομάκρυνσή του από το κυτταρόπλασμα κατά τη διαστολή.^{134, 137}

Παράλληλα, οι υποδοχείς RyR2 υφίστανται μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως υπερφωσφορυλίωση και οξείδωση, οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα αυτόματου ανοίγματος των διαύλων κατά τη διάρκεια της διαστολής. Η επακόλουθη διαρροή ασβεστίου από το σαρκοπλάσματικό δίκτυο (SR Ca^{2+} leak) μειώνει περαιτέρω τη διαθεσιμότητα Ca^{2+} για την επόμενη συστολή και συμβάλλει στην έκπτωση της συσταλτικής λειτουργίας του μυοκαρδίου.^{136, 138} Οι κυριότερες διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου που παρατηρούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζονται σχηματικά στην εικόνα 23 που ακολουθεί.



Εικόνα 23: Διαταραχή της σύζευξης διέγερσης–συστολής στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η μειωμένη λειτουργία της SERCA2a, η αυξημένη διαρροή ασβεστίου μέσω των υποδοχέων RyR2 και η αυξημένη δραστηριότητα του εναλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) οδηγούν σε διαταραχή της ενδοκυττάριας ομοιόστασης του ασβεστίου, μειωμένη συσταλτικότητα και αυξημένο αρρυθμιογόνο κίνδυνο.¹³⁷

Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε μειωμένες συστολικές κορυφές Ca^{2+} , αυξημένα διαστολικά επίπεδα Ca^{2+} και καθυστερημένη απομάκρυνση του ιόντος από το κυτταρόπλασμα. Ως συνέπεια, επηρεάζονται τόσο η συστολική όσο και η διαστολική λειτουργία της καρδιάς. Επιπλέον, η αυξημένη διαρροή Ca^{2+} μπορεί να προκαλέσει αυτόματα κύματα ασβεστίου κατά τη διαστολή, τα οποία ενεργοποιούν τον εναλλάκτη NCX και οδηγούν στην εμφάνιση καθυστερημένων μεταεκπολώσεων (delayed afterdepolarizations, DADs), δημιουργώντας αρρυθμιογόνο υπόστρωμα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.^{134,137, 136, 138}

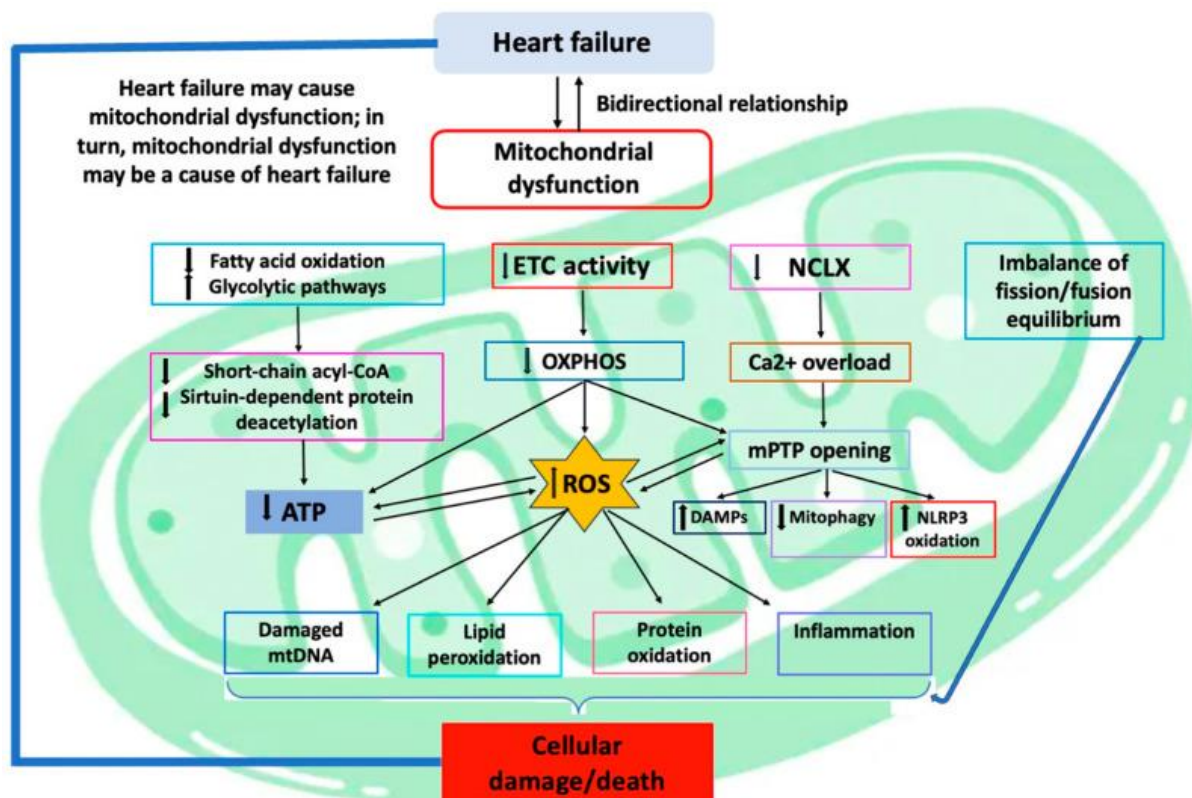
Ανακεφαλαιώνοντας, η διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου αποτελεί θεμελιώδη μοριακό μηχανισμό της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς επηρεάζει άμεσα τόσο τη μηχανική όσο και την ηλεκτρική λειτουργία του μυοκαρδίου. Η αποτελεσματική διακίνηση του ασβεστίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συνεχή παροχή ATP, γεγονός που συνδέει στενά την ομοιόσταση του ασβεστίου με τη μιτοχονδριακή λειτουργία.^{137, 138}

4.3.4 Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία και Ενεργειακή Ανεπάρκεια

Η αποτελεσματική λειτουργία του μυοκαρδίου εξαρτάται από τη συνεχή παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ενέργειας, καθώς η καρδιά αποτελεί ένα από τα πλέον ενεργοβόρα όργανα του

ανθρώπινου οργανισμού. Τα μιτοχόνδρια καταλαμβάνουν περίπου το ένα τρίτο του όγκου των καρδιομυοκυττάρων και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της συντριπτικής πλειονότητας του κυτταρικού ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Υπολογίζεται ότι περίπου το 95% της απαιτούμενης ενέργειας του μυοκαρδίου προέρχεται από μιτοχονδριακές μεταβολικές διεργασίες, γεγονός που καθιστά τη φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων απαραίτητη για τη διατήρηση της συσταλτικότητας και της καρδιακής απόδοσης.^{140, 143}

Τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί σαφές ότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αποτελεί θεμελιώδες χαρακτηριστικό της καρδιακής ανεπάρκειας ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτιολογία της νόσου. Αρχικά θεωρήθηκε ότι ο κύριος παθολογικός της ρόλος σχετιζόταν αποκλειστικά με τη μείωση της παραγωγής ATP. Ωστόσο, σύγχρονα δεδομένα δείχνουν ότι οι επιπτώσεις της είναι πολύ ευρύτερες, καθώς επηρεάζουν την ομοιόσταση του ασβεστίου, την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), τη φλεγμονώδη απάντηση, καθώς και τους μηχανισμούς κυτταρικής επιβίωσης και απόπτωσης. Συνεπώς, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία δεν αποτελεί μόνο αποτέλεσμα της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και ενεργό παράγοντα που συμβάλλει στην εξέλιξή της.^{140, 143} Οι κυριότεροι μηχανισμοί μέσω των οποίων η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία συμβάλλει στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζονται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα 24.



Εικόνα 24: Σχηματική απεικόνιση των βασικών παθοβιολογικών μηχανισμών που συνδέουν τη μιτοχondριακή δυσλειτουργία με την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Η διαταραχή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή ATP, αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου, φλεγμονή και ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικού θανάτου, συμβάλλοντας στην προοδευτική επιδείνωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας.¹³⁷

Σε κανονική λειτουργία, το μεγαλύτερο μέρος της απαιτούμενης ενέργειας παράγεται μέσω της οξείδωσης λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια. Κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρείται σημαντική μεταβολική αναπροσαρμογή, κατά την οποία η καρδιά μετατοπίζει σταδιακά τον ενεργειακό της μεταβολισμό από την οξείδωση λιπαρών οξέων προς περισσότερο γλυκολυτικές οδούς. Η μεταβολική αυτή μετατόπιση θεωρείται αρχικά αντιροποιστικός μηχανισμός με στόχο τη διατήρηση της ενεργειακής επάρκειας των καρδιομυοκυττάρων. Εντούτοις, η γλυκόλυση από μόνη της αδυνατεί να καλύψει τις ιδιαίτερα υψηλές ενεργειακές ανάγκες του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται σταδιακά κατάσταση ενεργειακού ελλείμματος.^{140, 143} Η κατάσταση αυτή περιγράφεται συχνά ως «ενεργειακή πείνα» (energy starvation) της καρδιάς, καθώς παρόλο που ενεργοποιούνται διάφοροι προσαρμοστικοί μηχανισμοί τη διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης, η προοδευτική μείωση της διαθέσιμης κυτταρικής ενέργειας οδηγεί σε αδυναμία επαρκούς υποστήριξης των ιδιαίτερα ενεργοβόρων λειτουργιών των καρδιομυοκυττάρων. Η ανεπαρκής

παραγωγή ATP επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των αντλιών ιόντων, των συσταλτικών πρωτεϊνών και των μηχανισμών διακίνησης του ασβεστίου, συμβάλλοντας στη σταδιακή έκπτωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς.^{140, 143}

Παράλληλα με την ενεργειακή ανεπάρκεια, τα δυσλειτουργικά μιτοχόνδρια εμφανίζουν αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Αν και μικρές ποσότητες ROS συμμετέχουν φυσιολογικά σε κυτταρικές σηματοδοτικές διεργασίες, η υπερβολική παραγωγή τους προκαλεί οξειδωτικό στρες και εκτεταμένες βλάβες σε πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα. Ιδιαίτερα ευάλωτο εμφανίζεται το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA), του οποίου η βλάβη επιδεινώνει περαιτέρω τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο προοδευτικής κυτταρικής βλάβης.^{143, 141} Η αυξημένη παραγωγή ROS επηρεάζει επίσης κρίσιμες ενδοκυττάρειες σηματοδοτικές οδούς που σχετίζονται με την υπερτροφία, τη φλεγμονή και την ίνωση του μυοκαρδίου. Επιπλέον, η ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών από προϊόντα μιτοχονδριακής βλάβης ενισχύει τη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια. Με τον τρόπο αυτό, τα μιτοχόνδρια μετατρέπονται από οργανίδια παραγωγής ενέργειας σε σημαντικούς μεσολαβητές της παθολογικής αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου.^{140, 143}

Αξίζει να σημειωθεί επίσης, η στενή αλληλεπίδραση μεταξύ μιτοχονδρίων και ομοιόστασης του ασβεστίου. Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, η φυσιολογική λειτουργία των καρδιομυοκυττάρων εξαρτάται από την ακριβή ρύθμιση των ενδοκυττάρειων συγκεντρώσεων Ca^{2+} . Τα μιτοχόνδρια διαθέτουν εξειδικευμένα συστήματα πρόσληψης και αποθήκευσης ασβεστίου, τα οποία επιτρέπουν τη σύζευξη των ενεργειακών αναγκών του κυττάρου με τη συσταλτική του δραστηριότητα. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η διαταραχή αυτής της αλληλεπίδρασης οδηγεί σε υπερφόρτωση των μιτοχονδρίων με ασβέστιο, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω την παραγωγή ROS και επιδεινώνει τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.^{140, 143}

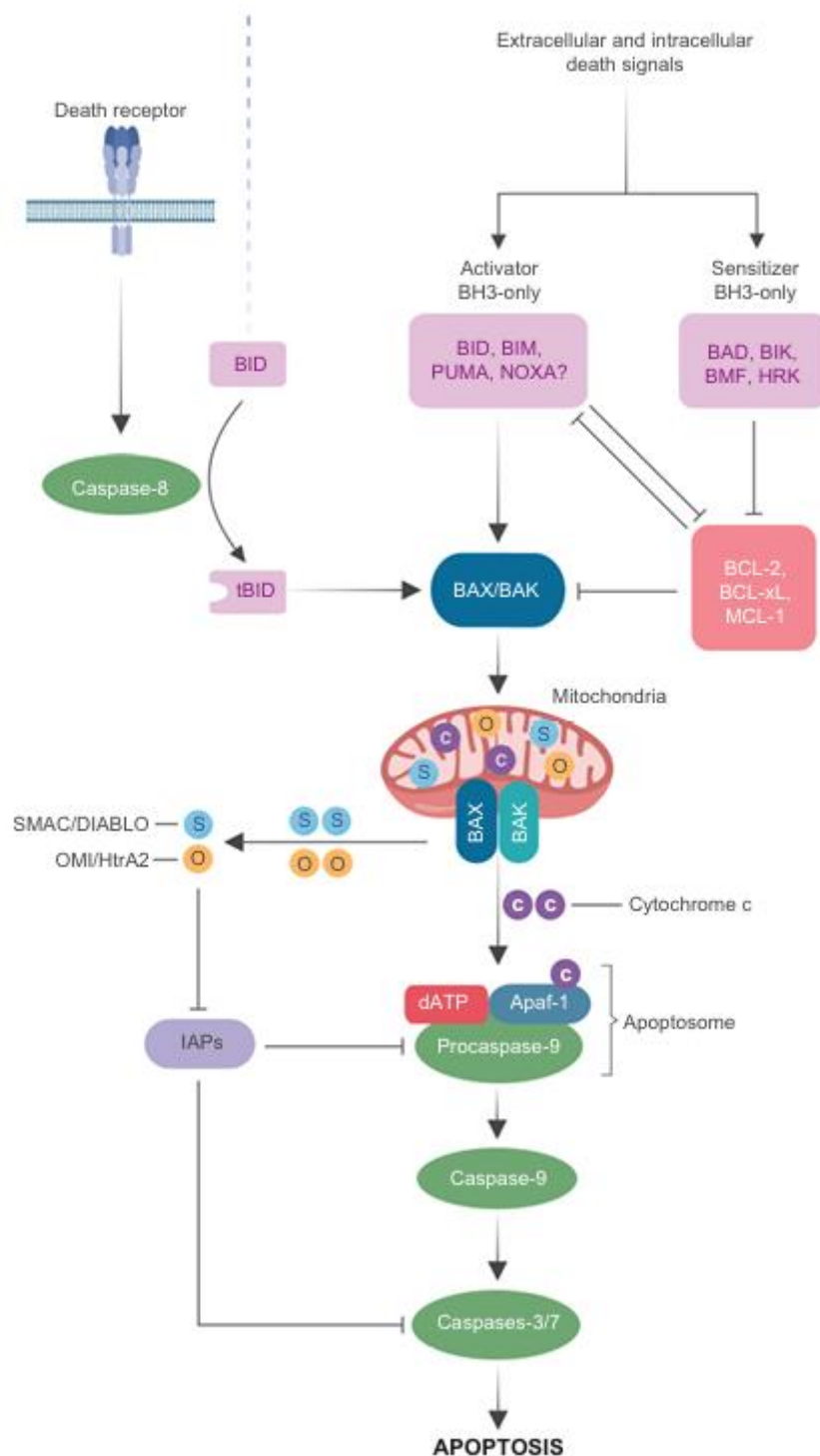
Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, η υπερφόρτωση ασβεστίου και το έντονο οξειδωτικό στρες μπορούν να οδηγήσουν στο άνοιγμα του μιτοχονδριακού πόρου διαπερατότητας μετάπτωσης (mitochondrial permeability transition pore, mPTP). Η ενεργοποίηση του μηχανισμού αυτού προκαλεί απώλεια του μιτοχονδριακού δυναμικού μεμβράνης, περαιτέρω μείωση της παραγωγής ATP και απελευθέρωση προαποπτωτικών πρωτεϊνών, όπως το κυτόχρωμα c. Ως συνέπεια, ενεργοποιούνται μηχανισμοί απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου που οδηγούν σε απώλεια λειτουργικών καρδιομυοκυττάρων και επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.¹⁴⁰

4.3.5 Απόπτωση και Απώλεια Καρδιομυοκυττάρων

Η προοδευτική απώλεια καρδιομυοκυττάρων αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε αντίθεση με άλλους ιστούς, το ώριμο μυοκάρδιο διαθέτει εξαιρετικά περιορισμένη αναγεννητική ικανότητα, γεγονός που σημαίνει ότι η απώλεια ακόμη και μικρού αριθμού λειτουργικών καρδιομυοκυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη μείωση της συσταλτικής ικανότητας της καρδιάς. Η κυτταρική απώλεια παρατηρείται τόσο μετά από οξεία μυοκαρδιακή βλάβη όσο και κατά τη χρόνια εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και συνδέεται στενά με τη δυσμενή αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και την προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.^{144, 146}

Από τις διάφορες μορφές κυτταρικού θανάτου, η απόπτωση αποτελεί έναν από τους πλέον μελετημένους μηχανισμούς στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πρόκειται για μια αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, η οποία ενεργοποιείται ως απάντηση σε ποικίλα παθολογικά ερεθίσματα, όπως το οξειδωτικό στρες, η ισχαιμία, η υπερφόρτωση ασβεστίου, η φλεγμονή και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Αν και η απόπτωση αποτελεί φυσιολογικό μηχανισμό απομάκρυνσης κατεστραμμένων κυττάρων, η υπερβολική ενεργοποίησή της στο πάσχον μυοκάρδιο συμβάλλει στην προοδευτική απώλεια λειτουργικών καρδιομυοκυττάρων και στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.^{144, 146}

Η σημαντικότερη οδός απόπτωσης στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η μιτοχονδριακή ή ενδογενής οδός. Υπό συνθήκες κυτταρικού στρες, διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών της οικογένειας Bcl-2 και των προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών Bax και Bak. Η ενεργοποίηση των Bax και Bak προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, οδηγώντας στην απελευθέρωση κυτοχρώματος c από τον διαμεμβρανικό χώρο των μιτοχονδρίων προς το κυτταρόπλασμα. Το κυτόχρωμα c στη συνέχεια συνδέεται με τον παράγοντα Araf-1 σχηματίζοντας το αποπτόσωμα (apoptosome), το οποίο ενεργοποιεί την κασπάση-9 και στη συνέχεια τις εκτελεστικές κασπάσες, κυρίως την κασπάση-3. Οι τελευταίες προκαλούν εκτεταμένη πρωτεόλυση δομικών και λειτουργικών πρωτεϊνών του κυττάρου, οδηγώντας τελικά στον προγραμματισμένο θάνατο του καρδιομυοκυττάρου.¹⁴⁴ Η μιτοχονδριακή οδός της απόπτωσης και οι βασικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση των κασπασών παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 25.



