



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΗΘΙΚΗ ΣΤΙΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«ΗΘΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΑΠΟ ΤΗΝ
ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΗΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΩΣ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΥ
ΜΕΣΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΦΥΣΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ»**

Υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Β. ΓΚΙΩΝΗ

Δικηγόρου στον Άρειο Πάγο

*(Διπλωματούχου Μεταπτυχιακών Σπουδών Α.Π.Θ. στο Αστικό, Αστικό Δικονομικό
και Εργατικό Δίκαιο)*

Υπεβλήθη προς εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Δεοντολογία και Ηθική στις Βιοϊατρικές Επιστήμες»

Λάρισα, 2023

Επιβλέπων:

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΩΤΣΗ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ - ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ Π.Γ.Ν. ΛΑΡΙΣΑΣ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

1. Παρασκευή Κώτση,
- (Επιβλέπουσα)
Επ. Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων,
Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Άννα Μαυροφόρου,
Καθηγήτρια Δεοντολογίας – Βιοηθικής,
Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Ευθυμία Πετεινάκη,
Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας,
Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

‘ETHICAL AND LEGAL THOUGHT-PROVOKING ISSUES RELATING TO THE ARTIFICIAL BLOOD PRODUCTION AND USE FOR ALTERNATIVE MEDICAL TREATMENT COMPARED TO THE NATURAL BLOOD TRANSFUSION’

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σελίδα

(1).	Κεφάλαιο Πρώτο	
(1.1)	<i>Πρόλογος – Ευχαριστίες</i>	5
(1.2)	<i>Περίληψη</i>	5
(1.3)	<i>Λέξεις – κλειδιά</i>	7
(1.4)	<i>Abstract</i>	7
(1.5)	<i>Key words</i>	8
(2).	Κεφάλαιο Δεύτερο	
(2.1)	<i>Εισαγωγή</i>	9
(2.2)	<i>Σκοπός</i>	9
(2.3)	<i>Μεθοδολογία</i>	10
(2.4)	<i>Αποτελέσματα</i>	11
(3).	Κεφάλαιο Τρίτο	
(3.0)	<i>Συζήτηση</i>	13
(3.1)	Ο ρόλος της Δεοντολογίας στην Ιατρική Επιστήμη των Μεταγγίσεων	13
(3.2)	Η Ηθική της διαχείρισης του αίματος	15
(3.3)	Η οργάνωση της αιμοδοσίας	16
(3.4)	Ιατρικές, νομικές και ηθικές εκτιμήσεις κατά τη μετάγγιση αίματος	18
(3.5)	Η άρνηση μετάγγισης αίματος ενόψει της δυνατότητας εφαρμογής	

εναλλακτικών μορφών θεραπείας ως στοιχείο πολιτιστικού πλουραλισμού	22
(3.6) Η νομολογία του Ευρωπαϊκού Δικαστηρίου Δικαιωμάτων του Ανθρώπου (ΕΔΔΑ) για τα δικαιώματα του ασθενούς σε κρίσιμη αιματολογική κατάσταση	25
(3.7) Η θέση των Χριστιανών Μαρτύρων του Ιεχωβά για το αίμα και τα υποκατάστατα αυτού ως θεραπευτικά μέσα	26
(3.8) Λόγοι για την ανάπτυξη στρατηγικών αντικατάστασης της μετάγγισης του φυσικού αίματος και των παραγώγων του	28
(3.9) Τεχνητό αίμα: Μια νέα διάσταση στην επιστήμη των μεταγγίσεων	29
(3.10) Κατανόηση των βασικών αρχών των υπερφθορανθράκων και των γαλακτωμάτων τους, που σχετίζονται με την παροχή οξυγόνου <i>in vivo</i>	30
(3.11) Υποκατάστατα ερυθρών αιμοσφαιρίων με φυσικό φορέα οξυγόνου ως σύγχρονα θεραπευτικά μέσα	33
(3.12) Αξιολόγηση των μεθόδων παραγωγής τεχνητού αίματος και των προϊόντων του ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους	38
(3.13) Ηθικά ζητήματα από τη χρήση της Συνθετικής Βιολογίας και της Μεταβολικής Μηχανικής στην παραγωγή τεχνητού αίματος	40
(3.14) Η ζήτηση του τεχνητού αίματος στην παγκόσμια αγορά	41
(4). Κεφάλαιο τέταρτο	
(4.0) <i>Τελικές διαπιστώσεις</i>	43
(4.1) Οι προοπτικές των υποκατάστατων φυσικού αίματος	43
(5). ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	44

(1). ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

(1.1) ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:

Από τη θέση του μεταπτυχιακού φοιτητή θα ήθελα να συγχαρώ θερμά όλους τους παράγοντες του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την εξαιρετική επιμέλεια που επέδειξαν κατά τη λειτουργία του ΠΜΣ «*Δεοντολογία και Ηθική στις Βιοϊατρικές Επιστήμες*» στο χρόνο της φοίτησής μου, με αποκλειστικό τους στόχο να μεταλαμπαδεύσουν στους φοιτητές το απόλυτο ερευνητικό πνεύμα κατά την ενασχόλησή τους με κρίσιμα θέματα, που αναφύονται με την άσκηση του ιατρικού λειτουργήματος και απασχολούν τον ασθενή, τον θεράποντα ιατρό, τον νομικό, τον ηθικά σκεπτόμενο άνθρωπο και την εξελισσόμενη κοινωνία. Από την ίδια θέση συνάμα ευχαριστώ από καρδιάς την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Παρασκευή Κώτση για τη συνεργασία και τις πολύτιμες συμβουλές της κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας καθώς και την τακτική καθηγήτρια του Τμήματος κ. Άννα Μαυροφόρου για την καθοριστική συμβολή της στη διαμόρφωση αυτού του υψηλού επιπέδου σπουδών στο εν λόγω γνωστικό πεδίο.

(1.2) ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Η διαχείριση του αίματος είναι ένας σχετικά νέος όρος, σύμφωνα με τον οποίο οι ιατροί κάνουν μεταγγίσεις, μόνο όταν υπάρχει τεκμηριωμένη ανάγκη. Με τον τρόπο αυτό η ιατρική πρακτική επικεντρώνεται στο μετριασμό των κινδύνων υγείας των ασθενών μέσω μιας διεπιστημονικής ανθρωποκεντρικής προσέγγισης, που αποβλέπει στην εφαρμογή κατάλληλων τεχνικών προς εξοικονόμηση αίματος. Τα νομικά και πολύ περισσότερο τα ηθικά ζητήματα, που ανακύπτουν, συμβάλλουν σημαντικά στη σωστή διαμόρφωση της δομής και της ποιότητας των υπηρεσιών μετάγγισης αίματος. Ειδικότερα, ο ιατρός απαιτείται να λάβει τη συγκατάθεση του ασθενούς μετά από πλήρη ενημέρωσή του, πριν του χορηγήσει αίμα. Συγκεκριμένα, πρέπει να του εξηγήσει τα οφέλη και τους κινδύνους από τη λήψη ή μη του προϊόντος αίματος καθώς και τις τυχόν βιώσιμες εναλλακτικές λύσεις. Και τούτο, διότι, παρά το ότι η μετάγγιση αίματος είναι μια μορφή θεραπείας που σώζει ζωές, τα στοιχεία δείχνουν ότι μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο

νοσηρότητας και θνησιμότητας. Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές διατήρησης αίματος, που μπορεί να μετριάσουν την αναιμία σε νοσοκομειακούς ασθενείς και να περιορίσουν την ανάγκη για μετάγγιση. Χρειάζεται, όμως, πρόσθετη έρευνα προς εξεύρεση νέων αποτελεσματικών λύσεων. Το τεχνητό αίμα αποτελεί καινοτομία στο χώρο της ιατρικής επιστήμης των μεταγγίσεων, διότι συνίσταται σε ειδικά σχεδιασμένες χημικές ενώσεις, που, υποκαθιστώντας το μεταγγιζόμενο αλλογενές ανθρώπινο αίμα, μπορούν να μεταφέρουν όχι μόνο οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα αλλά και θρεπτικές ουσίες στους ιστούς του σώματος. Στην παρούσα φάση, η διαθέσιμη τεχνολογία κατασκευάζει τεχνητό αίμα από αιμοσφαιρίνη, που λαμβάνεται από ληγμένο αίμα ανθρώπου ή βοοειδών (φορείς οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη), ή με χρήση υπερφθορανθράκων. Τα συνθετικά υποκατάστατα αίματος πλεονεκτούν κατά το ότι δεν προϋποθέτουν δοκιμές συμβατότητας, είναι απαλλαγμένα από αιματογενείς ιούς και μολύνσεις, έχουν παρατεταμένη διάρκεια ζωής και δεν απαιτούν ψύξη. Το τεχνητό αίμα προβλέπεται να συμβάλει σημαντικά στην ανάπτυξη της ιατρικής περίθαλψης στο μέλλον. Θα μειώσει δραστικά την ανάγκη μετάγγισης αίματος ειδικά σε περιπτώσεις φροντίδας τραυμάτων και χειρουργικών επεμβάσεων και θα περιορίσει την εξάρτηση από εθελοντές αιμοδότες. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ επί του παρόντος το τεχνητό αίμα έχει σχεδιαστεί αποκλειστικά για να μεταφέρει οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα σε όλο το σώμα, χάρη στην τεχνολογική πρόοδο δοκιμάζεται η παραγωγή του από αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα ως τύπου O αρνητικού, με μια μεγάλη γκάμα εφαρμογών θεραπείας προς όφελος των μεταγγιζομένων. Περαιτέρω, είναι σε εξέλιξη νέες μέθοδοι παραγωγής συνθετικού αίματος με πρόσθετες δυνατότητες, όπως η ταχεία επούλωση των τραυμάτων, η μεταφορά φαρμάκων, η καταπολέμηση του καρκίνου και πολλές άλλες εντός του κυκλοφορικού συστήματος. Η διάθεση του τεχνητού αίματος στο κοινό προϋποθέτει την αποδοχή του από αυτό ως ιατρικού παράγοντα ενίσχυσης ή θεραπείας. Η κοινωνική αποδοχή του θα γεφυρώσει το χάσμα που θα δημιουργηθεί μεταξύ εκείνων, που θα έχουν πρόσβαση για υγειονομική περίθαλψη στις νέες τεχνολογίες με ίδια μέσα, και των λοιπών, που θα χρειάζονται κρατική μέριμνα και βοήθεια. Τυχόν ζητήματα κοινωνικών ανισοτήτων, που θα ανακύψουν ένεκα οικονομικής υπεροχής ορισμένων, θα μπορούν να επιλυθούν με νομοθετική παρέμβαση για χάρη της υγείας πάντων και της κοινωνικής δικαιοσύνης.