Εικόνα 25: Σχηματική απεικόνιση της ενδογενούς (μιτοχονδριακής) οδού της απόπτωσης. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αντι-αποπτωτικών (Bcl-2, Bcl-xL) και προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών (Bax, Bak) οδηγεί σε απελευθέρωση κυτοχρώματος c, σχηματισμό του αποπτοσώματος και ενεργοποίηση των κασπασών που καταλήγουν στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.¹⁴⁴

Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια ενισχύει σημαντικά την ενεργοποίηση της αποπτωτικής διαδικασίας. Η μειωμένη απόδοση της

αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), οι οποίες προκαλούν βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA, στις πρωτεΐνες και στα λιπίδια των μεμβρανών. Παράλληλα, η υπερφόρτωση των μιτοχονδρίων με ασβέστιο και η διαταραχή της μιτοχονδριακής ομοιόστασης ευνοούν την ενεργοποίηση αποπτωτικών μονοπατιών. Ως αποτέλεσμα, δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος κατά τον οποίο η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο, ενώ η απώλεια καρδιομυοκυττάρων επιδεινώνει περαιτέρω τη λειτουργική κατάσταση του μυοκαρδίου.^{143, 141}

Επιπλέον, η χρόνια ενεργοποίηση νευροορμονικών συστημάτων, όπως του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), συμβάλλει επίσης στην απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων.^{126,146}

4.4 Βιοδείκτες Καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την αλληλεπίδραση πολλαπλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως η νευροορμονική ενεργοποίηση, η μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση, η ίνωση, η φλεγμονή, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η προοδευτική απώλεια καρδιομυοκυττάρων, όπως αναλύθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια. Οι διεργασίες αυτές προηγούνται συχνά της εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων και εξελίσσονται καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου, επηρεάζοντας σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών. Για τον λόγο αυτό, η ανάγκη ανίχνευσης βιολογικών δεικτών που αντανακλούν τις υποκείμενες μοριακές και κυτταρικές μεταβολές οδήγησε στην ανάπτυξη και ευρεία χρήση των βιοδεικτών καρδιακής ανεπάρκειας.¹⁵¹

Οι βιοδείκτες αποτελούν μετρήσιμα μόρια που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία ως αποτέλεσμα συγκεκριμένων παθολογικών διεργασιών και παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση, τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, οι βιοδείκτες αντικατοπτρίζουν διαφορετικές πτυχές της παθοφυσιολογίας, όπως το μυοκαρδιακό τοιχωματικό στρες, τη νευροορμονική ενεργοποίηση, τη φλεγμονή, τη συμφόρηση, την εξωκυττάρια αναδιαμόρφωση και την ίνωση του μυοκαρδίου. Η χρήση τους συμπληρώνει τα κλινικά ευρήματα και τις απεικονιστικές εξετάσεις, συμβάλλοντας στην ακριβέστερη αξιολόγηση των ασθενών και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.^{151,152}

Μεταξύ των διαθέσιμων βιοδεικτών, τα νατριουρητικά πεπτίδια αποτελούν σήμερα τον πιο σημαντικό βιοδείκτη για τη διάγνωση και της προγνωστική εκτίμηση της καρδιακής ανεπάρκειας. Παράλληλα, η πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών της καρδιακής αναδιαμόρφωσης ανέδειξε νέους βιοδείκτες, όπως η Galectin-3 και το διαλυτό ST2 (sST2), οι οποίοι αντανακλούν διεργασίες ίνωσης, φλεγμονής και προοδευτικής δομικής βλάβης του μυοκαρδίου. Η συνδυαστική αξιολόγηση πολλαπλών βιοδεικτών προσφέρει πλέον μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της βιολογικής δραστηριότητας της νόσου και αποτελεί βασικό πεδίο έρευνας στη σύγχρονη καρδιολογία.^{151,152}

4.4.1 Νατριουρητικό Πεπτίδιο Τύπου Β (BNP) και NT-proBNP

Τα νατριουρητικά πεπτίδια αποτελούν τους πλέον καθιερωμένους και ευρέως χρησιμοποιούμενους βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μεταξύ αυτών, το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β (B-type Natriuretic Peptide, BNP) και το αμινοτελικό τμήμα του προπεπτιδίου του (N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide, NT-proBNP) έχουν καθιερωθεί ως βασικά εργαλεία για τη διάγνωση, την εκτίμηση της βαρύτητας και την πρόγνωση της νόσου. Η κλινική τους σημασία βασίζεται στο γεγονός ότι τα επίπεδά τους αντανακλούν άμεσα τον βαθμό του μυοκαρδιακού τοιχωματικού στρες και της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης των καρδιακών κοιλοτήτων.¹⁵¹

Η σύνθεση των νατριουρητικών πεπτιδίων πραγματοποιείται κυρίως στα κοιλιακά καρδιομυοκύτταρα ως απάντηση σε αυξημένη διάταση των τοιχωμάτων, αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων και υπερφόρτωση όγκου. Αρχικά συντίθεται το πρόδρομο μόριο pre-proBNP, το οποίο μετατρέπεται σε proBNP. Κατά την έκκρισή του στην κυκλοφορία, το proBNP διασπάται σε δύο τμήματα: το βιολογικά ενεργό BNP και το βιολογικά αδρανές NT-proBNP. Και τα δύο μόρια απελευθερώνονται σε ισομοριακές ποσότητες και η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα αυξάνεται αναλογικά με τη σοβαρότητα της καρδιακής δυσλειτουργίας.¹⁵¹

Φυσιολογικά, το BNP αποτελεί μέρος ενός σημαντικού αντιρροπιστικού μηχανισμού έναντι της νευροορμονικής ενεργοποίησης που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια. Μέσω σύνδεσης με ειδικούς υποδοχείς, προάγει τη νατριούρηση, τη διούρηση και την αγγειοδιαστολή, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Με τον τρόπο αυτό επιχειρεί να περιορίσει την κατακράτηση υγρών, την αύξηση των πιέσεων πλήρωσης και την περαιτέρω επιβάρυνση του μυοκαρδίου.¹⁵¹

Η σημαντικότερη κλινική εφαρμογή των BNP και NT-proBNP αφορά τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η μέτρηση των επιπέδων τους έχει ιδιαίτερη αξία σε ασθενείς που προσέρχονται με δύσπνοια ή άλλα μη ειδικά συμπτώματα, καθώς χαμηλές συγκεντρώσεις αποκλείουν με μεγάλη αξιοπιστία την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίθετα, αυξημένες τιμές υποδηλώνουν αυξημένο τοιχωματικό στρες και καθιστούν πιθανή την ύπαρξη καρδιακής δυσλειτουργίας, απαιτώντας περαιτέρω διερεύνηση με απεικονιστικές μεθόδους, κυρίως υπερηχοκαρδιογράφημα.¹⁵¹

Εκτός από τη διαγνωστική τους αξία, τα νατριουρητικά πεπτιδία αποτελούν και ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες. Υψηλότερα επίπεδα BNP και NT-proBNP συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας, προοδευτικής επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακής θνητότητας. Επιπλέον, οι μεταβολές των επιπέδων τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση του ασθενούς και την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων.¹⁵¹

Φυσικά, η ερμηνεία των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις τους. Η προχωρημένη ηλικία, η νεφρική δυσλειτουργία και η κολπική μαρμαρυγή συνδέονται συχνά με υψηλότερες τιμές, ενώ η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις από τις αναμενόμενες. Για τον λόγο αυτό, τα αποτελέσματα πρέπει πάντοτε να αξιολογούνται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και τα υπόλοιπα διαγνωστικά ευρήματα.¹⁵¹

Συνολικά, τα BNP και NT-proBNP αποτελούν τους σημαντικότερους βιοδείκτες της καρδιακής ανεπάρκειας στη σύγχρονη κλινική πράξη. Η ικανότητά τους να αντανakλούν το μυοκαρδιακό στρες και την αιμοδυναμική επιβάρυνση τους καθιστά πολύτιμα εργαλεία τόσο για τη διάγνωση όσο και για την προγνωστική εκτίμηση των ασθενών.¹⁵²

4.4.2 Νεότεροι Βιοδείκτες Ίνωσης και Μυοκαρδιακής Αναδιαμόρφωσης (Galectin-3 και sST2)

Η εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας καθορίζεται επίσης από διεργασίες όπως η φλεγμονή, η ίνωση και η δομική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, οι οποίες δεν αποτυπώνονται πλήρως από τα επίπεδα των BNP και NT-proBNP. Για τον λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για νεότερους βιοδείκτες που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς αυτούς και συμπληρώνουν τη διαγνωστική και προγνωστική αξία των

νατριουρητικών πεπτιδίων. Μεταξύ των πλέον μελετημένων συγκαταλέγονται η Galectin-3 και το διαλυτό ST2 (sST2).^{150, 152}

Galectin-3

Η Galectin-3 είναι μία β-γαλακτοζιδοδεσμευτική λεκτίνη που παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και συμμετέχει σε ποικίλες διεργασίες φλεγμονής, ανοσολογικής απόκρισης και αναδιαμόρφωσης των ιστών. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η Galectin-3 έχει συνδεθεί στενά με την ενεργοποίηση ινοβλαστών και την εναπόθεση κολλαγόνου στο μυοκάρδιο, αποτελώντας σημαντικό μεσολαβητή της μυοκαρδιακής ίνωσης.¹⁵² Η αυξημένη έκφραση της Galectin-3 παρατηρείται σε περιοχές ενεργού αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου και φαίνεται να συμβάλλει στην προοδευτική δυσκαμψία των κοιλιών και στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Η συσχέτισή της με μηχανισμούς ίνωσης την καθιστά ιδιαίτερα ενδιαφέροντα βιοδείκτη, καθώς αντανακλά παθολογικές διεργασίες που δεν αποτυπώνονται άμεσα από τους κλασικούς δείκτες μυοκαρδιακού στρες.¹⁵²

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλά επίπεδα Galectin-3 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Παρότι η διαγνωστική της αξία είναι μικρότερη συγκριτικά με τα νατριουρητικά πεπτίδια, η Galectin-3 παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως προγνωστικός δείκτης και ως δείκτης της εξέλιξης της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης.^{150, 151, 152}

Διαλυτό ST2 (sST2)

Το ST2 αποτελεί μέλος της οικογένειας των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-1 και κυκλοφορεί σε δύο κύριες μορφές: τη διαμεμβρανική μορφή (ST2L) και τη διαλυτή μορφή (soluble ST2, sST2). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αλληλεπίδραση της ιντερλευκίνης-33 (IL-33) με τον υποδοχέα ST2L ασκεί προστατευτικές δράσεις στο μυοκάρδιο, περιορίζοντας την υπερτροφία, την ίνωση και την αναδιαμόρφωση.¹⁵²

Κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, η αυξημένη μηχανική καταπόνηση του μυοκαρδίου οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή της διαλυτής μορφής sST2. Το sST2 δρα ως «παγίδα» για την IL-33, δεσμεύοντάς την και εμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον προστατευτικό υποδοχέα ST2L. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, την εξασθένιση των αντιϊνωτικών

και αντιυπερτροφικών δράσεων της IL-33, διευκολύνοντας την εξέλιξη της παθολογικής αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου.¹⁵²

Σε αντίθεση με τα BNP και NT-proBNP, τα επίπεδα του sST2 επηρεάζονται λιγότερο από παράγοντες όπως η ηλικία, η παχυσαρκία και η νεφρική λειτουργία. Για τον λόγο αυτό θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμος προγνωστικός δείκτης, καθώς αντανakλά άμεσα τη βιολογική δραστηριότητα των μηχανισμών αναδιαμόρφωσης και ίνωσης. Αυξημένες συγκεντρώσεις sST2 έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας, προοδευτικής επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακού θανάτου.^{150, 152}

Συνοψίζοντας, η Galectin-3 και το sST2 παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες σε σχέση με τα νατριουρητικά πεπτίδια, καθώς αντανakλούν διαφορετικές πτυχές της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας. Ενώ τα BNP και NT-proBNP αντικατοπτρίζουν κυρίως το μυοκαρδιακό στρες και την αιμοδυναμική επιβάρυνση, η Galectin-3 και το sST2 σχετίζονται περισσότερο με τη φλεγμονή, την ίνωση και τη δομική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Η συνδυαστική αξιολόγηση πολλαπλών βιοδεικτών επιτρέπει μια πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση της βιολογικής δραστηριότητας της νόσου και συμβάλλει στη βελτίωση της προγνωστικής αξιολόγησης των ασθενών.^{150, 152}

4.5 Φαρμακολογικές Προσεγγίσεις στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

Η κατανόηση των μοριακών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας έχει οδηγήσει σε σημαντική εξέλιξη των θεραπευτικών στρατηγικών κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Ενώ παλαιότερα η φαρμακευτική αντιμετώπιση επικεντρωνόταν κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών, σήμερα ο κύριος στόχος είναι η τροποποίηση της φυσικής πορείας της νόσου μέσω παρέμβασης στους βασικούς παθοβιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εξέλιξή της. Οι σύγχρονες θεραπευτικές παρεμβάσεις στοχεύουν κυρίως στη νευροορμονική ενεργοποίηση, στη δυσμενή μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση, στη φλεγμονή, στην ίνωση και στις μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια.^{166, 167}

Όπως αναλύθηκε στις προηγούμενες ενότητες, η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) αποτελεί αρχικά αντιρροπιστικό μηχανισμό διατήρησης της καρδιακής παροχής. Ωστόσο, η

παρατεταμένη ενεργοποίησή τους οδηγεί σε προοδευτική επιδείνωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας μέσω αύξησης του οξειδωτικού στρες, προαγωγής της ίνωσης, δυσμενούς αναδιαμόρφωσης των κοιλιών και επιτάχυνσης της απώλειας καρδιομυοκυττάρων. Η σύγχρονη φαρμακοθεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται ακριβώς στην αναστολή αυτών των παθολογικών μηχανισμών.^{126, 167}

Η μεγαλύτερη πρόοδος έχει επιτευχθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), όπου πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων μειώνουν σημαντικά τη θνητότητα, τις νοσηλείες και τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν πλέον την έγκαιρη χορήγηση τεσσάρων βασικών θεραπευτικών κατηγοριών, γνωστών ως οι «τέσσερις πυλώνες» (four pillars) της θεραπείας της HFrEF: τους β-αναστολείς, τους αναστολείς υποδοχέα αγγειοτενσίνης–νεπριλυσίνης (Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitors, ARNIs), τους ανταγωνιστές υποδοχέα μεταλλοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRAs) και τους αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου–γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2 inhibitors).^{166, 167}

Οι θεραπευτικές αυτές παρεμβάσεις δεν δρουν απλώς συμπτωματικά, αλλά επηρεάζουν άμεσα τους μοριακούς μηχανισμούς που αναλύθηκαν προηγουμένως, περιορίζοντας τη νευροορμονική ενεργοποίηση, αναστέλλοντας τη μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση και επιβραδύνοντας την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.^{166, 167}

4.5.1 Β-Αναστολείς

Οι β-αναστολείς αποτελούν μία από τις σημαντικότερες θεραπευτικές κατηγορίες στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Η θεραπευτική τους δράση βασίζεται στην αναστολή των β-αδρενεργικών υποδοχέων, μέσω της οποίας περιορίζονται οι επιδράσεις της χρόνιας ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων κατεχολαμινών αποτελεί αρχικά αντιρροπιστικό μηχανισμό διατήρησης της καρδιακής παροχής, μακροπρόθεσμα όμως συμβάλλει στην προοδευτική δυσλειτουργία των καρδιομυοκυττάρων, στη μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση, στις αρρυθμίες και στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η αναστολή των β-αδρενεργικών υποδοχέων περιορίζει τις βλαπτικές αυτές επιδράσεις και συμβάλλει στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και της πρόγνωσης των ασθενών.^{165, 166}

Οι β-αναστολείς μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, παρατείνουν τη διάρκεια της διαστολής και περιορίζουν την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Παράλληλα, αναστέλλουν τη χρόνια νευροορμονική ενεργοποίηση, μειώνουν την τοξική δράση των κατεχολαμινών στα καρδιομυοκύτταρα και επιβραδύνουν τις διεργασίες υπερτροφίας και αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου. Μέσω αυτών των μηχανισμών επιτυγχάνεται σταδιακή βελτίωση της συσταλτικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και μείωση του κινδύνου εμφάνισης αρρυθμιών και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.¹⁶⁵

Η αποτελεσματικότητα των β-αναστολέων στην HFrEF έχει τεκμηριωθεί από μεγάλες κλινικές μελέτες. Ειδικότερα, οι μελέτες CIBIS-II, MERIT-HF και COPENHAGEN κατέδειξαν ότι οι β-αναστολείς μειώνουν σημαντικά τη συνολική θνητότητα και τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, οδηγώντας στην καθιέρωσή τους ως βασική θεραπεία πρώτης γραμμής. Τα ισχυρότερα δεδομένα αφορούν κυρίως τη βισοπρολόλη (bisoprolol), τη μετοπρολόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης (metoprolol succinate) και την καρβεδιλόλη (carvedilol), οι οποίες αποτελούν τους συχνότερα χρησιμοποιούμενους εκπροσώπους της κατηγορίας.^{166, 165}

Η χορήγηση β-αναστολέων συνιστάται σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με HFrEF, με έναρξη σε χαμηλές δόσεις και σταδιακή τιτλοποίηση μέχρι τη μέγιστη ανεκτή δόση. Η προσέγγιση αυτή είναι απαραίτητη, καθώς η απότομη έναρξη υψηλών δόσεων μπορεί να προκαλέσει παροδική επιδείνωση των συμπτωμάτων λόγω της αρνητικής ινότροπης δράσης των φαρμάκων. Ωστόσο, όταν η θεραπεία εφαρμόζεται σωστά, τα μακροχρόνια οφέλη υπερτερούν σημαντικά των αρχικών επιδράσεων και οδηγούν σε ουσιαστική βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.¹⁶⁵

Συνολικά, οι β-αναστολείς αποτελούν θεμελιώδη θεραπευτική παρέμβαση στην HFrEF, καθώς στοχεύουν έναν από τους βασικότερους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της νόσου, τη χρόνια συμπαθητική ενεργοποίηση. Η επιτυχία τους στην αναστολή της δυσμενούς αναδιαμόρφωσης και στη μείωση της θνητότητας άνοιξε τον δρόμο για την ανάπτυξη νεότερων θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν και άλλες πτυχές της νευροορμονικής ενεργοποίησης.

4.5.2 Αναστολείς Υποδοχέα Αγγειοτενσίνης–Νεπριλυσίνης (ARNIs)

Παρά τα σημαντικά οφέλη που προσφέρουν οι β-αναστολείς, η καρδιακή ανεπάρκεια εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται από επίμονη ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών, κυρίως του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS). Η αναστολή του

συστήματος αυτού αποτέλεσε για δεκαετίες βασικό θεραπευτικό στόχο, αρχικά μέσω των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) και αργότερα μέσω των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs). Η ανάπτυξη των ARNIs σηματοδότησε ένα σημαντικό βήμα προόδου, καθώς συνδυάζει την αναστολή του RAAS με την ενίσχυση των προστατευτικών δράσεων των νατριουρητικών πεπτιδίων.^{161, 167}

Ο μοναδικός εκπρόσωπος της κατηγορίας που χρησιμοποιείται σήμερα στην κλινική πράξη είναι ο συνδυασμός σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης (sacubitril/valsartan). Η βαλσαρτάνη αναστέλλει τους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II, περιορίζοντας τη δράση του RAAS, ενώ η σακουμιπρίλη αναστέλλει τη νεπριλυσίνη, ένα ένζυμο υπεύθυνο για την αποδόμηση των νατριουρητικών πεπτιδίων. Ως αποτέλεσμα, αυξάνονται τα επίπεδα των ενδογενών νατριουρητικών πεπτιδίων, τα οποία προάγουν τη νατριούρηση, τη διούρηση και την αγγειοδιαστολή, ενώ παράλληλα ασκούν αντιϊνωτικές και αντι-αναδιαμορφωτικές δράσεις στο μυοκάρδιο.^{161, 167}

Η θεραπευτική αξία της σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης τεκμηριώθηκε αρχικά από τη μελέτη PARADIGM-HF, η οποία έδειξε ότι ο συνδυασμός αυτός υπερείχε της εναλαπρίλης ως προς τη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στην ενσωμάτωση των ARNIs στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ως βασική θεραπεία της HFrEF.¹⁶⁷ Νεότερα δεδομένα επιβεβαίωσαν περαιτέρω τη σημασία της θεραπείας αυτής. Η ανάλυση των μελετών PIONEER-HF και PARAGLIDE-HF έδειξε ότι η πρόιμη χορήγηση σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης μετά από απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας οδηγεί σε σημαντική μείωση των επιπέδων NT-proBNP και συνοδεύεται από μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και επανεισαγωγής στο νοσοκομείο. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας σε κατάλληλους ασθενείς, με στόχο την ταχύτερη αναστολή των παθολογικών μηχανισμών της νόσου.¹⁶¹

Εκτός από τη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης, οι ARNIs φαίνεται να επηρεάζουν ευνοϊκά και τη διαδικασία της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης. Η αναστολή της δράσης της αγγειοτενσίνης II περιορίζει την υπερτροφία και την ίνωση του μυοκαρδίου, ενώ η ενίσχυση των νατριουρητικών πεπτιδίων συμβάλλει στη μείωση των πιέσεων πλήρωσης και του τοιχωματικού στρες. Με τον τρόπο αυτό, η θεραπεία δεν αντιμετωπίζει μόνο τα συμπτώματα αλλά παρεμβαίνει και στους βασικούς μηχανισμούς εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας.^{161,}

¹⁶⁷

4.5.3 Ανταγωνιστές Υποδοχέα Μεταλλοκορτικοειδών (MRAs)

Αν και με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και τους ARNIs επιτυγχάνεται σημαντική αναστολή του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης, η παραγωγή αλδοστερόνης συχνά δεν καταστέλλεται πλήρως. Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως «διαφυγή της αλδοστερόνης» (aldosterone escape), συμβάλλει στη διατήρηση παθολογικών μηχανισμών που προάγουν την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Για τον λόγο αυτό, η αναστολή της δράσης της αλδοστερόνης μέσω των ανταγωνιστών υποδοχέα μεταλλοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptor Antagonists, MRAs) αποτελεί σημαντικό στοιχείο της σύγχρονης θεραπευτικής στρατηγικής.^{153,154,168}

Η αλδοστερόνη δεν δρα αποκλειστικά στους νεφρούς ρυθμίζοντας την κατακράτηση νατρίου και ύδατος, αλλά ασκεί επίσης σημαντικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η χρόνια αυξημένη δραστηριότητά της προάγει τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη μυοκαρδιακή ίνωση, συμβάλλοντας στη δυσμενή αναδιαμόρφωση των κοιλιών και στην προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Οι επιδράσεις αυτές συνδέονται άμεσα με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναλύθηκαν στις προηγούμενες ενότητες και καθιστούν την αλδοστερόνη σημαντικό θεραπευτικό στόχο στην καρδιακή ανεπάρκεια.^{153,154}

Οι δύο κυριότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας είναι η σπιρονολακτόνη (spironolactone) και η επλερενόνη (eplerenone). Τα φάρμακα αυτά ανταγωνίζονται τη σύνδεση της αλδοστερόνης με τον υποδοχέα μεταλλοκορτικοειδών, περιορίζοντας τόσο τις νεφρικές όσο και τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της. Μέσω αυτού του μηχανισμού μειώνεται η κατακράτηση υγρών, περιορίζεται η εξέλιξη της ίνωσης και επιβραδύνεται η διαδικασία της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης.^{153,154, 157,168}

Η κλινική αποτελεσματικότητα των MRAs τεκμηριώθηκε αρχικά από τη μελέτη RALES, η οποία έδειξε ότι η προσθήκη σπιρονολακτόνης στη συνήθη θεραπεία ασθενών με σοβαρή HFrEF οδηγεί σε σημαντική μείωση της συνολικής θνητότητας και των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Αργότερα, η μελέτη EPHEsus επιβεβαίωσε τα οφέλη της επλερενόνης σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ η μελέτη EMPHASIS-HF επέκτεινε τα ευρήματα αυτά και σε ασθενείς με

ηπιότερα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών καθιέρωσαν τους MRAs ως βασικό πυλώνα της θεραπείας της HFrEF.^{153,154,168}

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί και η φινερενόνη (finerenone), ένας νεότερος μη στεροειδής ανταγωνιστής του υποδοχέα μεταλλοκορτικοειδών. Η φινερενόνη παρουσιάζει μεγαλύτερη εκλεκτικότητα και διαφορετικό φαρμακολογικό προφίλ σε σύγκριση με τη σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη, ενώ φαίνεται να ασκεί σημαντικές αντιϊνωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ιδιαίτερα τη χρήση της σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ η θέση της στην καρδιακή ανεπάρκεια συνεχίζει να διερευνάται.¹⁶⁸

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπείες που αναστέλλουν το RAAS, η χρήση των MRAs απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων καλίου, καθώς η υπερκαλιαιμία αποτελεί τη σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας. Παρ' όλα αυτά, όταν χορηγούνται σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς και με σωστή παρακολούθηση, τα οφέλη τους υπερτερούν σημαντικά των πιθανών κινδύνων.^{153,154,168, 163}

4.5.4 Αναστολείς του Συμμεταφορέα Νατρίου–Γλυκόζης Τύπου 2 (SGLT2 Inhibitors)

Η εισαγωγή των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου–γλυκόζης τύπου 2 (Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, SGLT2 inhibitors) αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας κατά την τελευταία δεκαετία. Τα φάρμακα αυτά αναπτύχθηκαν αρχικά για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, μέσω αναστολής της επαναρρόφησης γλυκόζης και νατρίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια των νεφρών. Ωστόσο, μεγάλες κλινικές μελέτες αποκάλυψαν ότι τα οφέλη τους εκτείνονται πολύ πέρα από τον γλυκαιμικό έλεγχο, περιλαμβάνοντας σημαντική μείωση των νοσηλειών και της θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη.^{163,167}

Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων οι SGLT2 inhibitors ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, φαίνεται ότι πρόκειται για πολυπαραγοντική επίδραση που περιλαμβάνει βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, μείωση του ενδοαγγειακού όγκου, περιορισμό των πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών και ευνοϊκές μεταβολικές προσαρμογές. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν τον ενεργειακό μεταβολισμό του μυοκαρδίου, μειώνουν το οξειδωτικό στρες και περιορίζουν τη φλεγμονή και τη μυοκαρδιακή ίνωση. Οι δράσεις αυτές συνδέονται άμεσα με τους

παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναλύθηκαν στις προηγούμενες ενότητες σχετικά με τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τη δυσμενή αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου.^{163,167}

Οι δύο κυριότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η δαπαγλιφλοζίνη (dapagliflozin) και η εμπαγλιφλοζίνη (empagliflozin). Η αποτελεσματικότητά τους τεκμηριώθηκε από τις μελέτες DAPA-HF και EMPEROR-Reduced, οι οποίες έδειξαν ότι η προσθήκη τους στη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με HFrEF. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι τα οφέλη αυτά παρατηρήθηκαν τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς, γεγονός που επιβεβαίωσε ότι η θεραπευτική τους δράση δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τη μείωση της γλυκόζης.¹⁶³

Συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες DAPA-HF και EMPEROR-Reduced έδειξαν ότι οι SGLT2 inhibitors μειώνουν κατά περίπου 26% τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ παράλληλα σχετίζονται με σημαντική μείωση της συνολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας. Τα ευρήματα αυτά θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικά, καθώς προστίθενται στα οφέλη που ήδη παρέχουν οι υπόλοιπες καθιερωμένες θεραπείες της HFrEF.¹⁶³ Ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα των SGLT2 inhibitors είναι η ευνοϊκή επίδρασή τους στη νεφρική λειτουργία. Δεδομένου ότι η χρόνια νεφρική νόσος συνυπάρχει συχνά με την καρδιακή ανεπάρκεια και επιδεινώνει την πρόγνωση των ασθενών, η νεφροπροστατευτική δράση των φαρμάκων αυτών προσφέρει επιπρόσθετο κλινικό όφελος. Η παράλληλη προστασία καρδιάς και νεφρών έχει οδηγήσει στην καθιέρωσή τους ως βασικό στοιχείο της σύγχρονης καριονεφρομεταβολικής προσέγγισης.^{163,167}

Συμπερασματικά, οι αναστολείς SGLT2 έχουν μεταβάλει σημαντικά το θεραπευτικό τοπίο της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς προσφέρουν ουσιαστικά οφέλη στην επιβίωση, στη μείωση των νοσηλείων και στην προστασία της νεφρικής λειτουργίας. Η προσθήκη τους στις ήδη καθιερωμένες θεραπείες συμπληρώνει την πολυπαραγοντική αντιμετώπιση της νόσου και ολοκληρώνει το σύγχρονο θεραπευτικό μοντέλο της HFrEF.^{163,167}

4.5.5 Η Σύγχρονη Θεραπευτική Στρατηγική της HFrEF: Οι «Τέσσερις Πυλώνες»

Η σταδιακή κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας οδήγησε στην ανάπτυξη ενός θεραπευτικού μοντέλου που δεν βασίζεται πλέον σε μεμονωμένες παρεμβάσεις αλλά σε συνδυασμένη αναστολή πολλαπλών παθολογικών οδών. Η συνδυαστική εφαρμογή των θεραπευτικών αυτών παρεμβάσεων στοχεύει ταυτόχρονα τη

νευροορμονική ενεργοποίηση, τη μυοκαρδιακή ίνωση, τη δυσμενή αναδιαμόρφωση και τις μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τη νόσο. ^{166, 167}

Η στρατηγική των «τεσσάρων πυλώνων» έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει σημαντικά μεγαλύτερο όφελος σε σχέση με τη διαδοχική ή αποσπασματική εφαρμογή των θεραπειών. Η πρώιμη έναρξη όλων των βασικών κατηγοριών φαρμάκων οδηγεί σε ταχύτερη μείωση του κινδύνου νοσηλείας και θανάτου, ενώ συμβάλλει στον περιορισμό της εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. ¹⁶⁶

5. Αγγειακή Εγκεφαλική Νόσος

5.1 Ορισμός και Ταξινόμηση

Η αγγειακή εγκεφαλική νόσος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως, επιβαρύνοντας σημαντικά τόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών όσο και τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) εκδηλώνεται ως αιφνίδια νευρολογική δυσλειτουργία που προκαλείται από διαταραχή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, με επακόλουθη ανεπαρκή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στον εγκεφαλικό ιστό. Η διακοπή της φυσιολογικής αιμάτωσης πυροδοτεί μια σύνθετη αλληλουχία παθοφυσιολογικών και μοριακών διεργασιών που μπορούν να οδηγήσουν σε εκτεταμένη νευρωνική βλάβη και μόνιμη απώλεια λειτουργικότητας.^{174, 176}

Ανάλογα με τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια διακρίνονται σε ισχαιμικά και αιμορραγικά. Το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλείται από απόφραξη εγκεφαλικού αγγείου λόγω θρόμβωσης ή εμβολής, γεγονός που οδηγεί σε μείωση ή πλήρη διακοπή της αιματικής ροής προς συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Αντίθετα, το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο οφείλεται σε ρήξη αγγείου και εξαγγείωση αίματος στον εγκεφαλικό παρεγχυματικό ιστό ή στους περιβάλλοντες χώρους. Η διάκριση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι δύο μορφές εμφανίζουν διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και απαιτούν διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.¹⁷²

Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, η ανάλυση επικεντρώνεται στο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς αποτελεί την κυριότερη μορφή αγγειακής εγκεφαλικής νόσου και παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον από παθοβιοχημική άποψη. Η απόφραξη ενός εγκεφαλικού αγγείου ενεργοποιεί έναν πολύπλοκο ισχαιμικό μηχανισμό, ο οποίος περιλαμβάνει ενεργειακή ανεπάρκεια, διαταραχή της ιοντικής ομοιόστασης, εξιτοτοξικότητα, οξειδωτικό στρες, φλεγμονώδη απόκριση και τελικά κυτταρικό θάνατο. Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών είναι απαραίτητη για την ερμηνεία της εξέλιξης της νόσου και αποτελεί τη βάση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.^{174, 176}

5.2 Παθοβιοχημεία της Εγκεφαλικής Ισχαιμίας

5.2.1 Αγγειακή Απόφραξη και Εγκεφαλική Ισχαιμία

Η παθοφυσιολογία του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αρχίζει με την απόφραξη ενός εγκεφαλικού αγγείου, η οποία οδηγεί σε σημαντική μείωση ή πλήρη διακοπή της αιματικής ροής προς συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Η απόφραξη αυτή μπορεί να οφείλεται σε τοπική θρόμβωση επί αθηροσκληρωτικής βλάβης ή σε εμβολή από απομακρυσμένη εστία του κυκλοφορικού συστήματος. Ανεξάρτητα από τον μηχανισμό που την προκαλεί, η επακόλουθη ισχαιμία στερεί από τον εγκεφαλικό ιστό την απαραίτητη παροχή οξυγόνου και γλυκόζης, δύο στοιχείων που είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας.¹⁷²

Αρχικά, η απότομη μείωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης προκαλεί σοβαρή διαταραχή του ενεργειακού μεταβολισμού. Ο εγκέφαλος χαρακτηρίζεται από υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις και περιορισμένη ικανότητα αποθήκευσης ενεργειακών υποστρωμάτων. Συνεπώς, η διακοπή της παροχής οξυγόνου οδηγεί σε ταχεία αναστολή της αερόβιας παραγωγής ενέργειας και σε σημαντική μείωση των επιπέδων ATP. Η ενεργειακή αυτή ανεπάρκεια αποτελεί το πρώτο κρίσιμο βήμα της ισχαιμικής βλάβης, καθώς επηρεάζει άμεσα την ικανότητα των κυττάρων να διατηρούν τη φυσιολογική τους ομοιόσταση.¹⁷⁴

Παράλληλα, η ισχαιμία ενεργοποιεί μια σειρά από ενδοαγγειακές και φλεγμονώδεις διεργασίες που συμβάλλουν στην περαιτέρω επιδείνωση της βλάβης. Η υποξία και η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου προάγουν την ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων και παραγόντων της πήξης, ενώ παράλληλα ευνοούν τον σχηματισμό μικροαγγειακών αποφράξεων. Οι μεταβολές αυτές περιορίζουν ακόμη περισσότερο την αιματική ροή προς την ισχαιμική περιοχή και ενισχύουν την επέκταση της ιστικής βλάβης πέρα από το αρχικό σημείο της απόφραξης.¹⁷⁴ Επιπλέον, η μείωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης δεν προκαλεί ομοιόμορφες επιπτώσεις σε ολόκληρη την πάσχουσα περιοχή. Ο βαθμός της βλάβης εξαρτάται από τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της ισχαιμίας, καθώς και από την αποτελεσματικότητα της παράπλευρης κυκλοφορίας. Κατά συνέπεια, αναπτύσσονται περιοχές με διαφορετικό βαθμό μεταβολικής και λειτουργικής διαταραχής, οι οποίες καθορίζουν τόσο την εξέλιξη της εγκεφαλικής βλάβης όσο και τη δυνατότητα θεραπευτικής διάσωσης του ιστού. Η διάκριση αυτή οδηγεί στις έννοιες του πυρήνα εμφράγματος και της ισχαιμικής πέναμπρας, οι οποίες αποτελούν θεμελιώδη στοιχεία για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{172, 174}

5.2.2 Ισχαιμική Πέναμπρα και Πυρήνας Εμφράγματος

Η διακοπή της εγκεφαλικής αιμάτωσης δεν οδηγεί σε ομοιόμορφη βλάβη ολόκληρης της ισχαιμικής περιοχής. Αντιθέτως, η σοβαρότητα της ιστικής βλάβης εξαρτάται από τον βαθμό της υπολειπόμενης αιματικής ροής, τη διάρκεια της ισχαιμίας και την επάρκεια της παράπλευρης κυκλοφορίας. Ως αποτέλεσμα, αναπτύσσονται διακριτές ζώνες με διαφορετικό βαθμό μεταβολικής δυσλειτουργίας και κυτταρικής επιβίωσης, οι οποίες περιγράφονται ως πυρήνας εμφράγματος (infarct core) και ισχαιμική πέναμπρα (ischemic penumbra).¹⁷²

Αρχικά, στον πυρήνα του εμφράγματος η αιματική ροή μειώνεται σε ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα, με αποτέλεσμα την ταχεία εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων και την εγκατάσταση μη αναστρέψιμης κυτταρικής βλάβης. Υπό τις συνθήκες αυτές, η σοβαρή έλλειψη οξυγόνου και γλυκόζης καθιστά αδύνατη τη διατήρηση των βασικών κυτταρικών λειτουργιών, οδηγώντας τελικά σε εκτεταμένο κυτταρικό θάνατο. Η περιοχή αυτή αντιπροσωπεύει τον μη ανακτήσιμο εγκεφαλικό ιστό, ακόμη και αν η αιματική ροή αποκατασταθεί σε μεταγενέστερο στάδιο.¹⁷²