(1.3) ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ:

Διαχείριση του αίματος, βιοηθική, μετάγγιση αίματος, ιατρική ευθύνη, συνθετικό αίμα, τεχνητοί φορείς οξυγόνου (AOC), υποκατάστατα αίματος, συνθετική βιολογία, αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (HSC), στοχευμένη θεραπεία

(1.4) ABSTRACT:

Blood management is a relatively new term, according to which physicians transfuse blood components only when a documented medical need exists. Thus medical practice is focused on improving patient outcomes and mitigating health risks by employing a multidisciplinary, patient-centered approach to appropriately use blood component transfusions and blood-saving techniques. Legal issues play a vital role in shaping the structure of blood transfusion services and ethical issues play a more significant role in determining the quality of transfusion services. In particular, the physician should obtain the patient's informed consent before administering blood products. This includes explaining to the patient the relative benefits and risks of receiving and not receiving the blood product, as well as any reasonable viable alternatives. Although blood transfusion is a life-saving therapy, evidence suggests that it may be associated with an increased risk of morbidity and mortality. A number of blood conservation strategies are aimed at mitigating anemia in hospital patients and limiting the need for transfusion. Nevertheless, further research is needed to determine the potential roles of additional strategies. Artificial blood is an innovative concept of transfusion medicine where specifically designed chemical compounds perform the task of transport and delivery of oxygen in the body to replace this function of allogenic human blood transfusion. Currently, available technology manufactures artificial blood from hemoglobin obtained from outdated human/bovine blood (Hemoglobin Based Oxygen Carriers) or utilizing Perfluorocarbons. These synthetic blood substitutes are advantageous in that they do not require compatibility testing, are free from blood borne infections, have prolonged shelf life and do not require refrigeration. Artificial blood is projected to have a significant impact on the development of medical care in the future. It is likely to reduce the requirements of blood transfusions drastically especially in settings of trauma and surgery, thereby reducing the reliance on bank donated blood. It is worth noting that at this time artificial blood is designed for the sole purpose of transporting oxygen and carbon dioxide throughout the body. New

advances in technological development of synthetic blood could lead to a perfected system for producing large amounts of O negative blood from stem cells. This would allow for large scale treatment for those that require blood transfusions. Later additions of technology could serve as a go to management for our circulatory system. This technology could be used for fast healing, drug delivery, cancer treatment and many other uses regarding circulatory system usage. In order for synthetic blood to be available to the public, society must decide whether it is socially acceptable. It is important that synthetic blood be socially accepted as a medical treatment or enhancement. Accordingly, it will help close the potential power gaps that the technology could cause in society. This way most people could afford the technology if they need it and would have the potential to flourish alongside those that are able to afford the technology without the use of healthcare. Regulation would help quell the power struggle that will inevitably rise around this technology. A potential problem that could arise would be the power dynamic of those that possess the technology viewing those that don't as inferior. Such problems could be solved with the passing of government regulations and laws surrounding this technology in order to preserve rights among all parties.

(1.5) KEY WORDS:

Blood management, bioethics, blood transfusion, medical responsibility, synthetic blood, artificial oxygen carriers (**AOC**), blood substitutes, synthetic biology, hematopoietic stem cells (**HSC**), targeted therapy

(2). ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ:

(2.1) ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Το αίμα είναι το υγρό της ζωής. Παγκοσμίως, η ζήτηση για φυσικό αίμα αυξάνεται συνεχώς ένεκα δημογραφικών, κλινικών και θεσμικών παραγόντων. Η διαχείρισή του σε κοινωνικό, πολιτικό και στρατιωτικό επίπεδο αντιμετωπίζει συνεχείς προκλήσεις. Παράλληλα, η επιστημονική κοινότητα εργάζεται συστηματικά για την ανάπτυξη τεχνητού αίματος ως εναλλακτικού θεραπευτικού μέσου για λόγους, όπως οι περιορισμοί στην αποθήκευση και τη διάρκεια ζωής του φυσικού αίματος, η εξάρτησή του από δότες, οι ασθένειες που μεταδίδονται κατά τη μετάγγιση, η ασυμβατότητα των τύπων του φυσικού αίματος και οι περιορισμοί στη χρήση του λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων. Με την προοπτική το τεχνητό αίμα να ξεπεράσει στην πορεία τη φυσιολογική λειτουργία της παροχής οξυγόνου, στην οποία περιορίζεται επί του παρόντος, ο άνθρωπος έρχεται αντιμέτωπος με νέες προκλήσεις.

(2.2) ΣΚΟΠΟΣ:

Με την παρούσα μελέτη επιδιώκεται να συζητηθούν τα ζητήματα που ανακύπτουν από την εμφάνιση του τεχνητού αίματος ως εναλλακτικού μέσου θεραπείας σε σχέση με την παραγωγή και τη χρήση του τόσο στο παρόν όσο και στο μέλλον. Ειδικότερα, χρήζουν συζήτησης οι ηθικές συγκρούσεις που αναφύονται, όταν προτείνεται η μετάγγιση αίματος ως η εφαρμοστέα θεραπευτική μέθοδος για τη διάσωση της ζωής. Έχει το δικαίωμα ο ασθενής να αρνηθεί, προτείνοντας εναλλακτικές λύσεις, επειδή θεωρεί ότι ανταποκρίνονται περισσότερο στο ιδεολογικό ή πολιτιστικό του υπόβαθρο; Είναι αναγκαία σε μια τέτοια περίπτωση η διαβούλευση ανάμεσα στα εμπλεκόμενα μέρη; Με βάση ποιες αρχές θα πορευτούν οι θεράποντες ιατροί κατά την εκτέλεση των καθηκόντων τους για τη διαφύλαξη της αξιοπρέπειας και της ζωής του ασθενούς; Πώς γίνεται σωστή διαχείριση του αίματος και των παραγώγων του ενόψει των προκλήσεων με τις οποίες έρχονται αντιμέτωπα τα συστήματα υγείας, οι κοινωνίες και οι θεσμοί; Περαιτέρω, οι προοπτικές νέων εφαρμογών χρήσης του τεχνητού αίματος στο άμεσο μέλλον γεννούν πρόσθετα ερωτήματα. Θα είναι κοινωνικά αποδεκτό ως εναλλακτική μορφή

θεραπείας; Θα είναι διαθέσιμο στο κοινό αδιακρίτως; Πόσο εκτεταμένη θα είναι μελλοντικά η παραγωγή και η χρήση του; Σε ποιο βαθμό θα επηρεαστούν η φυσική κατάσταση του ανθρώπου, οι δεσμοί αίματος με τους οικείους του και τελικά οι φυλές και οι εθνότητες από τις δυνατότητες εφαρμογής του; Θα απειληθεί μελλοντικά η εθελοντική αιμοδοσία ως μέγιστο αγαθό προσφοράς στον συνάνθρωπο; Ελλοχεύει ο κίνδυνος να μετατραπεί το τεχνητό αίμα σε εμπόρευμα προς πορισμό υλικού κέρδους; Τα ζητήματα αυτά χρήζουν έρευνας και συζήτησης για τη διαμόρφωση του κατάλληλου θεσμικού πλαισίου.

(2.3) ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκπόνηση της μελέτης στηρίχτηκε αποκλειστικά σε βιβλιογραφική ανασκόπηση, διότι το θέμα που ερευνάται δεν είναι ευρέως γνωστό στην Ελλάδα και δεν μπορεί στην παρούσα φάση να αποτελέσει αντικείμενο δια ζώσης έρευνας με τη χρήση ερωτηματολογίων στο κοινό ή σε φορείς υπηρεσιών υγείας. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την αναζήτηση βιβλιογραφίας των τελευταίων 20 χρόνων, τόσο ελληνικής, αναφορικά με νομικής και ιδεολογικής φύσεως ζητήματα, όσο και διεθνούς, αναφορικά με ζητήματα βιοηθικής και επιστημονικών ερευνών που σχετίζονται με τη μετάγγιση φυσικού αίματος, τη χρήση αιμοστατικών παραγόντων και τους τεχνητούς φορείς οξυγόνου. Ειδικότερα, σύμφωνα με τις αναλυτικά παρατιθέμενες στο τέλος της παρούσας μελέτης βιβλιογραφικές αναφορές έγινε αναζήτηση:

1. Στην Τράπεζα Νομικών Πληροφοριών του Δ.Σ.Α. *Ίσοκράτης* για την εύρεση δικαστικών αποφάσεων και πορισμάτων σχετικά με περιστατικά που συνδέονταν με μεταγγίσεις αίματος στην Ελλάδα και αφορούσαν ιατρικά λάθη και υποχρεώσεις προς αποζημίωση από υπευθύνους και το Ελληνικό Δημόσιο.
2. Στη διεθνή βάση δεδομένων του Ευρωπαϊκού Δικαστηρίου Δικαιωμάτων του Ανθρώπου (Ε.Δ.Δ.Α.) προς ανεύρεση νομολογίας για το δικαίωμα του ασθενούς να ζητήσει την εφαρμογή εναλλακτικού θεραπευτικού μέσου προς αποκατάσταση της υγείας του.
3. Σε διαθέσιμη στο διαδίκτυο και σε περιοδικά νομική βιβλιογραφία του Α.Π.Θ. και του Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου της Κύπρου.
4. Στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed, Science Direct, Wiley Online Library και NIH – National Library of Medicine, με βάση τις λέξεις – κλειδιά της

μελέτης αυτής για τις τρέχουσες επιστημονικές, νομικές, κοινωνικές και οικονομικές έρευνες και τα αποτελέσματά τους.

5. Στις διαδικτυακές υπηρεσίες της Google Scholar για διεθνείς δημοσιεύσεις και αρθρογραφία επί εκτιμήσεων και παρατηρήσεων πάνω στις τρέχουσες εξελίξεις σχετικά με τη χρήση υποκατάστατων αίματος.

(2.4) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Από την έρευνα που διενεργήθηκε εξάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα: Τα προϊόντα συνθετικού αίματος που βρίσκονται σε ανάπτυξη σήμερα δεν υποκαθιστούν κυριολεκτικά το βιολογικό αίμα, γιατί δεν μπορούν να το αντιγράψουν πλήρως. Ωστόσο, πλεονεκτούν στα εξής: Δεν χρειάζεται να είναι συμβατά, όπως το φυσικό αίμα, έχουν σαφώς μεγαλύτερη διάρκεια αποθήκευσης και δεν μεταφέρουν ιούς και βακτήρια. Παρά τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν προκύψει σε κλινικές δοκιμές, όλοι οι διαθέσιμοι προς το παρόν τεχνητοί φορείς οξυγόνου και συγκεκριμένα τα χημικά μόρια PFC, η ημισυνθετική αιμοσφαιρίνη και τα καλλιεργημένα ερυθρά αιμοσφαίρια από αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα εξακολουθούν από τη χρήση τους ως εναλλακτικά θεραπευτικά μέσα να υπόσχονται θετικά αποτελέσματα, καθώς είναι υπό συνεχή επεξεργασία και βελτίωση. Περαιτέρω, με τη βοήθεια της μεταβολικής μηχανικής και της νανοτεχνολογίας γίνονται πειράματα για την κατασκευή συνθετικών κυττάρων αίματος, που θα μπορούν υπό τη μορφή νανοσωματιδίων να λειτουργούν ως βιοσυμβατοί φορείς για την αποτελεσματική παροχή φαρμάκων σε εστίες όγκων και ειδικότερα να πλήττουν στοχευμένα καρκινικά κύτταρα και να μεταφέρουν θρεπτικά συστατικά, φάρμακα και αισθητήρες ανευρέσεως τοξινών, ενεργώντας τα ίδια ως αντιτοξίνες¹. Αν και δεν έχουν εγκριθεί ακόμη από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α - (FDA) - λόγω ενός ποσοστού τοξικότητας που παρουσιάζουν, χρησιμοποιούνται κλινικά σε κάποιες χώρες. Ειδικότερα, στις Η.Π.Α. η χρήση τους επιτρέπεται μέσω του προγράμματος διευρυμένης πρόσβασης (παρηγορητικής χρήσης) της FDA για

¹(1) Βλ. Υπό Nan Zhang, 'Nanomedics: A potential Treatment for blood disorder diseases (BDDs), Review *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, published on 18/11/2019, doi: 10.3389/fbioe.2019.00369, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2019.00369/full>,

(2) Βλ.Υπό Kara M. de la Harpe, 'The Hemocompatibility of Nanoparticles: A review of cell-nanoparticle interactions and hemostasis' – *Cells*, October 2019; 8 (10): 1209, Published online, 7/10/2019; doi: 10.33090/cells8101209-PMC PMID: 31591302

επιλεγμένους ασθενείς με αναιμία, που απειλεί σοβαρά τη ζωή τους². Έτσι, ενόψει της χρηστικότητάς τους, τα διλήμματα και τα αδιέξοδα που φαίνεται να ανακύπτουν, όταν ο ασθενής έρχεται αντιμέτωπος με τη μετάγγιση φυσικού αίματος ως αναγκαίου ιατρικού μέσου, μπορούν ακόμη και σήμερα να ξεπεραστούν, αν γίνει διαβούλευση μεταξύ των εμπλεκόμενων μερών για τυχόν εναλλακτικές μορφές θεραπείας, με σκοπό να υιοθετηθεί τελικά μετά από συναίνεση εκείνη, της οποίας θα γίνει σωστή διαχείριση. Στροφή προς την κατεύθυνση αυτή παρατηρείται από την πρόσφατη διεθνή νομολογία και ιδίως του Ευρωπαϊκού Δικαστηρίου Δικαιωμάτων του Ανθρώπου (ΕΔΔΑ). Στόχος των ερευνών, που συνεχίζονται σε κλινικά περιβάλλοντα, είναι να εξομαλυνθούν τυχόν απομένουσες παρενέργειες, προκειμένου να καταστεί δυνατόν να μετατραπεί το συνθετικό αίμα από χρονικά περιορισμένη τεχνολογία γεφύρωσης σε αυτόνομο μέσο θεραπείας, εφάμιλλο του φυσικού αίματος. Εξάλλου, ζητήματα, όπως η παραγωγή και η χρήση του τεχνητού αίματος όχι μόνο για θεραπευτικούς σκοπούς αλλά και για βελτίωση της φυσικής κατάστασης του υγιούς ανθρώπου, η εκμετάλλευση της βιοτεχνολογίας και η τυχόν εμπορευματοποίησή του είναι πολύ πρώιμο να απαντηθούν στη φάση αυτή, καθόσον η χρήση του ως θεραπευτικού μέσου δεν έχει δοκιμαστεί εκτενώς και η άποψη του κοινού επί του παρόντος δεν είναι ολοκληρωμένη.

² Βλ. Υπό Jonathan S. Jahr, 'Blood substitutes: Basic Science, translational studies and clinical trials', *Frontiers in Medical Technology*, published online on 18 August 2022, doi: 10.3389/fmedt.2022.989829, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmedt.2022.989829/full>, under the subtitle **Conclusion of trial: 'Despite its successful ability to decrease the likelihood of transfusion in nearly 50% of the subjects studied, the FDA has not yet approved Hemopure; however, the FDA has allowed its use under expanded access and compassionate use. It may be used in situations in which all other options have been exhausted and the patient is experiencing severe and dangerous anemia and is approved for human use if blood is unavailable or not an option in South Africa and other countries'**.

(3). ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ:

(3.0) ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

Το αίμα είναι ένας ρευστός συνδετικός ιστός, τα ζωντανά κύτταρα του οποίου αιωρούνται σε μη κυτταρική υγρή μήτρα. Τα επιμέρους στοιχεία του αίματος και συγκεκριμένα τα κυτταρικά συστατικά της ανταλλαγής αερίων απόδοσης αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια), της ανοσολογικής επιτήρησης (λευκά αιμοσφαίρια) και των αιμοστατικών αποκρίσεων (αιμοπετάλια) καθώς και τα μη κυτταρικά συστατικά (άλατα, πρωτεΐνες κλπ. στο πλάσμα) μεταφέρουν όχι μόνο οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα αλλά και θρεπτικές ουσίες στους ιστούς του σώματος. Η δυσλειτουργία και οι ανεπάρκειες σε αυτά τα συστατικά του αίματος μπορούν να οδηγήσουν σε νοσηρότητα των ιστών και θνησιμότητα.