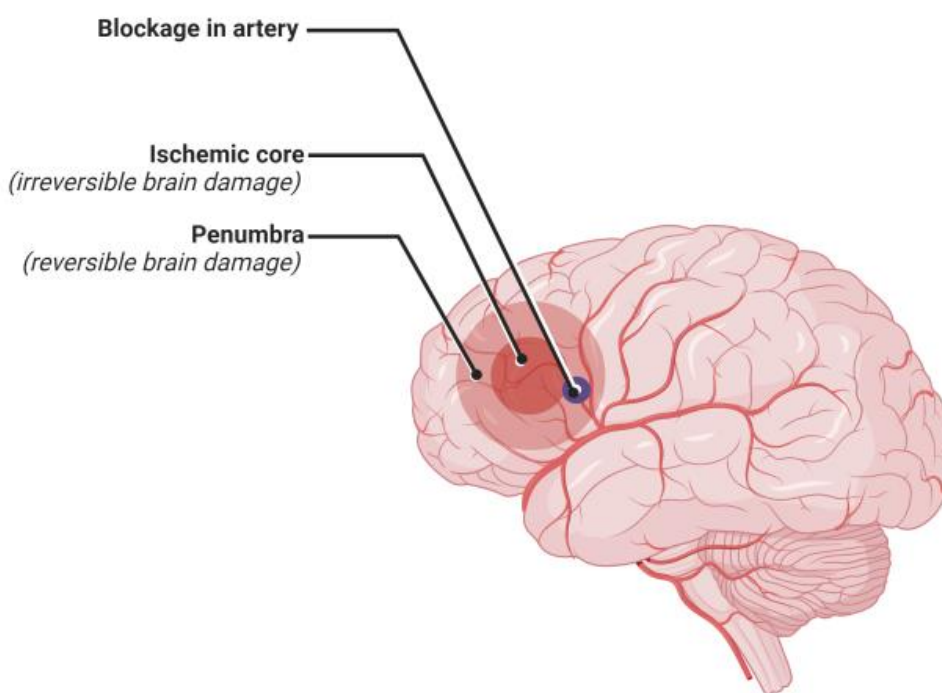
Αντίθετα, περιφερικά του πυρήνα εντοπίζεται η ισχαιμική πέναμπρα, μία περιοχή στην οποία η αιμάτωση είναι σημαντικά μειωμένη αλλά εξακολουθεί να επαρκεί για τη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας των κυττάρων. Αν και, τα νευρικά κύτταρα παρουσιάζουν σοβαρή λειτουργική δυσλειτουργία λόγω της ενεργειακής ανεπάρκειας, δεν έχουν ακόμη υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη. Για τον λόγο αυτό, η πέναμπρα θεωρείται δυνητικά διασώσιμος ιστός, εφόσον επιτευχθεί έγκαιρη αποκατάσταση της αιματικής ροής.¹⁷²

Παράλληλα, η ισχαιμική πέναμπρα αποτελεί μια ιδιαίτερα δυναμική περιοχή, στην οποία εξελίσσεται συνεχώς η ισορροπία μεταξύ κυτταρικής επιβίωσης και κυτταρικού θανάτου. Η παρατεταμένη ισχαιμία, η ενεργειακή εξάντληση, η φλεγμονώδης απόκριση και οι επακόλουθες μοριακές διεργασίες μπορούν να οδηγήσουν στη σταδιακή μετατροπή της πέναμπρας σε πυρήνα εμφράγματος. Αντίθετα, η έγκαιρη επαναιμάτωση μπορεί να αναστείλει την εξέλιξη αυτή και να περιορίσει σημαντικά την τελική έκταση της εγκεφαλικής βλάβης.¹⁷²

Κατά συνέπεια, η έννοια της ισχαιμικής πέναμπρας έχει καθοριστική σημασία για τη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι στρατηγικές επαναιμάτωσης στοχεύουν πρωτίστως στη διάσωση του ιστού της πέναμπρας πριν αυτός υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη. Η ύπαρξη βιώσιμου αλλά απειλούμενου εγκεφαλικού ιστού αποτελεί τον βασικό παθοφυσιολογικό λόγο για τον οποίο η ταχεία διάγνωση και θεραπευτική

παρέμβαση είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης των ασθενών. Όπως φαίνεται στην εικόνα 26, η απόφραξη ενός εγκεφαλικού αγγείου οδηγεί στη δημιουργία ενός κεντρικού πυρήνα εμφράγματος με μη αναστρέψιμη βλάβη και μιας περιβάλλουσας ισχαιμικής πέναμπρας, η οποία αντιπροσωπεύει δυνητικά διασώσιμο εγκεφαλικό ιστό.^{172, 216}

CC BY-NC-ND Adapted by Jim Hutchins from BioRender.com template "Reversible vs Irreversible Brain Damage Following an Ischemic Stroke" <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5ea9fadb10cf9500aae49fc7-reversible-vs-irreversible-brain-damage-following-an-ischemic>



Εικόνα 26: Σχηματική αναπαράσταση της απόφραξης εγκεφαλικού αγγείου και του σχηματισμού του πυρήνα εμφράγματος και της περιβάλλουσας ισχαιμικής πέναμπρας. Ο πυρήνας εμφράγματος αντιστοιχεί σε περιοχή μη αναστρέψιμης βλάβης, ενώ η πέναμπρα περιλαμβάνει δυνητικά βιώσιμο εγκεφαλικό ιστό που μπορεί να διασωθεί με έγκαιρη αποκατάσταση της αιματικής ροής.²¹⁶

5.2.3 Ενεργειακή Ανεπάρκεια, Εξιτοτοξικότητα Γλουταμικού και Διαταραχή της Ομοιόστασης Ασβεστίου

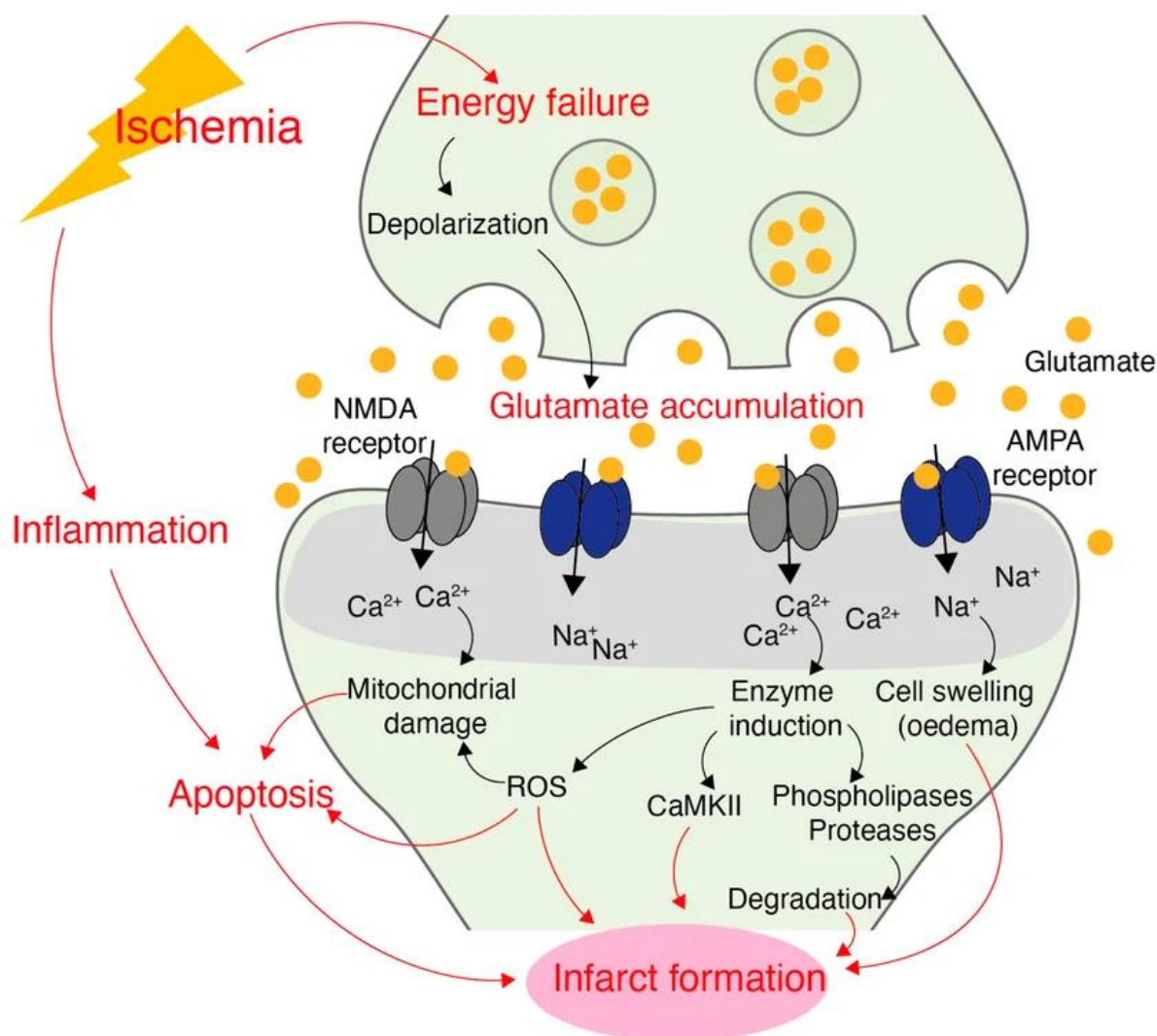
Η ανάπτυξη της ισχαιμικής πέναμπρας συνοδεύεται από βαθιές μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες αποτελούν το υπόβαθρο της επακόλουθης νευρωνικής βλάβης. Η απότομη μείωση της παροχής οξυγόνου και γλυκόζης αναστέλλει την οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια, οδηγώντας σε ταχεία μείωση της παραγωγής τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Καθώς ο εγκέφαλος διαθέτει περιορισμένα ενεργειακά αποθέματα, η ενεργειακή ανεπάρκεια εγκαθίσταται μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της ισχαιμίας και επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων.¹⁷⁴

Αρχικά, η εξάντληση του ATP οδηγεί σε δυσλειτουργία των ενεργοβόρων ιοντικών αντλιών της κυτταρικής μεμβράνης, ιδιαίτερα της αντλίας Na^+/K^+ -ATPάσης. Με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η φυσιολογική κατανομή των ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης και να επέρχεται εκτεταμένη κυτταρική αποπόλωση. Η απώλεια της ηλεκτροχημικής ισορροπίας ευνοεί την ανεξέλεγκτη απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών στον εξωκυττάριο χώρο, με κυριότερο το γλουταμικό οξύ.¹⁷⁴

Στη συνέχεια, οι αυξημένες συγκεντρώσεις γλουταμικού προκαλούν υπερδιέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων, κυρίως των υποδοχέων NMDA (N-μεθυλο-D-ασπαρτικό) και AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid). Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως εξιτοτοξικότητα, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς ισχαιμικής νευρωνικής βλάβης. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών επιτρέπει τη μαζική είσοδο ιόντων ασβεστίου και νατρίου στο εσωτερικό των κυττάρων, γεγονός που επιδεινώνει περαιτέρω τη μεταβολική απορρύθμιση.¹⁷⁴

Παράλληλα, η υπερφόρτωση των νευρώνων με ασβέστιο αποτελεί κομβικό σημείο στην εξέλιξη του ισχαιμικού μηχανισμού. Η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου ενεργοποιεί πολυάριθμα ένζυμα, όπως πρωτεάσες, φωσφολιπάσες και ενδονουκλεάσες, τα οποία προκαλούν αποδόμηση πρωτεϊνών, λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και γενετικού υλικού. Επιπλέον, η συσσώρευση ασβεστίου στα μιτοχόνδρια διαταράσσει περαιτέρω τη λειτουργία τους, ενισχύοντας την ενεργειακή ανεπάρκεια και μειώνοντας ακόμη περισσότερο την κυτταρική ικανότητα επιβίωσης.¹⁷⁴

Επιπροσθέτως, η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου συμβάλλει στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου, οι οποίες προκαλούν εκτεταμένες βλάβες σε κυτταρικά οργανίδια και βιομόρια. Με τον τρόπο αυτό, η αρχική ενεργειακή διαταραχή μετατρέπεται σταδιακά σε μία αυτοτροφοδοτούμενη διαδικασία κυτταρικής βλάβης, η οποία επεκτείνεται πέρα από το αρχικό ισχαιμικό ερέθισμα και οδηγεί σε προοδευτική απώλεια νευρωνικού ιστού.¹⁷⁴ Όπως φαίνεται στην εικόνα 27, η ενεργειακή ανεπάρκεια που προκαλείται από την ισχαιμία οδηγεί σε συσσώρευση γλουταμικού, υπερενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA και AMPA, μαζική είσοδο ασβεστίου και ενεργοποίηση μηχανισμών που καταλήγουν σε οξειδωτικό στρες, απόπτωση και σχηματισμό του εμφράγματος.²¹⁷



Εικόνα 27: Σχηματική αναπαράσταση της εξιτοτοξικότητας του γλουταμικού κατά την εγκεφαλική ισχαιμία. Η ενεργειακή ανεπάρκεια προκαλεί αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και συσσώρευση γλουταμικού στον εξωκυττάριο χώρο, οδηγώντας σε υπερενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA και AMPA, αυξημένη είσοδο ασβεστίου, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και τελικά σε νευρωνική βλάβη και σχηματισμό εμφράγματος.²¹⁷

5.2.4 Οξειδωτικό Στρες και Φλεγμονώδης Απόκριση

Ως επακόλουθο της ενεργειακής ανεπάρκειας και της διαταραχής της ενδοκυττάριας ομοιόστασης, στον ισχαιμικό εγκεφαλικό ιστό αναπτύσσεται έντονο οξειδωτικό στρες. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου και η επαναιμάτωση των ισχαιμικών περιοχών συμβάλλουν στην υπερπαραγωγή ROS και δραστικών μορφών αζώτου, τα οποία όπως έχει αναφρθεί στα προηγούμενα κεφάλαια σε φυσιολογικές συνθήκες, συμμετέχουν σε σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες. Ωστόσο, όταν

παράγονται σε υπερβολικές ποσότητες, υπερβαίνουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του κυττάρου και μετατρέπονται σε σημαντικούς παράγοντες ιστικής βλάβης.¹⁷⁴

Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διεργασία διαδραματίζουν τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία αποτελούν τα κύρια ανοσολογικά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μετά την εγκατάσταση της ισχαιμίας, η μικρογλοία ενεργοποιείται ταχέως και αποκτά φαγοκυτταρικές και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες. Αν και η ενεργοποίησή της συμβάλλει στην απομάκρυνση κυτταρικών υπολειμμάτων και νεκρωμένου ιστού, η υπερβολική παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών μπορεί να επεκτείνει τη βλάβη και σε γειτονικές περιοχές που αρχικά δεν είχαν υποστεί μη αναστρέψιμη καταστροφή.¹⁷⁶

Περαιτέρω, στην ισχαιμική περιοχή διηθούνται ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία ενισχύουν τη φλεγμονώδη απάντηση μέσω της παραγωγής κυτταροκινών, πρωτεολυτικών ενζύμων και επιπρόσθετων δραστικών μορφών οξυγόνου. Παρόλο που οι μηχανισμοί αυτοί συμμετέχουν στην απομάκρυνση του κατεστραμμένου ιστού και στην έναρξη των διαδικασιών αποκατάστασης, μπορούν ταυτόχρονα να συμβάλουν στη διεύρυνση της ισχαιμικής βλάβης κατά την οξεία φάση του εγκεφαλικού επεισοδίου.¹⁷⁶

5.2.5 Διαταραχή του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού και Κυτταρικός Θάνατος

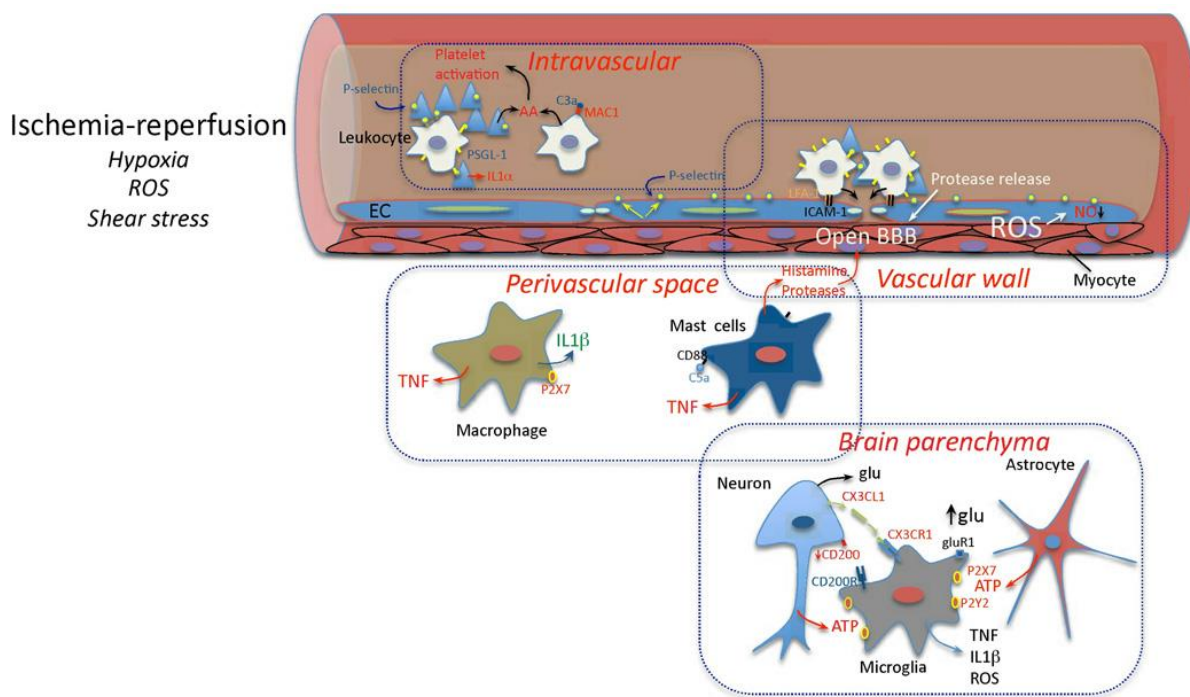
Η εξέλιξη του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονώδους απόκρισης επηρεάζει σημαντικά τη λειτουργική ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood-brain barrier, BBB), μιας εξειδικευμένης δομής που ρυθμίζει την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ της συστηματικής κυκλοφορίας και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός διατηρεί ένα σταθερό μικροπεριβάλλον απαραίτητο για τη φυσιολογική λειτουργία των νευρώνων. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής ισχαιμίας, η συνδυασμένη δράση φλεγμονωδών μεσολαβητών, πρωτεολυτικών ενζύμων και δραστικών μορφών οξυγόνου οδηγεί σε προοδευτική διαταραχή της δομικής και λειτουργικής του ακεραιότητας.^{174, 176}

Αρχικά, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η αυξημένη παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας συμβάλλουν στην αποδόμηση των πρωτεϊνών που συγκροτούν τις στενές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του φραγμού. Ως αποτέλεσμα, αυξάνεται η διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, επιτρέποντας τη διέλευση πρωτεϊνών του πλάσματος, φλεγμονωδών παραγόντων και ανοσοκυττάρων προς τον

εγκεφαλικό ιστό. Η διαδικασία αυτή ενισχύει περαιτέρω τη φλεγμονώδη διεργασία και συμβάλλει στη διεύρυνση της ισχαιμικής βλάβης.¹⁷⁶ Παράλληλα, η απώλεια της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ευνοεί την ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος, το οποίο επιδεινώνει τη νευρωνική δυσλειτουργία μέσω αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης και διαταραχής της τοπικής αιμάτωσης. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ένας επιπλέον μηχανισμός δευτερογενούς βλάβης, ο οποίος μπορεί να επιταχύνει την επέκταση του εμφράγματος και να επιβαρύνει την κλινική έκβαση των ασθενών.¹⁷⁴

Τελικά, η συνδυασμένη δράση της ενεργειακής ανεπάρκειας, της εξιτοτοξικότητας, του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής οδηγεί στην ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικού θανάτου. Στον πυρήνα του εμφράγματος, όπου η ισχαιμία είναι ιδιαίτερα σοβαρή, επικρατεί κυρίως η νέκρωση, η οποία χαρακτηρίζεται από ταχεία απώλεια της κυτταρικής ακεραιότητας και απελευθέρωση ενδοκυττάρων συστατικών στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Αντίθετα, στις περιφερικές περιοχές της πέναμπρας, όπου η ισχαιμική βλάβη είναι λιγότερο έντονη, ενεργοποιούνται συχνότερα μηχανισμοί προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου ή απόπτωσης.¹⁷⁴

Η απόπτωση ενεργοποιείται μέσω πολύπλοκων ενδοκυττάρων μονοπατιών που σχετίζονται με τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες και τη δράση ειδικών πρωτεασών. Η διαδικασία αυτή εξελίσσεται βραδύτερα σε σύγκριση με τη νέκρωση, ωστόσο, συμβάλλει σημαντικά στην προοδευτική απώλεια νευρωνικού ιστού κατά τις ώρες και ημέρες που ακολουθούν το ισχαιμικό επεισόδιο. Η συνύπαρξη νέκρωσης και απόπτωσης αντικατοπτρίζει την πολυπλοκότητα της ισχαιμικής βλάβης και εξηγεί γιατί η εξέλιξη του εγκεφαλικού επεισοδίου συνεχίζεται ακόμη και μετά την αρχική αγγειακή απόφραξη.¹⁷⁴ Όπως φαίνεται στην εικόνα 28, η εγκεφαλική ισχαιμία και η επαναιμάτωση ενεργοποιούν ένα πολύπλοκο δίκτυο αγγειακών, φλεγμονωδών και κυτταρικών μηχανισμών που οδηγούν σε διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ενεργοποίηση της μικρογλοίας και προοδευτική επέκταση της ισχαιμικής βλάβης.