(3.1) Ο ρόλος της Δεοντολογίας στην Ιατρική Επιστήμη των Μεταγγίσεων

Αποστολή της Ιατρικής των Μεταγγίσεων, που εξελίσσεται αυτόνομα στον κόσμο των ιατρικών ειδικοτήτων, είναι, στο πλαίσιο της διασφάλισης της ποιότητας των προϊόντων αίματος, του ανοσοαιματολογικού ελέγχου που διενεργεί και της ανάπτυξης νέων διαγνωστικών, κλινικών – θεραπευτικών και ερευνητικών δραστηριοτήτων, να παράσχει άμεση φροντίδα στους ασθενείς με τη συλλογή, ασφαλή φύλαξη και κατάλληλη χρήση του αίματος, των συστατικών και των παραγώγων του. Ο επιχειρησιακός συντονισμός όλων αυτών αποβλέπει στην κάλυψη των αναγκών και των απαιτήσεων των ασθενών μέσω μιας διεπιστημονικής ανθρωποκεντρικής προσέγγισης, που εκφράζει την τρέχουσα φιλοσοφία της ιατρικής πρακτικής. Αυτή η φιλοσοφία ενθαρρύνει τους ιατρούς να μεταγγίζουν συστατικά αίματος, μόνο όταν υπάρχει τεκμηριωμένη ιατρική ανάγκη, και να ελαχιστοποιούν ή να αποφεύγουν τη χρήση αίματος σε επιλεγμένες χειρουργικές καταστάσεις και για συγκεκριμένους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, πριν επιχειρηθεί χειρουργική επέμβαση, γίνεται αξιολόγηση της αιματολογικής κατάστασης και οι ασθενείς υποβάλλονται σε εργαστηριακό έλεγχο. Ο χειρουργός πρέπει να έχει ξεκάθαρη κατανόηση του επιπέδου αιμοσφαιρίνης που απαιτείται για τη χειρουργική επέμβαση, του ποσού της αναμενόμενης απώλειας αίματος και

των κατά περίπτωση εφαρμοστέων θεραπευτικών μεθόδων, της δυνατότητας ανάκτησης κυττάρων με εξοικονόμηση αυτών και της χρήσης αντινωδολυτικών παραγόντων για τον έλεγχο της αιμορραγίας σε επιλεγμένους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Σημειωτέον ότι στη στροφή του 20ού αιώνα σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε μονάδες εντατικής θεραπείας για την αύξηση χαμηλών επιπέδων αιμοσφαιρίνης λόγω είτε οξείας απώλειας αίματος είτε αναιμικής υποξίας σχετιζόμενης με κρίσιμη ασθένεια, το όριο μετάγγισης για τα ερυθρά αιμοσφαίρια τέθηκε στα 10 gr/dL. Εντούτοις, μετά από μια σειρά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, που ξεκίνησε το 1991, υιοθετήθηκε χαμηλότερο όριο αιμοσφαιρίνης ως περιοριστικό της πρακτικής μετάγγισης. Είναι πλέον αποδεκτό ότι ένας σταθερός ασθενής με μετρήσεις αιμοσφαιρίνης στην περιοχή από 7 έως 8 g/dL δεν θα ωφεληθεί από τη μετάγγιση και ότι η μετάγγιση σ' ένα επίπεδο αιμοσφαιρίνης πάνω από 7 g/dL θα μπορούσε να βλάψει κάποιον άλλο με γαστρεντερική αιμορραγία. Ωστόσο, σύμφωνα με το ιατρικό πρωτόκολλο αρχικής διαχείρισης αιμορραγίας τραύματος, αν ο ασθενής είναι παιδί βάρους μικρότερου των 40 kg, όταν σημειώνεται σοβαρό αιμορραγικό σοκ σε τραύμα, θα πρέπει, εάν δεν υπάρξει ευνοϊκή κλινική ανταπόκριση σε μια αρχική ενδοφλέβια δόση κρυσταλλοειδούς διαλύματος 1000 ml ή 20 ml/kg, να γίνει πρόωμη χρήση μετάγγισης συστατικών του αίματος, εφόσον η αιμοσφαιρίνη είναι μικρότερη ή ίση με 7 gr/dL, διότι πρόκειται για σοβαρή αναιμία, που απαιτεί αντικατάσταση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Εξάλλου, από μελέτες, που αφορούσαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση έχοντας αρνηθεί τη μετάγγιση αίματος, εξάγεται το συμπέρασμα ότι ο ρόλος του σωστού χειρουργικού σχεδιασμού είναι καθοριστικός και ότι η βελτίωση των μετρήσεων αίματος πριν από οποιαδήποτε διαδικασία είναι ζωτικής σημασίας. Επί του παρόντος, δοθέντος ότι έχει τεκμηριωθεί αυξημένη θνησιμότητα με αιμοσφαιρίνη μικρότερη από 5 g/dL, το βέλτιστο επίπεδο αιμοσφαιρίνης, στο οποίο εξετάζεται η χορήγηση φορέων οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη, αν και ασαφές, είναι συνήθως 5 με 6 gr/dL, συνεκτιμωμένου και του ότι η αναλογία πιθανοτήτων θανάτου σε πάσχοντες που αρνούνται τη μετάγγιση αίματος υπερδιπλασιάζεται για κάθε 1g λιγότερο από 8g/dL.

(3.2) Η Ηθική της διαχείρισης του αίματος

Κάτω από αυτές τις συνθήκες οι ασθενείς εμπλέκονται πιο άμεσα στην προσωπική φροντίδα υγείας και τόσο οι ανάγκες όσο και οι επιθυμίες τους θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην εκάστοτε πολιτική που υιοθετείται και τους επηρεάζει. Με την εντυπωσιακή άνοδο του αριθμού των χειρουργικών επεμβάσεων και των περιπτώσεων τραύματος, η ζήτηση για μετάγγιση ανθρώπινου αίματος έχει αυξηθεί. Ο αριθμός των μονάδων που συλλέγονται από αιμοδότες είναι ανεπαρκής για τις απαιτήσεις της σύγχρονης ιατρικής και χειρουργικής. Παρά ταύτα, η δωρεά ανθρώπινου αίματος γεννά προβληματισμούς σχετικά με τη διάρκεια αποθήκευσης, την πιθανότητα μετάδοσης αιματογενών λοιμώξεων, τις αλλεργικές αντιδράσεις και το αυξανόμενο κόστος συλλογής, επεξεργασίας και αντιστοίχισης. Οι ιδιαίτερες ανησυχίες, που εγείρουν οι πρακτικές διαχείρισης του αίματος, δεν μπορούν να επιλυθούν ουσιαστικά χωρίς την εφαρμογή αφενός μεν μεθοδευμένης πολιτικής και αφετέρου ηθικών αλλά και ιατρικών, νομικών και άλλων αρχών που απορρέουν από κανονιστικές διατάξεις. Για τον λόγο αυτό υιοθετούνται συστήματα 'αιμοεπαγρύπνησης', με τα οποία καταρτίζονται προγράμματα ηθικής διαχείρισης του αίματος με βάση πρωτίστως τις καθιερωμένες αρχές της βιοηθικής, που δεν είναι άλλες από την αυτονομία του ασθενούς, τη μη πρόκληση βλάβης (αποφυγή του κακού), την ευεργεσία και τη δικαιοσύνη. Έτσι, ενώ πριν από το 1960 η λήψη ιατρικών αποφάσεων γινόταν σχεδόν πάντα με πατερναλιστικό τρόπο, σήμερα, όταν εμφανιστεί ένα ηθικό δίλημμα, θα αντιμετωπιστεί με βάση τις πιο πάνω αρχές από διεπιστημονική ομάδα που συνεργάζεται για τη δημιουργία του κατάλληλου προγράμματος διαχείρισης αίματος. Πρόκειται, ειδικότερα, για την επιτροπή μετάγγισης ή άλλη παρεμφερή επιτροπή που έχει οριστεί από τον εμπλεκόμενο φορέα, η οποία κατ' ορθή εκτίμηση του δικαιώματος στη ζωή, πέρα από την ελευθερία επιλογής του ασθενούς θα σταθμίσει και το καθήκον δράσης του γιατρού για την προστασία της ανθρώπινης αξιοπρέπειας, όταν αυτό δικαιολογείται από άμεσο κίνδυνο θανάτου. Η συνεργασία αυτή στο πλαίσιο λειτουργίας προγράμματος ηθικής διαχείρισης του αίματος είναι απαραίτητη, προκειμένου να εξασφαλιστεί με τη βοήθεια διαλόγου μεταξύ γιατρών και ασθενών η συναίνεση μετά από ενημέρωση για τη μορφή της θεραπείας που θα εφαρμοστεί. Με αυτό το πνεύμα ως οδηγό, θα εξεταστούν ζητήματα, όπως γιατί στο εν λόγω περιστατικό είναι απαραίτητη η μετάγγιση, ποιες εναλλακτικές λύσεις υπάρχουν, ποιοι είναι οι κίνδυνοι από τη λήψη μετάγγισης ή από την άρνησή της

και ποια τα πιθανά οφέλη, καθώς και αν θα πρέπει τελικά να αποκλειστούν ή να γίνουν και τότε ακριβώς μελλοντικές αυτόλογες δωρεές αίματος. Στα προαναφερόμενα προγράμματα, προς εξυπηρέτηση του σκοπού της ορθολογικής χρήσης των μεταγγίσεων, περιλαμβάνεται και η πρόληψη ενημέρωσης των φροντιστών (τεχνολόγων και παρασκευαστών με εκπαίδευση στην αιμοδοσία καθώς και νοσηλευτών με ειδική εκπαίδευση) να μεριμνούν για την ελαχιστοποίηση της απώλειας αίματος μέσω εργαστηριακής δειγματοληψίας, η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης με τη χρήση τεχνικών εξοικονόμησης αίματος, η ανάκτηση και επανέγχυση του αίματος του ασθενούς, η χορήγηση των απαιτούμενων φαρμάκων για τη μείωση ή τη διακοπή της αιμορραγίας, καθώς και επί αλλογενούς εθελοντικής αιμοδοσίας η συλλογή, επεξεργασία, πιστοποίηση, αποθήκευση και διανομή του αίματος και των προϊόντων του. Τα εμπλεκόμενα με τα προαναφερόμενα προγράμματα ηθικά – δεοντολογικά ζητήματα δεν μπορούν να αποκλειστούν από το πεδίο δράσης, έρευνας, μελέτης και ελέγχου της ιατρικής επιστήμης των μεταγγίσεων, όταν οι επαγγελματίες του κλάδου καλούνται ως ειδικοί να συμμορφωθούν με τις ηθικές επιταγές του Δεοντολογικού Κώδικα της Διεθνούς Εταιρείας Μετάγγισης Αίματος (ISBT), που ιδρύθηκε το 1935 με αποστολή την προώθηση της γνώσης για τη βελτίωση της ασφάλειας της μετάγγισης αίματος παγκοσμίως.

(3.3) Η οργάνωση της αιμοδοσίας

Το σύστημα παροχής αίματος στην Ελλάδα είναι ένα αποκεντρωμένο νοσοκομειακό σύστημα. Το 2003 το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ψήφισε την Οδηγία 2002/98 για τη θέσπιση προτύπων ποιότητας και ασφάλειας σχετικά με το αίμα και τα προϊόντα του, η οποία ενσωματώθηκε στο εθνικό μας δίκαιο³. Κατόπιν τούτου, συστήθηκε το Ε.ΚΕ.Α. «Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας» ως ν.π.δ.δ. υπό την εποπτεία του Υπουργείου Υγείας με σκοπό την ανάπτυξη και προαγωγή του εθνικού συστήματος αιμοδοσίας. Σε αυτό υπάγονται τα δύο κέντρα που πραγματοποιούν δοκιμές NAT και οι νοσοκομειακές υπηρεσίες αιμοδοσίας. Αποστολή του Ε.ΚΕ.Α. είναι ο συντονισμός εξεύρεσης και συλλογής αίματος από μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες, ο έλεγχος αποθεματοποίησης και κατεργασίας του,

³ Νόμος 2402/2005 «Περί αναδιοργάνωσης των Υπηρεσιών Αιμοδοσίας»

ο εξοπλισμός με το υλικό αιμοδοσίας, η φροντίδα για την παραγωγή του αίματος και των παραγώγων του, ο έλεγχος διακίνησής του, η επιστημονική έρευνα, η πειραματική ανάπτυξη μεθόδων αιμοδοσίας και η εκπαίδευση επιστημονικού, τεχνικού και βοηθητικού προσωπικού.

Οι ετήσιες ανάγκες της χώρας μας σε αίμα ανέρχονται περίπου σε 580.000 μονάδες, ενώ για να καλυφθούν οι ανάγκες σε πλάσμα και άλλα παράγωγα, πρέπει να διαχωρίζεται στα επιμέρους συστατικά του σχεδόν το σύνολο του συλλεγόμενου αίματος. Η Ελλάδα έχει πολύ μεγαλύτερο αριθμό τροχαίων ατυχημάτων σε σχέση με τις άλλες ευρωπαϊκές χώρες καθώς και σημαντικό αριθμό πασχόντων από μεσογειακή αναιμία. Παρά τις συστηματικές προσπάθειες που γίνονται από το Ε.ΚΕ.Α. τα τελευταία χρόνια για την ανάπτυξη της εθελοντικής αιμοδοσίας και τις στοχευμένες δράσεις για προσέλκυση νέων αιμοδοτών, το ποσοστό του αίματος, που προσφέρεται από συστηματικούς εθελοντές αιμοδότες, δεν ξεπερνά το 60%. Το υπόλοιπο καλύπτεται από αιμοδότες του συγγενικού και φιλικού περιβάλλοντος των ασθενών, οι οποίοι με την κατάλληλη ενημέρωση θα μπορούσαν να γίνουν τακτικοί εθελοντές αιμοδότες. Αντίθετα, στην Ευρώπη σχεδόν το 100% του μεταγγιζόμενου αίματος προέρχεται από την εθελοντική αιμοδοσία. Το αίμα είναι εξαιρετικά πολύτιμο. Η αιμορραγία είναι η κύρια αιτία θανάτου, που μπορεί να προληφθεί στην πρώιμη φάση του τραύματος. Η πρόληψη του θανάτου από αιμορραγία απαιτεί γρήγορο έλεγχο και κατάλληλη αιμοστατική αναζωογόνηση. Κάθε χρόνο χάνονται παγκοσμίως 30 χιλιάδες άτομα σε περιβάλλον τραύματος από καθυστερήσεις που αφορούν ζητήματα όχι τόσο σχετικά με τη συλλογή του αίματος όσο σχετικά με τη διαθεσιμότητά του και πιο συγκεκριμένα σχετικά με την παραγωγή, αποθήκευση, μεταφορά και διανομή των σταθερών συστατικών του. Ειδικότερα, το πλάσμα αίματος αποθηκεύεται σε ψυχρές θερμοκρασίες από 12 έως και 24 μήνες αλλά μετά την απόψυξή του πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε διάστημα από 8 έως 24 ώρες, εφόσον διατηρείται σε ορισμένη θερμοκρασία. Τα ερυθρά κύτταρα αποθηκεύονται για 42 ημέρες σε θερμοκρασία 4° C ενώ τα αιμοπετάλια διατηρούνται μόνο για 5 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου, γεγονός που θέτει σημαντικές υλικοτεχνικές προκλήσεις, όσον αφορά την έγκαιρη μετάγγιση. Το ολικό αίμα ως ζωντανός ιστός έχει διάρκεια ζωής ενός μηνός και μέχρι σήμερα δεν είναι δυνατόν να παρασκευαστεί τεχνητά ολόκληρο και δεν μπορεί να υποκατασταθεί πλήρως από κανένα φάρμακο ή χημική ουσία. Προσφέρεται αποκλειστικά δωρεάν από υγιείς εθελοντές αιμοδότες. Αιμοδότης

μπορεί να είναι κάθε υγιές άτομο ηλικίας 18 έως 65 ετών. Εάν τα αποθέματα αίματος δεν ανανεώνονται διαρκώς με συστηματική αιμοδοσία, δεν είναι δυνατόν να υπάρχει επάρκεια.

Με την εμφάνιση του AIDS στη δεκαετία του 1980 η αιμοδοσία αμφισβητήθηκε. Εφόσον το αίμα αποτελεί εν δυνάμει μέσο μετάδοσης γνωστών και άγνωστων ιών, για να διασφαλιστεί η καθαρότητά του, πρέπει να υποβάλλεται σε σωρεία ελέγχων και επεξεργασιών, ιδίως λόγω ανάγκης συνεχούς ενημέρωσης για νεοαναδυόμενα παθογόνα καθώς και λόγω ανάγκης χρησιμοποίησης αίματος από εθελοντές δότες [*Voluntary non-remunerated blood donors (VNRBD)*], όπως αυτοί προσδιορίζονται από την Π.Ο.Υ.⁴ Στην Ελλάδα, εκτός από την ταυτοποίηση κατά το σύστημα ομάδων ABO/RHESUS και από αντισώματα, γίνεται έλεγχος κάθε μονάδας αίματος με μοριακές και ορολογικές τεχνικές για την Ηπατίτιδα Β, για ιό ανθρώπινης ανοσοεπάρκειας [HIV I, HIV II (AIDS)], για τον ιό της ηπατίτιδας C, για HTLV I II, για CMV (κυτταρομεγαλοϊό) για ειδικές ομάδες ασθενών και για *Treponema pallidum* (σύφιλη). Με εξαίρεση τον ιό του Δυτικού Νείλου αναλόγως της εμφάνισης κρουσμάτων, που σε πολύ μικρό ποσοστό περιπτώσεων έχει συμβεί να μεταδίδεται με μετάγγιση αίματος, μόνο οι μονάδες που είναι αρνητικές μετά από πλήρη έλεγχο εγκρίνονται για χορήγηση. Εξάλλου, μέχρι σήμερα δεν έχει καταγραφεί μετάδοση του SARS-CoV-2 καθώς και των άλλων αναπνευστικών ιών με τη μετάγγιση αίματος και των παραγώγων του καθώς και με τη μεταμόσχευση κυττάρων, ιστών ή οργάνων. Σύμφωνα με τα τρέχοντα επιστημονικά δεδομένα ο κίνδυνος είναι θεωρητικός και πιθανώς ελάχιστος. Με βάση τα ισχύοντα μέτρα υφίσταται αποκλεισμός αιμοδοτών για 28 ημέρες μετά από στενή επαφή με ύποπτο ή επιβεβαιωμένο κρούσμα.