Εικόνα 28: Πρώιμα αγγειακά, περιαγγειακά και παρεγχυματικά γεγονότα που ενεργοποιούνται μετά από εγκεφαλική ισχαιμία και επαναιμάτωση. Η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, η ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων και η διαταραχή της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού συμβάλλουν στην εξέλιξη της ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης.¹⁷⁴

5.3 Καρδιοεμβολικό Εγκεφαλικό και Κολπική Μαρμαρυγή

5.3.1 Παθοφυσιολογία Σχηματισμού Θρόμβου λόγω Κολπικής Μαρμαρυγής

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη καρδιακή αρρυθμία και έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η συσχέτιση αυτή αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη προδιάθεση σχηματισμού ενδοκαρδιακών θρόμβων, οι οποίοι μπορούν να αποσπαστούν και να εμβολίσουν τη συστηματική κυκλοφορία. Ως αποτέλεσμα, η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη αιτία καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα συγκριτικά με άλλους υποτύπους ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{182,185}

Αρχικά, η απώλεια της φυσιολογικής συγχρονισμένης συστολής των κόλπων κατά την κολπική μαρμαρυγή οδηγεί σε σημαντική επιβράδυνση της ενδοκολπικής ροής του αίματος. Η ανεπαρκής κολπική κένωση προκαλεί στάση του αίματος, ιδιαίτερα στο ωτίο του αριστερού κόλπου, το οποίο αποτελεί τη συχνότερη θέση σχηματισμού θρόμβων στους ασθενείς με

κολπική μαρμαρυγή. Η παρατεταμένη στάση του αίματος ευνοεί την ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης και δημιουργεί τις κατάλληλες συνθήκες για την ανάπτυξη θρομβωτικών μαζών εντός της καρδιακής κοιλότητας.^{181,185} Παράλληλα, η θρομβογένεση στην κολπική μαρμαρυγή δεν οφείλεται αποκλειστικά στη διαταραχή της αιματικής ροής. Σύμφωνα με την τριάδα του Virchow, η δημιουργία θρόμβου προκύπτει από τη συνδυασμένη δράση τριών βασικών παραγόντων: της στάσης του αίματος, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της υπερπηκτικότητας. Στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η χρόνια διαταραχή της κολπικής λειτουργίας συνοδεύεται από δομικές και λειτουργικές μεταβολές του ενδοκαρδίου, οι οποίες προάγουν την έκφραση προθρομβωτικών παραγόντων και ενισχύουν την προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.¹⁸⁵

Επιπλέον, η κολπική μαρμαρυγή συνδέεται με ένα σύνθετο υπόβαθρο κολπικής αναδιαμόρφωσης που περιλαμβάνει ίνωση, διάταση των κόλπων, δυσλειτουργία των μυοκυττάρων και διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Οι μεταβολές αυτές συμβάλλουν στη δημιουργία ενός προθρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος, το οποίο ευνοεί τον σχηματισμό και τη διατήρηση των ενδοκαρδιακών θρόμβων. Για τον λόγο αυτό, σύγχρονες θεωρίες υποστηρίζουν ότι η θρομβογένεση στην κολπική μαρμαρυγή αποτελεί αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της αρρυθμίας και της υποκείμενης κολπικής μυοπάθειας, παρά αποκλειστικά συνέπεια της στάσης του αίματος.^{181,182}

5.3.2 Εμβολισμός στην Εγκεφαλική Κυκλοφορία

Η δημιουργία θρόμβου στον αριστερό κόλπο ή, συχνότερα, στο ωτίο του αριστερού κόλπου αποτελεί το πρώτο στάδιο της καρδιοεμβολικής παθογένεσης. Ωστόσο, η κλινική εκδήλωση του εγκεφαλικού επεισοδίου προϋποθέτει την αποκόλληση του θρόμβου και τη μεταφορά του μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Όταν τμήμα ή ολόκληρος ο θρόμβος αποσπαστεί από το τοίχωμα του κόλπου, μετατρέπεται σε έμβολο και εισέρχεται στην αριστερή κοιλία, όπου προωθείται στην αορτή και στο αρτηριακό δίκτυο του οργανισμού. ¹⁸⁵

Στη συνέχεια, το έμβολο μπορεί να μεταναστεύσει προς τις εγκεφαλικές αρτηρίες, όπου ενδέχεται να παγιδευτεί σε αγγείο μικρότερης διαμέτρου. Η απόφραξη της εγκεφαλικής αρτηρίας διακόπτει αιφνίδια την παροχή αίματος στην περιοχή που αρδεύεται από το συγκεκριμένο αγγείο, οδηγώντας στην εγκατάσταση οξείας εγκεφαλικής ισχαιμίας. Αν η αιματική ροή δεν αποκατασταθεί έγκαιρα, ενεργοποιείται η ισχαιμική καταρράκτη που

περιγράφηκε στις προηγούμενες ενότητες, με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη εγκεφαλικού εμφράγματος και νευρωνικού θανάτου.¹⁸²

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα καρδιοεμβολικά έμβολα είναι συχνά μεγαλύτερα σε μέγεθος σε σύγκριση με τα θρομβωτικά έμβολα άλλης αιτιολογίας. Για τον λόγο αυτό, τείνουν να αποφράσσουν μεγάλες εγκεφαλικές αρτηρίες και να προκαλούν εκτεταμένα ισχαιμικά εμφράγματα, με αποτέλεσμα, τα καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια να συνδέονται συχνά με βαρύτερο νευρολογικό έλλειμμα, αυξημένο κίνδυνο αναπηρίας και δυσμενέστερη πρόγνωση σε σύγκριση με άλλους υποτύπους ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{182,178}

Παράλληλα, η σχέση μεταξύ κολπικής μαρμαρυγής και εγκεφαλικού επεισοδίου φαίνεται να είναι πιο σύνθετη από ό,τι θεωρούνταν παλαιότερα. Σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η υποκείμενη κολπική μυοπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από δομικές και λειτουργικές μεταβολές του κολπικού μυοκαρδίου, μπορεί να συμβάλλει τόσο στον σχηματισμό θρόμβων όσο και στον αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων. Στο πλαίσιο αυτό, η κολπική μαρμαρυγή θεωρείται όχι μόνο άμεση αιτία θρομβοεμβολής αλλά και δείκτης μιας ευρύτερης παθολογικής διεργασίας που προδιαθέτει στη δημιουργία καρδιοεμβολικών επεισοδίων.^{182,181}

Κατά συνέπεια, η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η κατανόηση των μηχανισμών που συνδέουν τη θρομβογένεση με τον εγκεφαλικό εμβολισμό δικαιολογεί τη χρήση αντιπηκτικής θεραπείας στους ασθενείς υψηλού κινδύνου και εξηγεί γιατί η πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αποτελεί βασικό στόχο στη διαχείριση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Η σημασία αυτή αντανακλάται και στις σύγχρονες θεραπευτικές στρατηγικές, οι οποίες στοχεύουν τόσο στην πρόληψη της θρομβοεμβολής όσο και στη μείωση της επίπτωσης των καρδιοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

5.4 Βιοδείκτες στη διάγνωση εγκεφαλικού

5.4.1 D-dimer

Το D-dimer αποτελεί προϊόν αποδόμησης του διασταυρούμενου ινώδους και αντανακλά την ενεργοποίηση τόσο της πήξης όσο και της ινωδολύσης. Στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η μέτρησή του παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς μπορεί να παρέχει πληροφορίες για την ύπαρξη ενεργού θρομβωτικής διεργασίας. Αν και δεν αποτελεί ειδικό δείκτη εγκεφαλικής

ισχαιμίας, η αύξησή του έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένους αιτιολογικούς υποτύπους ισχαιμικού εγκεφαλικού, ιδιαίτερα με το καρδιοεμβολικό εγκεφαλικό και με καταστάσεις αυξημένης υπερπηκτικότητας.¹⁸⁸

Αρχικά, η χρησιμότητα του D-dimer στο ισχαιμικό εγκεφαλικό σχετίζεται με την ικανότητά του να αντανakλά τον σχηματισμό και την αποδόμηση θρόμβου. Σε καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια, όπου ο θρόμβος συχνά σχηματίζεται σε συνθήκες στάσης αίματος εντός των καρδιακών κοιλοτήτων, τα επίπεδα του D-dimer τείνουν να είναι υψηλότερα συγκριτικά με άλλους μηχανισμούς εγκεφαλικής ισχαιμίας. Αντίθετα, σε εγκεφαλικά μικρών αγγείων, όπου ο μηχανισμός σχετίζεται περισσότερο με λιποϋαλίνωση και μικροαγγειακή βλάβη, η αύξηση του D-dimer είναι συνήθως μικρότερη.¹⁸⁸

Παράλληλα, αυξημένα επίπεδα D-dimer μπορούν να συμβάλουν στην αναγνώριση ασθενών με πιθανή απόφραξη μεγάλου αγγείου. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό, η συνδυασμένη αξιολόγηση των επιπέδων D-dimer με την κλινική βαρύτητα του εγκεφαλικού, όπως αυτή εκτιμάται με την κλίμακα Εγκεφαλικού Επεισοδίου των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), έχει προταθεί ως χρήσιμο εργαλείο για την καλύτερη αναγνώριση των ασθενών που ενδέχεται να έχουν απόφραξη μεγάλου αγγείου (large vessel occlusion, LVO). Η πληροφορία αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι ασθενείς με απόφραξη μεγάλου αγγείου μπορεί να χρειαστούν άμεση μεταφορά σε εξειδικευμένο κέντρο για πιθανή επαναιμάτωση με μηχανική θρομβεκτομή.¹⁸⁷

Επιπλέον, το D-dimer έχει ιδιαίτερη σημασία σε περιπτώσεις κρυπτογενούς εγκεφαλικού, όπου η αιτιολογία δεν είναι άμεσα εμφανής. Υψηλές τιμές μπορούν να λειτουργήσουν ως ένδειξη πιθανής υποκείμενης καρδιοεμβολικής πηγής, όπως αδιάγνωστη παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, ή άλλων καταστάσεων που συνοδεύονται από υπερπηκτικότητα. Με τον τρόπο αυτό, η μέτρησή του μπορεί να κατευθύνει την περαιτέρω διερεύνηση και να συμβάλει στην καλύτερη αιτιολογική ταξινόμηση του εγκεφαλικού επεισοδίου.¹⁸⁸

Επομένως, το D-dimer δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αυτόνομος διαγνωστικός δείκτης για το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς επηρεάζεται από πολλές παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με ενεργοποίηση της πήξης και της ινωδόλυσης. Ωστόσο, όταν αξιολογείται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, τη νευροαπεικόνιση και άλλους εργαστηριακούς δείκτες, μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τον πιθανό μηχανισμό του εγκεφαλικού, την παρουσία απόφραξης μεγάλου αγγείου και τον κίνδυνο υποκείμενης θρομβοεμβολικής αιτιολογίας.^{188, 187}

5.4.2 GFAP

Η όξινη ινώδης πρωτεΐνη των γλοίων (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) αποτελεί ενδιάμεσο ινίδιο του κυτταροσκελετού των αστροκυττάρων και θεωρείται δείκτης γλοιακής βλάβης. Στο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η βλάβη των αστροκυττάρων και η διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού επιτρέπουν τη διαφυγή της GFAP από τον εγκεφαλικό ιστό προς το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τελικά προς τη συστηματική κυκλοφορία. Για τον λόγο αυτό, τα αυξημένα επίπεδα GFAP στο αίμα έχουν συσχετιστεί με την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης και τη βαρύτητα του ισχαιμικού επεισοδίου.^{191, 193}

Η αύξηση της GFAP αντανακλά την ενεργοποίηση και τη βλάβη των αστροκυττάρων, τα οποία συμμετέχουν στη διατήρηση της ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και στη ρύθμιση του νευρωνικού μικροπεριβάλλοντος. Κατά την εγκεφαλική ισχαιμία, η ενεργειακή ανεπάρκεια, η εξιτοτοξικότητα και η φλεγμονώδης απόκριση οδηγούν σε απελευθέρωση GFAP. Η διαδικασία αυτή συνδέει τον συγκεκριμένο βιοδείκτη με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναλύθηκαν προηγουμένως, ιδιαίτερα με τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και τη νευροφλεγμονή.¹⁹¹

Επιπλέον, η GFAP έχει μελετηθεί ως δείκτης βαρύτητας του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό, υψηλότερα επίπεδα GFAP έχουν συσχετιστεί με υψηλότερες τιμές στην κλίμακα NIHSS, γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερο νευρολογικό έλλειμμα και πιθανώς εκτενέστερη εγκεφαλική βλάβη. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα GFAP είναι υψηλότερα σε ασθενείς με απόφραξη μεγάλου αγγείου σε σύγκριση με ασθενείς με απόφραξη μικρού αγγείου, γεγονός που υποστηρίζει τη δυνητική χρησιμότητά της στην εκτίμηση της βαρύτητας και της έκτασης του εμφράγματος.^{191, 197}

Ωστόσο, η GFAP δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτόνομα ως αποκλειστικός διαγνωστικός δείκτης του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η ερμηνεία της πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, τη νευροαπεικόνιση και άλλους βιοδείκτες.^{193, 197}

5.4.3 S100B και UCH-L1

Εκτός από τη GFAP, σημαντικό ενδιαφέρον έχουν συγκεντρώσει και άλλοι βιοδείκτες που αντανακλούν τη βλάβη του νευρικού ιστού μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μεταξύ αυτών, η πρωτεΐνη S100B και η υδρολάση του C-τελικού άκρου της ουβικιτίνης (Ubiquitin C-

terminal hydrolase L1, UCH-L1) έχουν μελετηθεί εκτενώς ως πιθανοί δείκτες νευρωνικής και γλοιακής βλάβης, καθώς τα επίπεδά τους στο αίμα αυξάνονται μετά από εγκεφαλική ισχαιμία και φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου και τη λειτουργική έκβαση των ασθενών^{192,196}

Η S100B είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται κυρίως από τα αστροκύτταρα και συμμετέχει στη ρύθμιση διαφόρων κυτταρικών λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια της εγκεφαλικής ισχαιμίας, η βλάβη των αστροκυττάρων και η αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού οδηγούν στην απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία. Συνεπώς, αυξημένες συγκεντρώσεις S100B έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερο μέγεθος εμφράγματος, σοβαρότερο νευρολογικό έλλειμμα και δυσμενέστερη κλινική πρόγνωση. Παράλληλα, η πρωτεΐνη αυτή έχει προταθεί ως πιθανός δείκτης παρακολούθησης της εξέλιξης της εγκεφαλικής βλάβης κατά την οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{192, 194}

Αντίστοιχα, η UCH-L1 αποτελεί ενδοκυττάριο ένζυμο που εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες και συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος ουβικιτίνης-πρωτεασώματος, το οποίο είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση και ανακύκλωση πρωτεϊνών. Η νευρωνική βλάβη που προκαλείται από την ισχαιμία οδηγεί στην απελευθέρωση της UCH-L1 στην κυκλοφορία, γεγονός που έχει κινηήσει το ενδιαφέρον για τη χρήση της ως δείκτη νευρωνικού τραυματισμού. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα UCH-L1 συσχετίζονται με μεγαλύτερη βαρύτητα εγκεφαλικού επεισοδίου και ενδέχεται να συμβάλλουν στην πρόβλεψη της λειτουργικής έκβασης των ασθενών.^{195, 196}

Η ταυτόχρονη μέτρηση δεικτών γλοιακής βλάβης, όπως η GFAP και η S100B, μαζί με δείκτες νευρωνικού τραυματισμού, όπως η UCH-L1, μπορεί να αποτυπώσει πληρέστερα τη σύνθετη παθοφυσιολογία του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Για τον λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια η έρευνα επικεντρώνεται περισσότερο σε πολυπαραγοντικά βιοδεικτικά πάνελ παρά σε μεμονωμένους βιοδείκτες.^{197,193}

Με βάση τα παραπάνω, οι S100B και UCH-L1 αποτελούν υποσχόμενους νευροβιοδείκτες για το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς αντανακλούν διαφορετικές πτυχές της εγκεφαλικής βλάβης. Παρότι η κλινική τους εφαρμογή δεν έχει ακόμη καθιερωθεί στην καθημερινή πράξη, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν τη δυνητική τους αξία στη διάγνωση, την πρόγνωση και την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της ισχαιμικής εγκεφαλικής βλάβης.