(3.4) Ιατρικές, νομικές και ηθικές εκτιμήσεις κατά τη μετάγγιση αίματος

Οι δοκιμές νουκλεϊνικού οξέος (NAT), που πραγματοποιούν τα υπαγόμενα στο Ε.ΚΕ.Α. κέντρα αίματος, ανήκουν στις νεότερες και σαφώς βελτιωμένες τεχνικές ελέγχου, που εφαρμόζονται παγκοσμίως. Εντούτοις, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (*European Medicines Agency – EMEA*), ο οποίος ως αποκεντρωμένος

⁴ *Voluntary non-remunerated blood donor (VNRBD) means that a person gives blood, plasma or cellular components with his/her own free will and receives no payment for it, either in the form of cash, or in kind which could be considered a substitute for money.*

Οργανισμός της Ευρωπαϊκής Ένωσης φέρει την κύρια ευθύνη για την ενίσχυση και την προστασία της δημόσιας υγείας και της υγείας των ζώων στην Ευρώπη με τα επιστημονικά του πορίσματα αξιολόγησης φαρμάκων, έχει καταστήσει σαφές ότι οι μεμονωμένες πληροφορίες για τη δοκιμή NAT (μοριακού ελέγχου) θα μπορούσαν ενδεχομένως σε κάποιες περιπτώσεις να είναι παραπλανητικές, καθώς θα άφηναν να εννοηθεί ότι τα προϊόντα, που έχουν υποβληθεί στη δοκιμή αυτή, είναι ασφαλέστερα από αυτά που δεν έχουν υποβληθεί.⁵ Ούτως ή άλλως, το κατάλληλο μέσο για την παροχή πληροφοριών για μεμονωμένα προϊόντα αίματος για τη διαπίστωση της ασφάλειας σε ό,τι αφορά τους μεταδοτικούς παράγοντες είναι οι δημόσιες εκθέσεις αξιολόγησης που συντάσσει η αρμόδια ρυθμιστική αρχή, δοθέντος ότι η εκτίμηση της ασφάλειας είναι ένα πολυσύνθετο ζήτημα, που δεν εξαντλείται σε απαρίθμηση εξεζητημένων μεθόδων δοκιμής. Χαρακτηριστική περίπτωση ανεπαρκούς ελέγχου, που αφορά αποκλειστικά την περίοδο, κατά την οποία δεν εφαρμοζόταν ακόμη καθολικός μοριακός έλεγχος μονού δότη, είναι με βάση την εθνική νομολογία η περίπτωση μόλυνσης ελλιποβαρούς νεογνού μετά από μετάγγιση αίματος σε Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο, το οποίο είχε ληφθεί από αιμοδότη θετικό στον ιό του HIV (AIDS), που κατά το χρόνο της αιμοδοσίας δεν εντοπίστηκε, καθόσον ο δότης διήγε τη σιωπηλή φάση της λοίμωξης (γνωστή ως σιωπηλό παράθυρο) και λόγω του πρόσφατου της μόλυνσής του δεν εμφάνιζε αντισώματα.⁶

Ακολούθως, ζητήματα σχετικά με την ασφαλή μετάγγιση αίματος ανακύπτουν και λόγω ελλιπούς νομοθετικής ρύθμισης, όπως έχει καταγραφεί στο υπ' αριθ. 246/1999 πόρισμα της Ανεξάρτητης Αρχής του Συνηγόρου του Πολίτη και αφορά την ίδια περίοδο που δεν εφαρμοζόταν καθολικός μοριακός έλεγχος μονού δότη, κατά την οποία στη γυναικολογική κλινική Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου ελέγχθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις του ισχύοντος τότε νόμου η μολυσματικότητα του αίματος του δότη αναφορικά με την ύπαρξη ηπατίτιδας Β για το επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας Β (HbsAg) και προαιρετικά, κατόπιν προνοίας της Δ/σης του Τμήματος Αιμοδοσίας του άνω Ιδρύματος, έγινε έλεγχος και για το πυρηνικό αντιγόνο του εν λόγω ιού (anti-HBc). Ωστόσο, πριν

⁵ Βλ. Παράρτημα II, **Επιστημονικά πορίσματα** και λόγοι για την αναθεώρηση της γνώμης της 18/2/2003, που παρουσιάστηκαν από τον **ΕΜΕΑ**, σελ. 17-21, https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2003/200312016445/anx_6445_el.pdf

⁶Βλ.. Διοικ.Εφ.Τριμ. Αθ. 88/2007, Ισοκράτης, www.dsnet.gr

ολοκληρωθεί και η δεύτερη κατά τα άνω φάση του ελέγχου, το αίμα μεταγγίστηκε κατά το χρονικό διάστημα του «*παραθύρου*», κατά το οποίο είχε εξαφανιστεί το επιφανειακό αντιγόνο του ιού χωρίς να έχει εμφανιστεί ακόμη το αντίσωμα στο πυρηνικό αντιγόνο, το οποίο δείχνει αποδρομή της λοίμωξης. Ως αποτέλεσμα, από την επώαση του ιού ο δέκτης του ύποπτου αίματος που μεταγγίστηκε, νόσησε τρεις μήνες μετά και υπέστη σοβαρές επιπλοκές στην υγεία του. Το άνω πόρισμα που εκδόθηκε έκρινε ότι οι εμπλεκόμενοι ιατροί μπορεί να προχώρησαν με πρωτοβουλία τους σε πρόσθετες πέρα από τις επιβαλλόμενες από τον ισχύοντα νόμο εξετάσεις αλλά δεν αξιολόγησαν σωστά τους κανόνες και τις θεμελιώδεις αρχές της ιατρικής επιστήμης (*lege artis*). Το συγκεκριμένο αίμα έπρεπε είτε να απορριφθεί είτε να υποβληθεί σε σειρά και άλλων ελέγχων για το χαρακτηρισμό της καταλληλότητάς του.⁷ Για παρόμοιους λόγους στην Ινδία υπό τις τρέχουσες συνθήκες γίνεται νομοθετική μεταβολή ανά διατία, προκειμένου η ιατρική πρακτική να προσαρμόζεται στις ραγδαίες εξελίξεις που αφορούν τις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες και τους ενδεδειγμένους ελέγχους που διεξάγονται προς διασφάλιση της εφαρμογής τους.

Σύμφωνα με απόφαση του Ανώτατου Δικαστηρίου του Καναδά, στην υπόθεση *ter Nuezen κατά Korn*⁸, το σκεπτικό της οποίας είχε διεθνή νομική απήχηση, σε περίπτωση που ένας ιατρός θεωρηθεί ύποπτος κακής πρακτικής, εάν δεν έχουν τηρηθεί οι κανόνες επιστήμης και τέχνης αλλά και οι κατά περίπτωση κατευθυντήριες οδηγίες, το πρότυπο περίθαλψης καθορίζεται με βάση τις γνώσεις και την εμπειρία του μέσου επαγγελματία εμπειρογνώμονα. Έτσι, το κριτήριο προσδιορισμού του βαθμού υπαιτιότητας σε περίπτωση πλημμελούς περίθαλψης θα προσδιοριστεί με βάση τη φροντίδα που παρέχει ένας λογικός γιατρός σε παρόμοιες συνθήκες. Οι αρχές της δεοντολογίας, με βάση τις οποίες καταλογίζονται ευθύνες στους παρόχους υπηρεσιών υγείας, καθιστούν επιτακτικό τα μέλη τους, γιατροί και νοσηλευτές, να γνωρίζουν επιπρόσθετα ότι οφείλουν να αναμένουν πιθανές ηθικές συγκρούσεις κατά την άσκηση του λειτουργήματός τους, που

⁷ Βλ. *Συνήγορος του Πολίτη*, Αθήνα 346/1999, *Ισοκράτης*, www.dsnet.gr

⁸ Βλ. *ter Nuezen κατά Korn* (1995), 3 SCR 674, στο δημοσιευμένο άρθρο του Brian Grainger, *CMAJ, Legal and Ethical Considerations in Blood Transfusion, CMAJ June 1, 1997* (vol. 156, no 11), *CMAJ.JAMC, Canadian Medical Association 1997*, https://www.collectionscanada.gc.ca/eppparchive/100/201/300/cdn_medical_association/cmaj/vol-156/issue-11/blood/backgrnd/grainger.htm

σχετίζονται με τη μορφή της υπό εφαρμογή ιατρικής θεραπείας. Οι ίδιοι οι συντάκτες, που καθόρισαν τις αρχές της Βιοηθικής της Βόρειας Αμερικής, πρότειναν ένα σημείο αναφοράς, για να βοηθήσουν στην κρίση πότε μία παραβίαση αρχής από τον ιατρό μπορεί να δικαιολογηθεί, όταν προκύπτει ηθικό δίλημμα, όπως στην περίπτωση που ο ασθενής αρνείται την προτεινόμενη μορφή θεραπείας. Ειδικότερα, σε περίπτωση άρνησης αποδοχής μετάγγισης αίματος είτε για θρησκευτικούς λόγους είτε γιατί ο ασθενής εκτιμά υποκειμενικά ότι ο κίνδυνος θα είναι μεγαλύτερος από τον αντικειμενικά μετρήσιμο, η σύγκρουση μεταξύ της αυτονομίας του ασθενούς και του ηθικού καθήκοντος του ιατρού να σώσει μια ζωή είναι ολική. Στην περίπτωση αυτή γίνεται μία προσπάθεια διαμεσολάβησης, που στηρίζεται στην προϋπόθεση ότι η άρνηση της θεραπείας είναι βάσιμη. Αν, όμως, ο ασθενής χάσει τις αισθήσεις του και η σωματική του ακεραιότητα ή η υγεία του τεθεί σε άμεσο και σοβαρό κίνδυνο, ο ιατρός θα μπορούσε να παρέμβει χωρίς να θεμελιωθεί σε βάρος του αστική ή ποινική ευθύνη, εφόσον κριθεί ότι ενεργούσε σε συνθήκες που συνιστούσαν κατάσταση ανάγκης. Ειδικότερα, σε περίπτωση άρνησης μετάγγισης από ενήλικο ασθενή, το πρώτο συγκρουσιακό ζήτημα που προκύπτει, αφορά την υγεία ως δικαίωμα αλλά και ως κοινωνικό αγαθό. Δεν μπορεί κάποιος να υποχρεωθεί να είναι υγιής, διότι με αυτό το σκεπτικό θα έπρεπε όλοι να λογοδοτούν για τον τρόπο της ζωής που κάνουν. Άλλωστε, κατά την άσκηση του ιατρικού λειτουργήματος κυριαρχεί η αρχή της αυτονομίας του ασθενούς, της οποίας σπουδαιότερη εκδήλωση αποτελεί η υποχρέωση λήψης της συναίνεσής του πριν από κάθε ιατρική πράξη. Και μάλιστα αυτή η συναίνεση δεν είναι μετέωρη αλλά απαιτείται να έχει προηγηθεί ενημέρωση. Η αρχή αυτή είναι ίσως εκείνη που διαπερνά όλα τα σχετικά ευρωπαϊκά και διεθνή κείμενα και παρά τις επιμέρους διαφοροποιήσεις τους έχει σχεδόν ταυτόσημη διατύπωση.⁹

Ένας γιατρός μπορεί να ευθύνεται για παραβίαση της αρχής της συναίνεσης με τρεις τρόπους: αν δεν έχει ζητήσει συγκατάθεση, αν δεν έχει αποκαλύψει σωστά τις πληροφορίες που απαιτούνται, ώστε να μην αμφισβητείται ότι ο ασθενής ενημερώθηκε πριν συγκατατεθεί, ή αν η παροχή θεραπείας έγινε παρά

⁹ Βλ.. το άρθρο 5 της Σύμβασης του Οβιέδο, Ν. 2619/1998, [ΦΕΚ Α 132], <https://www.iatrikodikaio.com>, καθώς και το άρθρο 6 της Οικουμενικής Διακήρυξης της UNESCO του 2005, http://medlawbioethics.gr/images/entypa/unesco_human_genome_gr.pdf)

τη ρητή άρνηση του ασθενούς. Στην υπόθεση Tribunale di Milano, V sezione civile. Sentenza (n. 14883 del 16 dicembre 2008),¹⁰ ο νοσηλευόμενος Remo Liessi, ενώ λάμβανε θεραπεία για κακοήγη γαστρικό όγκο, πέθανε στο νοσοκομείο San Carlo στο Μιλάνο κατά τη διάρκεια μετάγγισης αίματος που είχε αρνηθεί σθεναρά αλλά του χορηγήθηκε μετά από εισαγγελική εντολή. Το επιληφθέν Δικαστήριο επιδίκασε στους συγγενείς του θανόντος έντοκη αποζημίωση αλλά μόνο λόγω των βάνουσων μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για τη μετάγγιση, οι οποίες, σύμφωνα με τους τεχνικούς εμπειρογνώμονες που κατέθεσαν στο ακροατήριο, συνέβαλαν στο να προκληθεί καρδιακή προσβολή στον ασθενή. Με βάση το σκεπτικό της πρωτόδικης απόφασης η μη παρεμπόδιση ενός γεγονότος, που κάποιος έχει λειτουργικό καθήκον ή και νομική υποχρέωση να αποτρέψει, ισοδυναμεί με την πρόκλησή του. Παρά ταύτα, το δευτεροβάθμιο Δικαστήριο, απορρίπτοντας το ρόλο του ιατρού ως κυρίαρχου της υγείας του ασθενούς, έκανε λόγο ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση οι εμπλεκόμενοι στην υπόθεση επαγγελματίες υγείας δεν επιδίωξαν ως όφειλαν 'θεραπευτική συμμαχία' στο πλαίσιο του αναγνωρισμένου στο Ιταλικό Σύνταγμα δικαιώματος του ασθενούς να αρνηθεί την εν λόγω ιατρική επέμβαση με βάση την αρχή της αυτονομίας. Κατόπιν τούτου, έκρινε ότι ο ασθενής είχε το δικαίωμα να ζητήσει και να λάβει εξιτήριο σε περίπτωση διαφοράς απόψεων σχετικά με τη θεραπεία που θα εφαρμόζαν.

(3.5) Η άρνηση μετάγγισης αίματος ενόψει της δυνατότητας εφαρμογής εναλλακτικών μορφών θεραπείας ως στοιχείο πολιτιστικού πλουραλισμού

Είναι γεγονός ότι ως προς το επιχείρημα της προστασίας της ζωής, λαμβανομένου υπόψη ότι η άρνηση μετάγγισης αίματος κατ' αρχήν θέτει σε κίνδυνο τη συνέχισή της, η κατάσταση από άποψη νομικής δογματικής γίνεται ακόμη πιο περίπλοκη. Στην ελληνική έννομη τάξη δικαίωμα στο θάνατο δεν υπάρχει, διαφορετικά θα υπήρχε αξίωση πρωτίστως έναντι του κράτους, όχι μόνο να μην εμποδίσει την άσκηση του δικαιώματος αλλά ενδεχομένως και να παράσχει τα

¹⁰Βλ. υπό Carlo Petrini, *Ethical and legal aspects of refusal of blood transfusions by Jehovah's Witnesses, with particular reference to Italy*, *Blood Transfusion* 2014 Jan; v 12 (Suppl. 1), pages 395-401, PMC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23736931/>

κατάλληλα μέσα γι' αυτήν. Εντούτοις, τόσο η υποβοηθούμενη αυτοκτονία όσο και η κατ' απαίτηση ανθρωποκτονία τιμωρούνται κατά το Ποινικό Δίκαιο ως εγκλήματα κατά της ζωής, έστω και ως προνομιούχα. Συνεπώς, το δικαίωμα στο θάνατο, συναγόμενο μάλιστα από το δικαίωμα ανάπτυξης της προσωπικότητας, δεν υπάρχει, αφού το δικαίωμα αυτό θα ισοδυναμούσε με καταστροφή της προσωπικότητας. Από την άλλη πλευρά, δεν υποχρεούται κάποιος να ζησει και έτσι μπορεί να επιλέξει να αρνηθεί να λάβει μια θεραπεία, ακόμη και αν το αποτέλεσμα είναι ο θάνατός του. Σε αυτήν την περίπτωση υπεισέρχεται *'η αρχή της αναλογικότητας'*, με την έννοια ότι, αν υπάρχουν άλλες τεχνικές πλην της μετάγγισης αίματος, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποφευχθεί ο θάνατος του ασθενούς, θα πρέπει να επιλεγούν αυτές. Εδώ εντάσσονται ειδικότερα οι νέες τεχνικές αναίμακτης ιατρικής και χειρουργικής, στις οποίες προστίθεται και η δυνατότητα χρήσης του συνθετικού αίματος αντί του φυσικού, που, μολονότι δεν αποτελεί το τέλειο υποκατάστατο, έχει θετικά αποτελέσματα. Υπό το πρίσμα των πιο πάνω σκέψεων, προσφάτως τα Δικαστήρια στις Η.Π.Α. αναγνώρισαν το δικαίωμα των Χριστιανών Μαρτύρων του Ιεχωβά στην άρνηση της μετάγγισης βιολογικού αίματος καίτοι υπό την απειλή του θανάτου, διότι το δικαίωμα του ατόμου στον αυτοπροσδιορισμό και την αυτοδιάθεση υπερισχύει του πατερναλιστικού και κοινωνικού ενδιαφέροντος του κράτους. Έτσι, αν οι επιλαμβανόμενοι ιατροί έλθουν αντιμέτωποι με μια κατάσταση όπου ο ικανός, πλήρως συνειδητοποιημένος και σε πνευματική διαύγεια ενήλικος ασθενής αρνηθεί για θρησκευτικούς ή άλλους βάσιμους ιδεολογικούς λόγους τη μετάγγιση βιολογικού αίματος ως προτεινόμενη θεραπευτική μέθοδο, θα προτιμήσουν να επιδιώξουν άμεσα τη νομική τους κατοχύρωση από οποιαδήποτε ευθύνη σε περίπτωση επιπλοκών υγείας ή ενδεχόμενου θανάτου, παρά να εκτεθούν σε μακρόχρονους δικαστικούς αγώνες για φερόμενη αυθαίρετη επιθετική συμπεριφορά ενάντια στη βούληση του ασθενούς. Σε επείγουσες καταστάσεις στη Μεγάλη Βρετανία η νομολογία ορίζει ότι ο ιατρός μπορεί να μη λάβει καθόλου υπόψη την σε προγενέστερο χρόνο ενυπόγραφη δήλωση με οδηγίες του ασθενούς να μη γίνει σ' αυτόν μετάγγιση, η οποία ως ελεύθερα ανακλητή θεωρείται μη δεσμευτική, εφόσον κατά το κρίσιμο χρονικό διάστημα υπάρχει απώλεια συνείδησης. Προέχει το καθήκον του ιατρού για τη διάσωση της ζωής, εκτός εάν έχει οριστεί δικαστικώς ή εξωδίκως αντιπρόσωπος (πληρεξούσιος), που να υποκαθιστά κατά το χρόνο εκείνο τη δήλωση βούλησης του νοσηλευόμενου. Τέλος, στην Ιαπωνία

ακολουθείται η ιατρική πρακτική ‘της σχετικής αναίμακτης θεραπείας’, όπου η άρνηση του ασθενούς να του γίνει μετάγγιση, θα συνεκτιμηθεί, εφόσον όμως δεν υφίσταται έκτακτη ανάγκη. Σε κάθε περίπτωση, τα δημόσια νοσοκομεία στη χώρα αυτή αποφεύγουν να αναλάβουν το ρίσκο της αναίμακτης θεραπείας, διότι δεν υπάρχει ακόμη νομοθετική πρόβλεψη για προγράμματα ασφαλιστικής κάλυψης υγείας από αντίστοιχο κίνδυνο. Έτσι, ένεκα της εκεί ισχύουσας νομοθεσίας και του υφιστάμενου συστήματος ασφάλισης υγείας, τίθενται όροι με την επιβολή περιορισμών στη βούληση του ασθενούς κατά την εισαγωγή του στη νοσηλευτική μονάδα.