5.5 Φαρμακολογικές Προσεγγίσεις

5.5.1 Οξεία Αντιμετώπιση: Ενδοφλέβια Θρομβόλυση (Alteplase)

Η έγκαιρη αποκατάσταση της εγκεφαλικής αιμάτωσης αποτελεί τον βασικό θεραπευτικό στόχο κατά την οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Δεδομένου ότι η ισχαιμική πέναμπρα περιλαμβάνει δυνητικά βιώσιμο εγκεφαλικό ιστό, η ταχεία επαναιμάτωση μπορεί να περιορίσει την επέκταση του εμφράγματος και να βελτιώσει σημαντικά τη νευρολογική έκβαση των ασθενών. Στο πλαίσιο αυτό, η ενδοφλέβια θρομβόλυση με alteplase αποτελεί μία από τις σημαντικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις στην οξεία αντιμετώπιση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{205, 199}

Η alteplase είναι ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής του πλασμινογόνου ιστού (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) και δρα προάγοντας τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Η πλασμίνη αποτελεί το κύριο ένζυμο της ινωδολύσης και είναι υπεύθυνη για τη διάσπαση του ινώδους που συγκροτεί τον θρόμβο. Μέσω του μηχανισμού αυτού, η alteplase συμβάλλει στη λύση του αποφρακτικού θρόμβου και στην αποκατάσταση της αιματικής ροής προς την ισχαιμική περιοχή του εγκεφάλου.²⁰⁵

Αρχικά, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον χρόνο χορήγησής της. Όσο νωρίτερα αποκατασταθεί η αιματική ροή, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα διάσωσης του ισχαιμικού ιστού και περιορισμού της νευρωνικής βλάβης. Αντίθετα, η καθυστέρηση της θεραπείας επιτρέπει την προοδευτική μετατροπή της ισχαιμικής πέναμπρας σε μη αναστρέψιμο πυρήνα εμφράγματος, μειώνοντας το δυνητικό όφελος της επαναιμάτωσης. Για τον λόγο αυτό, η θρομβόλυση θεωρείται ιδιαίτερα χρονικά εξαρτώμενη θεραπευτική παρέμβαση και η ταχεία αναγνώριση των ασθενών αποτελεί καθοριστικό παράγοντα επιτυχίας.²⁰⁵

Ταυτόχρονα, η χρήση της alteplase έχει μεταβάλει ουσιαστικά την αντιμετώπιση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς προσφέρει τη δυνατότητα επαναιμάτωσης χωρίς επεμβατική παρέμβαση. Ωστόσο, η θεραπεία δεν στερείται κινδύνων, με σημαντικότερο την εμφάνιση ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Για τον λόγο αυτό, η χορήγησή της προϋποθέτει προσεκτική επιλογή των ασθενών και τήρηση συγκεκριμένων κλινικών και απεικονιστικών κριτηρίων, ώστε να μεγιστοποιείται το θεραπευτικό όφελος και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιπλοκών.²⁰⁶

Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών και η πρόοδος της νευροαπεικόνισης έχουν επιτρέψει την επέκταση των δυνατοτήτων επαναιμάτωσης σε επιλεγμένες κατηγορίες ασθενών. Παράλληλα, η ενδοφλέβια θρομβόλυση εξακολουθεί να αποτελεί θεμελιώδη πυλώνα της οξείας θεραπείας και συχνά λειτουργεί συμπληρωματικά προς τις ενδοαγγειακές τεχνικές επαναιμάτωσης, όπως η μηχανική θρομβεκτομή. Ως εκ τούτου, η alteplase παραμένει βασικό εργαλείο στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{191, 198}

5.5.2 Μακροχρόνια Πρόληψη: DOACs έναντι Warfarin

Μετά την οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, η πρόληψη των υποτροπών αποτελεί βασικό στόχο της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η ανάγκη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, καθώς η παρουσία της αρρυθμίας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σχηματισμού ενδοκαρδιακών θρόμβων και επακόλουθων καρδιοεμβολικών επεισοδίων. Για τον λόγο αυτό, η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή αποτελεί θεμελιώδη στρατηγική δευτερογενούς πρόληψης του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε αυτή την κατηγορία ασθενών.²⁰⁷

Για πολλές δεκαετίες, η βαρφαρίνη αποτελούσε την κύρια θεραπευτική επιλογή για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών της κολπικής μαρμαρυγής. Η δράση της βασίζεται στην αναστολή της σύνθεσης των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ παραγόντων πήξης, μειώνοντας έτσι την ικανότητα σχηματισμού θρόμβων. Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά της, η χρήση της συνοδεύεται από ορισμένους περιορισμούς, όπως η ανάγκη τακτικής εργαστηριακής παρακολούθησης, οι αλληλεπιδράσεις με φάρμακα και τρόφιμα, καθώς και η δυσκολία διατήρησης σταθερού θεραπευτικού αποτελέσματος.²⁰³

Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη των άμεσων από του στόματος αντιπηκτικών (Direct Oral Anticoagulants, DOACs) έχει μεταβάλει σημαντικά τη δευτερογενή πρόληψη του καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα φάρμακα αυτά ασκούν τη δράση τους μέσω άμεσης αναστολής συγκεκριμένων παραγόντων του καταρράκτη της πήξης, προσφέροντας προβλέψιμο αντιπηκτικό αποτέλεσμα χωρίς την ανάγκη συστηματικής εργαστηριακής παρακολούθησης. Ως εκ τούτου, έχουν βελτιώσει σημαντικά την ευχρηστία και τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία.²⁰³

Παράλληλα, τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι τα DOACs παρέχουν αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη με εκείνη της βαρφαρίνης ως προς την πρόληψη υποτροπιάζοντων ισχαιμικών

εγκεφαλικών επεισοδίων και συστηματικών εμβολών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η χρήση τους έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές της αντιπηκτικής θεραπείας. Το χαρακτηριστικό αυτό έχει συμβάλει καθοριστικά στην ευρεία υιοθέτησή τους στη σύγχρονη κλινική πρακτική.²⁰³

6. Μελλοντικές προοπτικές και Συμπεράσματα

6.1 Σύγχρονες Τάσεις και Μελλοντικές Κατευθύνσεις στην Καρδιαγγειακή Ιατρική

6.1.1 Εξατομικευμένη Ιατρική και Μοριακή Στόχευση

Η συνεχής πρόοδος της μοριακής βιολογίας και των τεχνολογιών υψηλής απόδοσης έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη της εξατομικευμένης ιατρικής (precision medicine), μιας προσέγγισης που στοχεύει στην παροχή της κατάλληλης θεραπείας στον κατάλληλο ασθενή και στον κατάλληλο χρόνο. Σε αντίθεση με τη συμβατική προσέγγιση, η οποία βασίζεται κυρίως σε δεδομένα που προέρχονται από μεγάλους πληθυσμούς ασθενών, η εξατομικευμένη ιατρική λαμβάνει υπόψη τα ιδιαίτερα γενετικά, μοριακά, περιβαλλοντικά και κλινικά χαρακτηριστικά κάθε ατόμου, επιτρέποντας ακριβέστερη πρόβλεψη κινδύνου, έγκαιρη διάγνωση και στοχευμένη θεραπευτική παρέμβαση. Η εφαρμογή αυτής της φιλοσοφίας αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία στην καρδιολογία, δεδομένης της ετερογένειας που χαρακτηρίζει τα καρδιαγγειακά νοσήματα και της διαφορετικής ανταπόκρισης των ασθενών στις διαθέσιμες θεραπευτικές στρατηγικές.^{213, 212, 208}

Επιπλέον, η ενσωμάτωση δεδομένων που προέρχονται από τις τεχνολογίες «omics», όπως η γονιδιωματική, η μεταγραφωμική, η πρωτεωμική και η μεταβολομική, σε συνδυασμό με τις σύγχρονες μεθόδους ανάλυσης μεγάλων δεδομένων και τεχνητής νοημοσύνης, δημιουργεί νέες δυνατότητες για βαθύτερη φαινοτυπική χαρακτηρισμό των ασθενών και για την ανάπτυξη περισσότερο εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Με τον τρόπο αυτό, η καρδιαγγειακή ιατρική μεταβαίνει σταδιακά από το παραδοσιακό μοντέλο της ομοιόμορφης αντιμετώπισης προς ένα μοντέλο ακριβείας, στο οποίο η πρόληψη, η διάγνωση και η θεραπεία προσαρμόζονται στο ιδιαίτερο βιολογικό προφίλ κάθε ασθενούς.^{208, 209, 212}

6.1.2 Αναδυόμενοι Βιοδείκτες και Νέες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

Η πρόοδος της μοριακής βιολογίας και των τεχνολογιών «omics» έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών και μοριακών στόχων, οι οποίοι αναμένεται να συμβάλουν στη βελτίωση της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της εξατομικεύσεως της θεραπείας των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Εκτός από τους καθιερωμένους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται ήδη στην κλινική πράξη, αυξανόμενο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα μη κωδικοποιούμενα RNA,

οι επιγενετικές μεταβολές και οι πολύπλοκες μοριακές υπογραφές που προκύπτουν από τη συνδυασμένη ανάλυση γονιδιωματικών δεδομένων. Οι εξελίξεις αυτές δημιουργούν τις προϋποθέσεις για ακριβέστερη διαστρωμάτωση κινδύνου και για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών προσαρμοσμένων στις ανάγκες κάθε ασθενούς.^{208, 215}

Παράλληλα, οι θεραπείες που βασίζονται σε RNA αποτελούν μία από τις πλέον υποσχόμενες κατευθύνσεις της σύγχρονης καρδιαγγειακής ιατρικής. Αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια (antisense oligonucleotides), μικρά παρεμβαλλόμενα RNA (siRNA), καθώς και θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν τα microRNAs και τα μακρά μη κωδικοποιούμενα RNA έχουν ήδη αναδειχθεί ως πιθανοί μηχανισμοί ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης σε παθολογικές καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η καρδιακή ανεπάρκεια και η καρδιακή ίνωση. Ωστόσο, αρκετές από αυτές τις τεχνολογίες βρίσκονται ακόμη σε στάδιο προκλινικής ή πρώιμης κλινικής αξιολόγησης, τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι RNA-βασιζόμενες θεραπείες δύνανται να αποτελέσουν σημαντικό τμήμα της μελλοντικής στοχευμένης αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.^{210, 214}

Εντούτοις, η ευρεία κλινική εφαρμογή των νέων αυτών θεραπευτικών προσεγγίσεων εξακολουθεί να συνοδεύεται από σημαντικές προκλήσεις, όπως η αποτελεσματική μεταφορά των μορίων στους ιστούς-στόχους, η αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών και η εξασφάλιση μακροχρόνιας ασφάλειας. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία μεταφοράς RNA και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα πειραματικών μελετών υποδηλώνουν ότι οι γονιδιακές και RNA-βασιζόμενες θεραπείες ενδέχεται στο μέλλον να προσφέρουν νέες δυνατότητες για την πρόληψη και την αποκατάσταση της καρδιαγγειακής βλάβης.^{214, 215, 211}

6.2 Συμπεράσματα

6.2.1 Ο Κεντρικός Ρόλος της Παθοβιοχημείας στα Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Η παρούσα διπλωματική εργασία ανέδειξε ότι, τα καρδιαγγειακά νοσήματα παρουσιάζουν κλινικές και παθοφυσιολογικές διαφορές μεταξύ τους, ωστόσο, μοιράζονται κοινούς μοριακούς και παθοβιοχημικούς μηχανισμούς. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες, η χρόνια φλεγμονή, οι διαταραχές της κυτταρικής ενεργειακής ομοιόστασης και η νευροορμονική ενεργοποίηση αποτελούν βασικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην έναρξη

και εξέλιξη της καρδιαγγειακής βλάβης. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών έχει επιτρέψει την πληρέστερη ερμηνεία της παθολογίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων και έχει αναδείξει νέους θεραπευτικούς στόχους.

Επίσης, είναι πλέον κατανοητό ότι τα επιμέρους καρδιαγγειακά νοσήματα δεν αποτελούν απομονωμένες οντότητες, αλλά τμήματα ενός συνεχούς παθοβιολογικού φάσματος, στο οποίο η παρουσία κοινών παραγόντων κινδύνου και αλληλοεπικαλυπτόμενων μοριακών μηχανισμών οδηγεί συχνά στη διαδοχική εμφάνιση πολλαπλών κλινικών εκδηλώσεων. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των υποκείμενων παθοβιοχημικών διαταραχών αποκτά καθοριστική σημασία για την πρόληψη της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου.

6.2.2 Η Συμβολή των Βιοδεικτών και των Στοχευμένων Θεραπειών στη Βελτίωση της Πρόγνωσης

Παράλληλα, η συνεχής πρόοδος στον τομέα των βιοδεικτών έχει βελτιώσει σημαντικά τη δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης, εκτίμησης κινδύνου και παρακολούθησης της πορείας των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αξιοποίηση βιοχημικών, φλεγμονωδών και μοριακών δεικτών έχει συμβάλει στην ακριβέστερη κλινική αξιολόγηση των ασθενών και στην εφαρμογή περισσότερο εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Ταυτόχρονα, η βαθύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της νόσου οδήγησε στην ανάπτυξη στοχευμένων φαρμακολογικών προσεγγίσεων, οι οποίες έχουν μεταβάλει ουσιαστικά τη φυσική πορεία πολλών καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αναστολή συγκεκριμένων παθολογικών μονοπατιών, η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και η εφαρμογή σύγχρονων θεραπευτικών στρατηγικών έχουν συμβάλει σημαντικά στη μείωση της θνητότητας, των επιπλοκών και των επαναλαμβανόμενων νοσηλειών, βελτιώνοντας παράλληλα την ποιότητα ζωής των ασθενών.

6.2.3 Ολοκληρωμένη Προσέγγιση για την Αντιμετώπιση των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων

Συμπερασματικά, η παρούσα εργασία υπογραμμίζει ότι η αποτελεσματική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων προϋποθέτει τη συνδυασμένη αξιοποίηση της παθοβιοχημικής γνώσης, των σύγχρονων βιοδεικτών και των στοχευμένων φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Η μετάβαση από τη μοριακή κατανόηση των μηχανισμών της νόσου στην κλινική εφαρμογή αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη περισσότερο εξατομικευμένων και

αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών. Καθώς η καρδιαγγειακή ιατρική εισέρχεται σταδιακά στην εποχή της ιατρικής ακριβείας, η ενσωμάτωση των νέων μοριακών τεχνολογιών, των προηγμένων διαγνωστικών εργαλείων και των καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων αναμένεται να συμβάλει περαιτέρω στη βελτίωση της πρόγνωσης, της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα.

7. Βιβλιογραφία

1. Avazmohammadi, Reza, et al. “A Contemporary Look at Biomechanical Models of Myocardium.” *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 21, no. 1, 4 June 2019, pp. 417–442
2. Walker, C. Allyson, and Francis G. Spinale. “The Structure and Function of the Cardiac Myocyte: A Review of Fundamental Concepts.” *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 118, no. 2, Aug. 1999, pp. 375–382,
3. Weber, K. T., et al. “Collagen Network of the Myocardium: Function, Structural Remodeling and Regulatory Mechanisms.” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 26, no. 3, 1 Mar. 1994, pp. 279–292
4. Kanter, H L, et al. “Structural and Molecular Determinants of Intercellular Coupling in Cardiac Myocytes.” *Microscopy Research and Technique*, vol. 31, no. 5, Jan. 1995, pp. 357–63
5. Wagenseil, Jessica E., and Robert P. Mecham. “Vascular Extracellular Matrix and Arterial Mechanics.” *Physiological Reviews*, vol. 89, no. 3, July 2009, pp. 957–989,
6. Owens, Gary K., et al. “Molecular Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation in Development and Disease.” *Physiological Reviews*, vol. 84, no. 3, July 2004, pp. 767–801
7. Gimbrone, Michael A., and Guillermo García-Cardena. “Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis.” *Circulation Research*, vol. 118, no. 4, 19 Feb. 2016, pp. 620–636
8. Aird, William C. “Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium.” *Circulation Research*, vol. 100, no. 2, 2 Feb. 2007, pp. 158–173,
9. Williams, Anna E, et al. “Impact of Endothelial Diversity and Dysfunction on Cardiovascular Disease.” *Comprehensive Physiology*, vol. 15, no. 6, 2 Nov. 2025, pp. e70064–e70064
10. Pollock, Joshua D, and Amgad N Makaryus. “Physiology, Cardiac Cycle.” *National Library of Medicine*, 2022

11. Barros, Vanessa Novaes. “The Heart Cycle: Review.” *Women’s Health*, vol. 8, no. 1, 2019, pp. 66–69
12. Delicce, Anthony V, and Amgad N Makaryus. “Physiology, Frank Starling Law.” *Nih.gov*, StatPearls Publishing, 30 Jan. 2023
13. Bartos, Daniel C., et al. “Ion Channels in the Heart.” *Comprehensive Physiology*, vol. 5, no. 3, 1 July 2015, pp. 1423–1464
14. Bairwa, Suresh C, et al. “The Role of AMPK in Cardiomyocyte Health and Survival.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1862, no. 12, 1 Dec. 2016, pp. 2199–2210
15. S Pasqualini , Francesco, et al. “Mechanotransduction and Metabolism in Cardiomyocyte Microdomains.” *Nih.gov*, 2 Dec. 2016
16. Correia, Magda, et al. “Metabolic Determinants in Cardiomyocyte Function and Heart Regenerative Strategies.” *Metabolites*, vol. 12, no. 6, 31 May 2022, p. 500,
17. World Health Organization. “Cardiovascular Diseases (CVDs).” *World Health Organization* , 31 July 2025
18. “Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023.” *JACC*, Sept. 2025,
19. Liu, Longjian. “Introduction.” *Heart Failure: Epidemiology and Research Methods*, 2018, pp. 1–12
20. S. Manisha, et al. “Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review of Epidemiology, Risk Factors, and Advances in Management.” *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, vol. 21, no. 2, 28 Feb. 2025, pp. 495–500,
21. Verbrugge, Frederik H., et al. “Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure.” *Circulation*, vol. 142, no. 10, 8 Sept. 2020, pp. 998–1012,
22. Martinez Rodriguez, Ricardo , et al. “From Risk Factors to Systemic Disease: An Integrated Cardiovascular–Vascular Approach for Early Detection and Risk Management.” *Ieccmexicojournal.com*, 31 Mar. 2026
23. Green, Veronica. “The Domino Effect: Obesity, Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease.” *British Journal of Community Nursing*, vol. 10, no. 8, Aug. 2005, pp. 358–361,

24. Deng, Yueting, et al. “Identification of Biomarkers for Essential Hypertension Based on Metabolomics.” *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 31, no. 2, Feb. 2021, pp. 382–395,
25. Guarner-Lans, Verónica, et al. “Early Programming of Adult Systemic Essential Hypertension.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 4, 11 Feb. 2020, p. 1203,
26. Delles, Christian. “Maternally Inherited Essential Hypertension: Adding Further Complexity to an Already Complex Condition.” *American Journal of Hypertension*, vol. 35, no. 1, 24 Aug. 2021, pp. 16–18,
27. Moiz, Areesha, et al. “Outpatient Management of Essential Hypertension: A Review Based on the Latest Clinical Guidelines.” *Annals of Medicine*, vol. 56, no. 1, 1 Dec. 2024, p. 2338242, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38604225/,
28. Abdel Ghafar, Muhammad Tarek. “An Overview of the Classical and Tissue-Derived Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Genetic Polymorphisms in Essential Hypertension.” *Steroids*, vol. 163, no. 108701, Nov. 2020, p. 108701,
29. Vallée, Alexandre, et al. “Hypertension Artérielle Permanente Essentielle : Définitions et Revue Hémodynamique, Clinique et Thérapeutique.” *La Presse Médicale*, vol. 48, no. 1, Jan. 2019, pp. 19–28,
30. Ferdinand, Keith C., and Samar A. Nasser. “Management of Essential Hypertension.” *Cardiology Clinics*, vol. 35, no. 2, May 2017, pp. 231–246,
31. Saxena, Tarun, et al. “Pathophysiology of Essential Hypertension: An Update.” *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 16, no. 12, 1 Dec. 2018, pp. 879–887,
32. Grassi, Guido. “The Sympathetic Nervous System in Hypertension: Roadmap Update of a Long Journey.” *American Journal of Hypertension*, vol. 34, no. 12, 6 Aug. 2021,
33. Grassi, Guido. “Counteracting the Sympathetic Nervous System in Essential Hypertension.” *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 13, no. 5, Sept. 2004, pp. 513–519,
34. Humphrey, Jay D. “Mechanisms of Vascular Remodeling in Hypertension.” *American Journal of Hypertension*, vol. 34, no. 5, 27 Nov. 2020, pp. 432–441,

35. Yao, Guoqing, et al. “FBLN7 Mediates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Switching and Vascular Remodeling in Hypertension.” *Theranostics*, vol. 14, no. 19, 4 Nov. 2024, pp. 7569–7588,
36. Adua, Eric. “Decoding the Mechanism of Hypertension through Multiomics Profiling.” *Journal of Human Hypertension*, vol. 37, 3 Nov. 2022, pp. 1–12,
37. McCammon, Jasmine M., et al. Use of Machine Learning to Predict Hypertension-Related Complication Outcomes of Varying Severity. 3 Nov. 2020,
38. Malakar, Arup Kr., et al. “A Review on Coronary Artery Disease, Its Risk Factors, and Therapeutics.” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no. 10, 20 Feb. 2019, pp. 16812–16823.
39. Duggan, John P., et al. “Epidemiology of Coronary Artery Disease.” *Surgical Clinics of North America*, vol. 102, no. 3, June 2022, pp. 499–516.
40. Sulava, Eric Francis, and Jeffery Chad Johnson. “Management of Coronary Artery Disease.” *Surgical Clinics of North America*, vol. 102, no. 3, June 2022, pp. 449–464.
41. Taqueti, Viviany R., and Marcelo F. Di Carli. “Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-The-Art Review.” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, no. 21, 27 Nov. 2018, pp. 2625–2641.
42. Sirajuddin, Arlene, et al. “Ischemic Heart Disease: Noninvasive Imaging Techniques and Findings.” *RadioGraphics*, vol. 41, no. 4, 21 May 2021, p. 200125.
43. Smitha Narayana Gowda, et al. “Spectrum of Ischemic Heart Disease throughout a Woman’s Life Cycle.” *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, vol. 20, no. 2, 1 Jan. 2024, pp. 81–93.
44. Medina-Leyte, Diana Jhoseline, et al. “Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 8, 8 Apr. 2021, p. 3850.
45. Matsuzawa, Yasushi, and Amir Lerman. “Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease.” *Coronary Artery Disease*, vol. 25, no. 8, Dec. 2014, pp. 713–724.

46. Shaw, Jeffrey, and Todd Anderson. "Coronary Endothelial Dysfunction in Non-Obstructive Coronary Artery Disease: Risk, Pathogenesis, Diagnosis and Therapy." *Vascular Medicine*, vol. 21, no. 2, 15 Dec. 2015, pp. 146–155.
47. Młynarska, Ewelina, et al. "Endothelial Dysfunction as the Common Pathway Linking Obesity, Hypertension and Atherosclerosis." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 26, no. 20, 16 Oct. 2025, p. 10096.
48. Veerasamy, Murugapathy, et al. "Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease." *Cardiology in Review*, vol. 23, no. 3, 2015, pp. 119–129.
49. Batty, Matthew, et al. "The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis." *Cells*, vol. 11, no. 23, 30 Nov. 2022, p. 3843.
50. Maxwell, S R. "Coronary Artery Disease--Free Radical Damage, Antioxidant Protection and the Role of Homocysteine." *Basic Research in Cardiology*, vol. 95 Suppl 1, 2000, pp. I65-71.
51. Sowmya Varadhan, et al. "Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Coronary Artery Disease Patients." *PubMed*, vol. 77, no. 2, 1 Apr. 2022, pp. 853–859.
52. Yu, Xiao-Hua, et al. "Foam Cells in Atherosclerosis." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, vol. 424, 2013, pp. 245–52.
53. Chistiakov, Dimitry A., et al. "Mechanisms of Foam Cell Formation in Atherosclerosis." *Journal of Molecular Medicine*, vol. 95, no. 11, 7 Aug. 2017, pp. 1153–1165.
54. Gutierrez, Paulo Sampaio. "Células Espumosas Na Aterosclerose." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 119, 21 Oct. 2022, pp. 542–543.
55. Finney, Alexandra C., et al. "Integrin Signaling in Atherosclerosis." *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 74, no. 12, 28 Feb. 2017, pp. 2263–2282.
56. Patel, Anoop K., et al. "A Review on Atherosclerotic Biology, Wall Stiffness, Physics of Elasticity, and Its Ultrasound-Based Measurement." *Current Atherosclerosis Reports*, vol. 18, no. 12, 9 Nov. 2016.
57. Dawson, Luke P., et al. "Coronary Atherosclerotic Plaque Regression." *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 79, no. 1, Jan. 2022, pp. 66–82.

58. Bentea, Georgiana Pintea, et al. "Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary Artery Disease in the Setting of Atrial Fibrillation." *Journal of the American Heart Association*, vol. 13, no. 23, 22 Nov. 2024.
59. Ma, Yuejiao, et al. "Coronary Artery Stenosis Associated with Right Ventricular Dysfunction in Acute Pulmonary Embolism: A Case-Control Study." *Chinese Medical Journal*, 21 July 2025.
60. Danilov, Viacheslav V., et al. "Real-Time Coronary Artery Stenosis Detection Based on Modern Neural Networks." *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, 7 Apr. 2021.
61. Jacobshagen, C, and L S Maier. "Pathophysiology of Chronic Myocardial Ischemia." *Herz*, vol. 38, no. 4, June 2013, pp. 329–33.
62. Tousoulis, Dimitris, et al. "Pathophysiology of Atherosclerosis: The Role of Inflammation." *Current Pharmaceutical Design*, vol. 17, no. 37, 1 Dec. 2011, pp. 4089–4110.
63. Li, Dan L., and Marvin W. Kronenberg. "Myocardial Perfusion and Viability Imaging in Coronary Artery Disease: Clinical Value in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Guidance." *The American Journal of Medicine*, vol. 134, no. 8, Aug. 2021, pp. 968–975.
64. Alpert, Joseph S. "The Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction." *Cardiology*, vol. 76, no. 2, 1989, pp. 85–95.
65. Pagliaro, Beniamino R., et al. "Myocardial Ischemia and Coronary Disease in Heart Failure." *Heart Failure Reviews*, vol. 25, no. 1, 22 July 2019, pp. 53–65.
66. Ambrose, John A. "Myocardial Ischemia and Infarction." *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 11, June 2006, pp. D13–D17.
67. Ding, Xiaoqing, et al. "SIRT1 Is a Regulator of Autophagy: Implications for the Progression and Treatment of Myocardial Ischemia-Reperfusion." *Pharmacological Research*, vol. 199, 10 Oct. 2023, pp. 106957–106957.
68. Stillman, Arthur E, et al. Imaging the Myocardial Ischemic Cascade. Vol. 34, no. 8, 19 Mar. 2018, pp. 1249–1263.
69. Olson, H G, and W S Aronow. "Medical Management of Stable Angina and Unstable Angina in the Elderly with Coronary Artery Disease." *Clinics in Geriatric Medicine*, vol. 12, no. 1, Feb. 1996, pp. 121–40.

70. Huang, Wilbert, et al. “Effects of Remote Ischaemic Conditioning in Stable and Unstable Angina Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Heart Lung and Circulation*, vol. 33, no. 4, 19 Mar. 2024, pp. 406–419.
71. Fox, K M, et al. “Unstable and Stable Angina.” *European Heart Journal*, vol. 14 Suppl F, Oct. 1993, pp. 15–7.
72. Maseri, A, et al. “Mixed Angina Pectoris.” *The American Journal of Cardiology*, vol. 56, no. 9, 1985, pp. 30E33E.
73. Goedemans, Laurien, et al. “COPD and Acute Myocardial Infarction.” *European Respiratory Review*, vol. 29, no. 156, 30 June 2020.
74. Ramachandra, Chrishan J.A., et al. “Mitochondria in Acute Myocardial Infarction and Cardioprotection.” *EBioMedicine*, vol. 57, July 2020, p. 102884.
75. Badimon, L., and G. Vilahur. “Thrombosis Formation on Atherosclerotic Lesions and Plaque Rupture.” *Journal of Internal Medicine*, vol. 276, no. 6, 25 Sept. 2014, pp. 618–632.
76. Bentzon, Jacob Fog, et al. “Mechanisms of Plaque Formation and Rupture.” *Circulation Research*, vol. 114, no. 12, 6 June 2014, pp. 1852–1866.
77. André Uitterdijk, et al. “VEGF165AMicrosphere Therapy for Myocardial Infarction Suppresses Acute Cytokine Release and Increases Microvascular Density but Does Not Improve Cardiac Function.” *AJP Heart and Circulatory Physiology*, vol. 309, no. 3, 30 May 2015, pp. H396–H406.
78. Vargas, Ian, et al. “The Role of Thrombosis and Vessel Injury in Acute Myocardial Infarction: Current Standard of Care and Therapeutic Options.” *Cardiology and Cardiovascular Medicine*, vol. 05, no. 05, 1 Jan. 2021.
79. Yildiz, Mehmet, et al. “STEMI Care 2021: Addressing the Knowledge Gaps.” *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, vol. 11, Aug. 2021, p. 100044.
80. Chen, Chen, et al. “Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes and Myocardial Ischemia: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Strategies.” *Journal of Translational Medicine*, vol. 23, no. 1, 6 Mar. 2025.

81. Marcos-Garcés, Víctor, et al. “Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction—Pathophysiology, Diagnostic Approach and Management during Cardiac Rehabilitation.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 26, no. 22, 12 Nov. 2025, p. 10964.
82. Leancă, Sabina Andreea, et al. “Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment.” *Life*, vol. 12, no. 8, 24 July 2022, p. 1111.
83. Yong, Jiahui, et al. “Post-Myocardial Infarction Cardiac Remodeling: Multidimensional Mechanisms and Clinical Prospects of Stem Cell Therapy.” *Stem Cell Reviews and Reports*, 5 May 2025.
84. Chen, Kai-Jie, et al. “GSTM1 Suppresses Cardiac Fibrosis Post-Myocardial Infarction through Inhibiting Lipid Peroxidation and Ferroptosis.” *Military Medical Research*, vol. 12, no. 1, 2025, p. 26.
85. Huang, Chun-Kai, et al. “Lgr4 Governs a Pro-Inflammatory Program in Macrophages to Antagonize Post-Infarction Cardiac Repair.” *Circulation Research*, vol. 127, no. 8, 30 June 2020, pp. 953–973.
86. Nagendra Yaluri, et al. “Cardiac Biomarkers and Their Role in Identifying Increased Risk of Cardiovascular Complications in COVID-19 Patients.” *Diagnostics*, vol. 13, no. 15, 27 July 2023, pp. 2508–2508.
87. Tonkin, Andrew M, et al. “Biomarkers in Stable Coronary Heart Disease, Their Modulation and Cardiovascular Risk: The LIPID Biomarker Study.” *International Journal of Cardiology*, vol. 201, Autumn 2015, pp. 499–507.
88. Huang, Xuelan, et al. “Advances in Research on Biomarkers Associated with Acute Myocardial Infarction: A Review.” *Medicine*, vol. 103, no. 15, 12 Apr. 2024, pp. e37793–e37793.
89. Xie, Yun, et al. “Identification of Potential Biomarkers and Immune Cell Infiltration in Acute Myocardial Infarction (AMI) Using Bioinformatics Strategy.” *Bioengineered*, vol. 12, no. 1, Dec. 2021, pp. 2890–2905.
90. Chen, Yuqi, et al. “Diagnostic and Prognostic Value of Biomarkers in Acute Myocardial Infarction.” *Postgraduate Medical Journal*, vol. 95, no. 1122, 1 Apr. 2019, pp. 210–216.
91. Park, Kyung Chan, et al. “Cardiac Troponins: From Myocardial Infarction to Chronic Disease.” *Cardiovascular Research*, vol. 113, no. 14, 1 Dec. 2017, pp. 1708–1718.

92. Fan, Hao, et al. “Early Diagnostic Biomarkers for Acute Myocardial Infarction Unveiled by Metabolomics, Mendelian Randomization, and Machine Learning.” *Molecular Biomedicine*, vol. 7, no. 1, 13 Jan. 2026.
93. Garg, Pankaj, et al. “Cardiac Biomarkers of Acute Coronary Syndrome: From History to High-Sensitivity Cardiac Troponin.” *Internal and Emergency Medicine*, vol. 12, no. 2, 11 Feb. 2017, pp. 147–155.
94. Bellolio, Fernanda, et al. “Evaluating Patients with Chest Pain in the Emergency Department.” *BMJ*, vol. 388, no. 136, 28 Mar. 2025.
95. Hempel, Tyler Thomas, and Amy Wyatt. “High Sensitivity Troponins.” *Emergency Medicine Clinics of North America*, Oct. 2022.
96. Sandoval, Yader, et al. “High-Sensitivity Cardiac Troponin and the 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guidelines for the Evaluation and Diagnosis of Acute Chest Pain.” *Circulation*, vol. 146, no. 7, 16 Aug. 2022, pp. 569–581.
97. Thygesen, Kristian, et al. “Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018).” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, no. 18, Oct. 2018, pp. 2231–2264.
98. Sayed Masri, Syarifah Noor Nazihah, et al. “Cardiac Troponin as a Prognostic Indicator for Major Adverse Cardiac Events in Non-Cardiac Surgery: A Narrative Review.” *Diagnostics*, vol. 15, no. 9, 22 Apr. 2025, p. 1061.
99. “Cardiac Troponin - an Overview | ScienceDirect Topics.” www.sciencedirect.com, www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/cardiac-troponin.
100. Li, Zhongxin, et al. “High-Sensitivity Cardiac Troponin I in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: A Study in Patients with Renal Insufficiency.” *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, vol. 59, 4 Oct. 2025, p. 100631.
101. Lattuca, Benoit, et al. “Copeptin as a Prognostic Biomarker in Acute Myocardial Infarction.” *International Journal of Cardiology*, vol. 274, Jan. 2019, pp. 337–341.
102. Cui, Cancan, et al. “Joint Association of TyG Index and High Sensitivity C-Reactive Protein with Cardiovascular Disease: A National Cohort Study.” *Cardiovascular Diabetology*, vol. 23, no. 1, 7 May 2024.

103. Bassuk, Shari S., et al. “High-Sensitivity C-Reactive Protein: Clinical Importance.” *Current Problems in Cardiology*, vol. 29, no. 8, 1 Aug. 2004, pp. 439–493.
104. Zhang, Kaiyue, et al. “Single Intramuscular Injection of Self-Amplifying RNA of Nppa to Treat Myocardial Infarction.” *Science*, vol. 391, no. 6789, 5 Mar. 2026.
105. Zaman, Sarah, et al. “The Lancet Commission on Rethinking Coronary Artery Disease: Moving from Ischaemia to Atheroma.” *The Lancet*, Mar. 2025.
106. Boden, William E, and Vipul Gupta. “Reperfusion Strategies in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.” *Current Opinion in Cardiology*, vol. 23, no. 6, Nov. 2008, pp. 613–619.
107. Richard, V, et al. “Myocardial and Coronary Endothelial Protective Effects of Acetylcholine after Myocardial Ischaemia and Reperfusion in Rats: Role of Nitric Oxide.” *British Journal of Pharmacology*, vol. 115, no. 8, Aug. 1995, pp. 1532–8.
108. Bergmark, Brian A., et al. “Acute Coronary Syndromes.” *The Lancet*, vol. 399, no. 10332, 2022, pp. 1347–1358.
109. Lee, Yong-Joon, et al. “De-Escalating Dual Antiplatelet Therapy to Ticagrelor Monotherapy in Acute Coronary Syndrome.” *Annals of Internal Medicine*, 17 Feb. 2025..
110. Fujisaki, Tomohiro, et al. “Potent P2Y₁₂ Inhibitors versus Clopidogrel in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis.” *American Heart Journal*, vol. 237, July 2021, pp. 34–44.
111. Rao, Sunil V., et al. “2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients with Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.” *Circulation*, vol. 151, no. 13, 27 Feb. 2025, pp. e771–e862.
112. Roffi, Marco, et al. “2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation.” *European Heart Journal*, vol. 37, no. 3, 29 Aug. 2015, pp. 267–315.
113. Levy, Jerrold H, et al. “Reversal of Direct Oral Anticoagulants: Guidance from the SSC of the ISTH: R1.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1 July 2024.

114. Babes, Elena Emilia, et al. "Acute Coronary Syndromes in Diabetic Patients, Outcome, Revascularization, and Antithrombotic Therapy." *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 148, Apr. 2022, p. 112772.
115. Byrne, Robert A, et al. "2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes." *European Heart Journal*, vol. 44, no. 38, 25 Aug. 2023,.
116. Peck, Kah Yong, et al. "Role of Beta Blockers Following Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome." *Heart*, vol. 107, no. 9, 4 Sept. 2020, pp. 728–733.
117. Ridker, Paul M, et al. "Residual Inflammatory Risk Associated with Interleukin-18 and Interleukin-6 after Successful Interleukin-1 β Inhibition with Canakinumab: Further Rationale for the Development of Targeted Anti-Cytokine Therapies for the Treatment of Atherothrombosis." *European Heart Journal*, vol. 41, no. 23, 1 Sept. 2019, pp. 2153–2163.
118. Mosterd, Arend, and Arno W Hoes. "Clinical Epidemiology of Heart Failure." *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 93, no. 9, 2007, pp. 1137–46.
119. Rogers, Chad, and Nathania Bush. "Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management." *The Nursing Clinics of North America*, vol. 50, no. 4, 2015, pp. 787–99.
120. Kurmani, Sameer, and Iain Squire. "Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology." *Current Heart Failure Reports*, vol. 14, no. 5, 7 Aug. 2017, pp. 385–392.
121. Snipelisky, David, et al. "The Many Faces of Heart Failure." *Cardiac Electrophysiology Clinics*, vol. 11, no. 1, Mar. 2019, pp. 11–20.
122. Baman, Jayson R., and Faraz S. Ahmad. "Heart Failure." *Journal of the American Medical Association*, vol. 324, no. 10, 8 Sept. 2020, p. 1015.
123. Di Palo, Katherine E., and Nicholas J. Barone. "Hypertension and Heart Failure." *Heart Failure Clinics*, vol. 16, no. 1, Jan. 2020, pp. 99–106.
124. Dharmarajan, Kumar, and Michael W. Rich. "Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults." *Heart Failure Clinics*, vol. 13, no. 3, July 2017, pp. 417–426.
125. Jasinska-Piadlo, Alicja, and Patricia Campbell. "Management of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction." *Heart*, vol. 109, no. 11, 22 Mar. 2023.

126. E, Tanai, and Frantz S. “Pathophysiology of Heart Failure.” *Comprehensive Physiology*, 15 Dec. 2015.
127. Njoroge, Joyce N., and John R. Teerlink. “Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure.” *Circulation Research*, vol. 128, no. 10, 13 May 2021, pp. 1468–1486.
128. Sopek Merkaš, Ivana, et al. “Current Concept in the Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Patients with Congestive Heart Failure.” *World Journal of Cardiology*, vol. 13, no. 7, 26 July 2021, pp. 183–203.
129. Ames, Marisa K., et al. “The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Suppression.” *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 33, no. 2, 26 Feb. 2019, pp. 363–382.
130. Noels, Heidi, et al. “Renal-Cardiac Crosstalk in the Pathogenesis and Progression of Heart Failure.” *Circulation Research*, vol. 136, no. 11, 22 May 2025, pp. 1306–1334.
131. Manolis, Antonis A., et al. “Neurohumoral Activation in Heart Failure.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 20, 15 Oct. 2023, p. 15472.
132. “Renin Angiotensin Aldosterone System - an Overview | ScienceDirect Topics.” *Sciencedirect.com*, 2019.
133. Narayan, Snaiha I, et al. “The Pathophysiology and New Advancements in the Pharmacologic and Exercise-Based Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Narrative Review.” *Cureus*, vol. 15, no. 9, 21 Sept. 2023.
134. Reuter, Hannes, and Robert H G Schwinger. “Calcium Handling in Human Heart Failure--Abnormalities and Target for Therapy.” *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946), vol. 162, no. 13-14, July 2012, pp. 297–301.
135. E.G. KRANIAS, and D.M BERS. “Calcium and Cardiomyopathies.” *Springer EBooks*, 28 Sept. 2007, pp. 523–537.
136. Zima, Aleksey V., et al. “Ca Handling during Excitation–Contraction Coupling in Heart Failure.” *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, vol. 466, no. 6, 11 Feb. 2014, pp. 1129–1137.
137. Neef, Stefan, and Lars S. Maier. “Novel Aspects of Excitation–Contraction Coupling in Heart Failure.” *Basic Research in Cardiology*, vol. 108, no. 4, 6 June 2013.

138. Dridi, Haikel, et al. “Intracellular Calcium Leak in Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Unifying Mechanism and Therapeutic Target.” *Nature Reviews Cardiology*, vol. 17, no. 11, 18 June 2020, pp. 732–747.
139. “Diagram Showing the Process of Excitation-Contraction Coupling in The...” ResearchGate, www.researchgate.net/figure/Diagram-showing-the-process-of-excitation-contraction-coupling-in-the-heart-adapted-from_fig3_336821861.
140. Zhou, Bo, and Rong Tian. “Mitochondrial Dysfunction in Pathophysiology of Heart Failure.” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 128, no. 9, 20 Aug. 2018, pp. 3716–3726.
141. Hinton, Antentor, et al. “Mitochondrial Structure and Function in Human Heart Failure.” *Circulation Research*, vol. 135, no. 2, 5 July 2024, pp. 372–396.
142. Kumar, Anupam A., et al. “Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.” *Circulation*, vol. 139, no. 11, 12 Mar. 2019, pp. 1435–1450.
143. Gallo, Giovanna, et al. “Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Opportunities.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 5, 25 Feb. 2024, pp. 2667–2667.
144. Del Re, Dominic P., et al. “Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease.” *Physiological Reviews*, vol. 99, no. 4, 1 Oct. 2019, pp. 1765–1817.
145. Mishra, Sumita, and David A. Kass. “Cellular and Molecular Pathobiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.” *Nature Reviews Cardiology*, vol. 18, no. 6, 11 Jan. 2021, pp. 400–423.
146. Guo, Shuang, et al. “Molecular Mechanisms and Intervention Approaches of Heart Failure (Review).” *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 56, no. 2, 13 June 2025, pp. 1–15.
147. Núñez, Julio, et al. Congestion in Heart Failure: A Circulating Biomarker-Based Perspective. A Review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. Vol. 24, no. 10, 7 Sept. 2022, pp. 1751–1766.
148. Chair, Sek-Ying, et al. “Exploration of Potential Genetic Biomarkers for Heart Failure: A Systematic Review.” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, no. 11, 31 May 2021, p. 5904.

149. La Franca, Eluisa, et al. “Physiopathology and Diagnosis of Congestive Heart Failure: Consolidated Certainties and New Perspectives.” *Current Problems in Cardiology*, vol. 46, no. 3, Aug. 2020, p. 100691.
150. Núñez, Julio, et al. “Antigen Carbohydrate 125 as a Biomarker in Heart Failure: A Narrative Review.” *European Journal of Heart Failure*, vol. 23, no. 9, 9 July 2021, pp. 1445–1457.
151. Asta, Laura, et al. “Biomarkers in Heart Failure: A Review and a Wish.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 26, no. 16, 20 Aug. 2025, pp. 8046–8046.
152. Cheng, Jin M, et al. “Biomarkers of Heart Failure with Normal Ejection Fraction: A Systematic Review.” *European Journal of Heart Failure*, vol. 15, no. 12, 1 Dec. 2013, pp. 1350–1362.
153. Ferreira, João Pedro, et al. “Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure: An Update.” *Circulation: Heart Failure*, vol. 17, no. 12, Dec. 2024.
154. Jhund, Pardeep S, et al. “Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure: An Individual Patient Level Meta-Analysis.” *The Lancet*, vol. 404, no. 10458, 1 Sept. 2024.
155. Johri, Nishant, et al. “Role of β -Blockers in Preventing Heart Failure and Major Adverse Cardiac Events Post Myocardial Infarction.” *Current Cardiology Reviews*, vol. 19, no. 4, 11 Jan. 2023.
156. Zamorano, José Luis, and Alejandra González Leal. “Advances in Heart Failure Management.” *Medicina Clinica*, 27 Feb. 2024, pp. S0025-7753(24)000708.
157. Borlaug, Barry A, et al. “Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 81, no. 18, 1 Apr. 2023.
158. Muthiah Vaduganathan, et al. “Effects of the Non-Steroidal MRA Finerenone with and without Concomitant SGLT2 Inhibitor Use in Heart Failure.” *Circulation*, 28 Sept. 2024.
159. Shaddy, Robert, et al. “Sacubitril/Valsartan in Pediatric Heart Failure (PANORAMA-HF): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Trial.” *Circulation*, 25 Sept. 2024.
160. Velazquez, Eric J., et al. “Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure.” *New England Journal of Medicine*, vol. 380, no. 6, 7 Feb. 2019, pp. 539–548.

161. Morrow, David A., et al. "Sacubitril/Valsartan in Patients Hospitalized with Decompensated Heart Failure." *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 83, no. 12, 26 Mar. 2024, pp. 1123–1132.
162. Hassen, Minimize, et al. "Patterns of Beta-Blocker Use and Dose Optimization among Ambulatory Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) Attending Public Hospitals in Northeast Ethiopia: A Multi-Center Cross-Sectional Study." *BMC Cardiovascular Disorders*, vol. 25, no. 1, 23 Jan. 2025.
163. Zannad, Faiez, et al. "SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials." *The Lancet*, vol. 396, no. 10254, Aug. 2020.
164. Tomasoni, Daniela, et al. "Heart Failure in the Last Year: Progress and Perspective." *ESC Heart Failure*, vol. 7, no. 6, Dec. 2020, pp. 3505–3530.
165. Ong, H. T., et al. "Beta-Blockers for Heart Failure: An Evidence Based Review Answering Practical Therapeutic Questions." *The Medical Journal of Malaysia*, vol. 67, no. 1, 1 Feb. 2012, pp. 7–11.
166. Heidenreich, Paul A., and John J.V. McMurray. "Should Beta-Blockers Be Used in Heart Failure If the LVEF Is Not Reduced?" *JACC: Heart Failure*, vol. 11, no. 8, Aug. 2023, pp. 901–902.
167. McDonagh, Theresa A, et al. "2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure." *European Heart Journal*, vol. 42, no. 36, 21 Sept. 2021, pp. 3599–3726.
168. Beldhuis, Iris E., et al. "Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with HFpEF and Chronic Kidney Disease." *JACC: Heart Failure*, vol. 7, no. 1, Jan. 2019, pp. 25–32.
169. Berkman, Samuel A., and Shlee S. Song. "Ischemic Stroke in the Young." *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 27, 1 Jan. 2021, p. 107602962110022.
170. Zhou, Xue, et al. "Study on Insulin Resistance and Ischemic Cerebrovascular Disease: A Bibliometric Analysis via CiteSpace." *Frontiers in Public Health*, vol. 11, 6 Mar. 2023.
171. Hu, Wenjie, et al. "Ischemic Stroke and Intestinal Flora: An Insight into Brain–Gut Axis." *European Journal of Medical Research*, vol. 27, no. 1, 25 May 2022.

172. Hurford, Robert, et al. "Diagnosis and Management of Acute Ischaemic Stroke." *Practical Neurology*, vol. 20, no. 4, 7 June 2020, pp. 304–316.
173. Ng, Frangogiannis. "Pathophysiology of Myocardial Infarction." *Comprehensive Physiology*, 20 Sept. 2015.
174. Iadecola, Costantino, and Josef Anrather. "The Immunology of Stroke: From Mechanisms to Translation." *Nature Medicine*, vol. 17, no. 7, 2011, pp. 796–808.
175. Feske, Steven K. "Ischemic Stroke." *The American Journal of Medicine*, vol. 134, no. 12, 2021, pp. 1457–1464.
176. Endres, Matthias, et al. "Immune Pathways in Etiology, Acute Phase, and Chronic Sequelae of Ischemic Stroke." *Circulation Research*, vol. 130, no. 8, 15 Apr. 2022, pp. 1167–1186.
177. Wang, Jixian, et al. "Advanced Rehabilitation in Ischaemic Stroke Research." *Stroke and Vascular Neurology*, 3 Oct. 2023, p. svn-002285.
178. Choi, Sylvia E., et al. "Atrial Fibrillation and Stroke." *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 21, no. 1, 2 Jan. 2023, pp. 35–56.
179. Aderinto, Nicholas, et al. "Umbrella Review of Anticoagulation Strategies for Secondary Prevention of Cardioembolic Stroke in Atrial Fibrillation: Efficacy, Safety, and Knowledge Gaps." *Annals of Medicine and Surgery*, 14 Oct. 2025.
180. Xiao, Xiangbin, et al. "Expression Profile of Circulating MiRNAs in Patients with Atrial Fibrillation-Dominated Cardioembolic Stroke: A Systematic Review and Bioinformatics Analysis." *Heliyon*, vol. 10, no. 15, 2024, p. e35201.
181. Escudero-Martínez, Irene, et al. "Atrial Fibrillation and Stroke: A Review and New Insights." *Trends in Cardiovascular Medicine*, vol. 33, no. 1, 2021.
182. Migdady, Ibrahim, et al. "Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review." *Seminars in Neurology*, vol. 41, no. 04, 13 Apr. 2021, pp. 348–364.
183. Natarska, Joanna, et al. "Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cardiovascular Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions." *PubMed*, vol. 81, no. 12, 1 Jan. 2023, pp. 1205–1216.

184. Cizauskas, Hannah E., et al. "Proteolytic Degradation of Atrial Sarcomere Proteins Underlies Contractile Defects in Atrial Fibrillation." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 327, no. 2, 1 Aug. 2024, pp. H460–H472.
185. Aarnink, Errol, et al. "Mechanisms and Prediction of Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation Patients." *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 20, 1 Jan. 2023, p. 6491.
186. Xu, Nan, et al. "High Level of D-Dimer Predicts Ischemic Stroke in Patients with Infective Endocarditis." *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 34, no. 5, May 2020, p. e23206.
187. Ramos-Pachón, Anna, et al. "D-Dimer as Predictor of Large Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke." *Stroke*, vol. 52, no. 3, Mar. 2021, pp. 852–858.
188. Ohara, Tomoyuki, et al. The Emerging Value of Serum D-Dimer Measurement in the Work-up and Management of Ischemic Stroke. Vol. 15, no. 2, 1 Feb. 2020, pp. 122–131.
189. García-Cabo, Carmen, et al. "Measurement of GFAP in Nasal Exudate in the Differential Diagnosis between Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, vol. 53, no. 5, 2024, pp. 515–518.
190. Hatab, Isra, et al. "Role of NT-ProBNP for Atrial Fibrillation Detection after Ischemic Stroke: A Time-Dependent Relationship." *Stroke*, vol. 56, no. 7, July 2025, pp. 1704–1713.
191. Amalia, Lisda. "Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke." *Journal of Inflammation Research*, vol. 14, 30 Dec. 2021, pp. 7501–7506.
192. Rossi, Rosanna, et al. "S100b in Acute Ischemic Stroke Clots Is a Biomarker for Post-Thrombectomy Intracranial Hemorrhages." *Frontiers in Neurology*, vol. 13, 23 Jan. 2023.
193. Huang, Ying, et al. "Biomarkers and the Outcomes of Ischemic Stroke." *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 16, 5 June 2023, p. 1171101.
194. Varan, Edip, et al. "The Effect of Acute Stroke Treatment on S100B, IMA, and Thiol-Disulfide Balance." *Neurology India*, vol. 72, no. 6, Jan. 2024, pp. 1231–1236.
195. Luo, Ming-Ya, et al. "Prediction of Outcomes Following Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke Using Serum UCH-L1, S100β, and NSE: A Multicenter Prospective Cohort Study Employing Machine Learning Methods." *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, vol. 18, Oct. 2025.

196. Yigit, Ihsan, et al. "Investigation of UCH-L1 Levels in Ischemic Stroke, Intracranial Hemorrhage and Metabolic Disorder Induced Impaired Consciousness." *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 35, no. 12, 21 June 2017, pp. 1895–1898.
197. Kraljević, Ivan, et al. "The Importance of Increased Serum GFAP and UCH-L1 Levels in Distinguishing Large Vessel from Small Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke." *Biomedicines*, vol. 12, no. 3, 1 Mar. 2024, p. 608.
198. Hilkens, Nina A, et al. "Stroke." *Lancet*, vol. 403, no. 10446, 1 May 2024, pp. 2820–2836.
199. Sharma, Richa, and Kun Lee. "Advances in Treatments for Acute Ischemic Stroke." *BMJ*, vol. 389, 7 May 2025, p. e076161.
200. Jolugbo, Precious, and Robert A.S. Ariëns. "Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke." *Stroke*, vol. 52, no. 3, 10 Feb. 2021.
201. Romoli, Michele, et al. "Anticoagulation Strategies Following Breakthrough Ischemic Stroke While on Direct Anticoagulants." *Neurology*, vol. 105, no. 4, 26 Aug. 2025.
202. Taha Al-Maimoony, et al. "Efficacy and Safety of Off-Label Direct Oral Anticoagulants vs. Warfarin for Left Ventricular Thrombus: An Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis." *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 12, 28 Apr. 2025.
203. Sardar, Partha, et al. "New Oral Anticoagulants Are Not Superior to Warfarin in Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attacks, but Lower the Risk of Intracranial Bleeding: Insights from a Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons." *PLOS ONE*, vol. 8, no. 10, 25 Oct. 2013, pp. e77694–e77694.
204. Holmes, David R., et al. "Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation versus Long-Term Warfarin Therapy." *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 64, no. 1, July 2014, pp. 1–12.
205. Gottula, Adam L., et al. "Alteplase and Adjuvant Therapies for Acute Ischemic Stroke." *Seminars in Neurology*, vol. 41, no. 01, 20 Jan. 2021, pp. 016–027.
206. Yaghi, Shadi, et al. "Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation after Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare

- Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.” *Stroke*, vol. 48, no. 12, Dec. 2017.
207. Essa, Hani, et al. “Atrial Fibrillation and Stroke.” *Cardiac Electrophysiology Clinics*, vol. 13, no. 1, Mar. 2021, pp. 243–255.
208. Sethi, Yashendra, et al. “Precision Medicine and the Future of Cardiovascular Diseases: A Clinically Oriented Comprehensive Review.” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 5, 1 Jan. 2023, p. 1799.
209. Krittanawong, Chayakrit, et al. “Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine.” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 69, no. 21, May 2017, pp. 2657–2664.
210. Satija, Ambika, and Frank B. Hu. “Plant-Based Diets and Cardiovascular Health.” *Trends in Cardiovascular Medicine*, vol. 28, no. 7, Oct. 2018, pp. 437–441.
211. Zhang, Jingyi, et al. “Observational and Experimental Evidence on the Interaction between Fine Particulate Matter and Shared Genetic Variants across Atherosclerotic Cardiovascular Disease Subtypes.” *Circulation. Genomic and Precision Medicine*, vol. 18, no. 5, Oct. 2025, p. e004986.
212. Leopold, Jane A., and Joseph Loscalzo. “Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease.” *Circulation Research*, vol. 122, no. 9, 27 Apr. 2018, pp. 1302
213. Currie, Gemma, and Christian Delles. “Precision Medicine and Personalized Medicine in Cardiovascular Disease.” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, pp. 589–605.
214. Pham, Tan Phát, et al. “RNA-Based Therapeutics in Cardiovascular Disease.” *Current Opinion in Cardiology*, vol. 35, no. 3, May 2020, pp. 191–198.
215. Wang, Cong, et al. “RNA Modification in Cardiovascular Disease: Implications for Therapeutic Interventions.” *Signal Transduction and Targeted Therapy (Online)*, vol. 8, no. 1, 27 Oct. 2023.
216. Aune, Lindsey, and Jim Hutchins. “Glutamate Management.” *Introduction to Neuroscience*, Weber State University, 3 Sept. 2024,
217. Griem-Krey, Nane, et al. “CaMKII α as a Promising Drug Target for Ischemic Grey Matter.” *Brain Sciences*, vol. 12, no. 12, 29 Nov. 2022, p. 1639,

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.