Κινούμενο σε παράλληλη γραμμή πλευσης, το Διοικητικό Εφετείο της Αθήνας¹¹ έκρινε ότι δεν απαγορεύεται καταρχήν από τα άρθρα 49 και 50 της Συνθήκης της Ευρωπαϊκής Κοινότητας η μη έγκριση κατά την εθνική νομοθεσία της νοσηλείας ασφαλισμένου σε θεραπευτήριο άλλου κράτους μέλους της Κοινότητας. Η άρνηση της εγκρίσεως, όμως, είναι δυνατή, μόνο εφόσον υπάρχει η δυνατότητα να παρασχεθεί εγκαίρως στην Ελλάδα η ίδια ή εξίσου αποτελεσματική για τον ασθενή θεραπευτική αγωγή. Το ζήτημα αυτό απασχόλησε με την υπ’ αριθ. C-243/19 υπόθεση ενώπιόν Του το Δικαστήριο της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΔΕΕ) στο Λουξεμβούργο. Σύμφωνα με το ιστορικό της υπόθεσης πατέρας Μάρτυρας του Ιεχωβά ζήτησε από το εθνικό σύστημα υγείας στη Λετονία να του χορηγήσει έγκριση, ούτως ώστε να μπορέσει ο γιος του να τύχει προγραμματισμένης υγειονομικής περίθαλψης στην Πολωνία, όπου η επέμβαση σε εγχείρηση καρδιάς πραγματοποιήθηκε τελικά χωρίς μετάγγιση αίματος. Με την από 29/10/2020 απόφασή του το εν λόγω Δικαστήριο δέχθηκε ότι, όταν είναι διαθέσιμη στο κράτος μέλος ασφαλίσεως νοσοκομειακή περίθαλψη, της οποίας η αποτελεσματικότητα από ιατρική άποψη είναι αναμφισβήτητη, πλην όμως οι θρησκευτικές πεποιθήσεις του ασφαλισμένου εναντιώνονται στη χρησιμοποιούμενη μέθοδο θεραπείας, το σύστημα του κράτους - μέλους ασφαλίσεως δεν είναι δυνατόν να εκτεθεί σε κίνδυνο επιπλέον δαπανών, συνδεδεμένο με την κάλυψη του κόστους της διασυνοριακής υγειονομικής περίθαλψης, και το κράτος - μέλος αυτό δεν θα υποστεί κατ’ αρχήν πρόσθετη οικονομική επιβάρυνση σε μια τέτοια περίπτωση. Κατά την άνω απόφαση τέτοια άρνηση σε ασφαλισμένο ασθενή εισάγει μεν

¹¹ Βλ. τη με αριθ. ΔιοικΕφΑθ. (ουσίας) 1715/2011 απόφαση – Ισοκράτης, www.dsanet.gr

έμμεση διακριτική μεταχείριση στηριζόμενη στη θρησκεία αλλά δύναται να δικαιολογηθεί από τον θεμιτό σκοπό της διαφύλαξης των δυνατοτήτων του συστήματος υγείας ή της διατήρησης ικανού ιατρικού δυναμικού του κράτους ασφάλισης. Με τέτοιες συνθήκες, όμως, θίγεται σοβαρά η αρχή της αυτονομίας του ασθενούς, διότι αποτρέπεται να αξιώσει εναλλακτική μορφή θεραπείας ακόμη και με χρήση υποκατάστατων προϊόντων αίματος, όταν αυτή δεν είναι διαθέσιμη εντός του κράτους ασφάλισης.¹²

Στην περίπτωση των ανηλίκων επί ηθικού διλήμματος του ιατρού στο ζήτημα της μετάγγισης αίματος, η προσέγγιση διεθνώς είναι τελείως διαφορετική, διότι δεν τίθεται απλώς θέμα αν κάποιος θα συναινέσει στην παροχή μιας ιατρικής πράξης, αφού διακυβεύονται η υγεία και η ζωή τρίτου προσώπου και δη του ανηλίκου. Η θέση των δικαστηρίων στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπως και στην Ελλάδα, είναι ότι οι θρησκευτικές πεποιθήσεις των γονέων είναι υποδεέστερες από την ευημερία του παιδιού και μπορούν να υπερκεραστούν, προκειμένου να σωθεί η ζωή του. Εντούτοις, σε ορισμένες περιπτώσεις στο Ηνωμένο Βασίλειο συνεκτιμάται η γνώμη του ίδιου του εφήβου, όταν είναι αρκετά ώριμος.

(3.6) Η νομολογία του Ευρωπαϊκού Δικαστηρίου Δικαιωμάτων του Ανθρώπου (ΕΔΔΑ) για τα δικαιώματα του ασθενούς σε κρίσιμη αιματολογική κατάσταση

Οι πιο πάνω θέσεις δεν έχουν υιοθετηθεί καθολικά από το Ευρωπαϊκό Δικαστήριο Δικαιωμάτων του Ανθρώπου (ΕΔΔΑ) στο Στρασβούργο. Πιο συγκεκριμένα, το 1993 το εν λόγω Δικαστήριο ανέτρεψε απόφαση του Ανώτατου Δικαστηρίου της Αυστρίας για διακριτική μεταχείριση λόγω θρησκευμάτων, αναθέτοντας την επιμέλεια του προσώπου των ανηλίκων τέκνων σε μητέρα Μάρτυρα του Ιεχωβά, παρόλο που εκ πεποιθήσεως αρνείτο τη μετάγγιση αίματος

¹² Βλ. Απόφαση στην υπόθεση με αριθ. C-243/19, Α. κατά Veselības ministrija του Δικαστηρίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης, όπου 'η άρνηση του κράτους μέλους ασφαλίσεως ασθενούς να χορηγήσει προηγούμενη έγκριση για την επιστροφή εξόδων διασυνοριακής υγειονομικής περίθαλψης, όταν είναι διαθέσιμη αποτελεσματική νοσοκομειακή περίθαλψη στο κράτος ασφαλίσεως, πλην όμως οι θρησκευτικές πεποιθήσεις του ασφαλισμένου εναντιώνονται στη χρησιμοποιούμενη μέθοδο θεραπείας, εισάγει διαφορετική μεταχείριση στηριζόμενη εμμέσως στη θρησκεία.' - Ανακοινωθέν τύπου αριθ. 134/20, (20/10/20).

https://curia.europa.eu/jcms/jcms/p1_3304180/en/, βλ. και <https://www.lawspot.gr/node/270164>

σε αυτά.¹³ Περαιτέρω, στην υπόθεση TAGANROG LRO και άλλοι κατά Ρωσίας, (αριθ. 32401/10),¹⁴ που δημοσιεύθηκε την 7/6/2022, έγιναν δεκτά τα εξής: «Η ελευθερία να αρνηθεί κάποιος ορισμένη ιατρική θεραπεία ή να επιλέξει εναλλακτική μορφή αυτής είναι απόλυτα σύμφωνη με τις αρχές του αυτοπροσδιορισμού και της αυτονομίας του ατόμου. Για να έχει νόημα αυτή η ατομική ελευθερία, οι ασθενείς πρέπει να έχουν το δικαίωμα να επιλέγουν ό,τι είναι απόλυτα σύμφωνο με τις απόψεις και τις αξίες τους, ανεξαρτήτως του πόσο παράλογες, άσοφες ή ασύνετες μπορεί να φαίνονται τέτοιες επιλογές σε άλλους. Ένας ικανός, συνειδητοποιημένος ενήλικος ασθενής είναι ελεύθερος να αποφασίσει, εν προκειμένω, εάν θα υποβληθεί ή όχι σε χειρουργική επέμβαση ή αν, για τον ίδιο λόγο, θα δεχθεί μετάγγιση φυσικού αίματος ή θα προτιμήσει υποκατάστατα τεχνητού αίματος. Η ελεύθερη επιλογή και η αυτονομία είναι θεμελιώδεις παράγοντες για τη ζωή και, χωρίς να υφίσταται καμιά απολύτως ένδειξη ότι υπάρχει ανάγκη για την προστασία της δημόσιας υγείας, το Κράτος θα πρέπει να απέχει από κάθε επέμβαση στο δικαίωμα του ατόμου να προβαίνει σε ελεύθερες επιλογές στο χώρο ιατρικής περίθαλψης, άλλως οποιαδήποτε τέτοια παρέμβαση αποδυναμώνει αντί να ενισχύει την αξία της ζωής». Η άνω πρόσφατη απόφαση είναι δεσμευτική για όλα τα κράτη – μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης καθώς και για όσα υπάγονται στη διεθνή δικαιοδοσία του. Ενόψει δε της εξελισσόμενης δυναμικής στην παραγωγή και χρήση ως υποκατάστατου του τεχνητού αίματος, προοιωνίζεται στο εγγύς μέλλον σωρεία αλλαγών στη νομοθεσία σχετικά με τη διαχείριση του αίματος, φυσικού και τεχνητού, και κατ' επέκταση στην ιατρική και τη δικαστική πρακτική με βάση τη βούληση του ασθενούς.

(3.7) Η θέση των Χριστιανών Μαρτύρων του Ιεχωβά για το αίμα και τα υποκατάστατα αυτού ως θεραπευτικά μέσα

Οι Χριστιανοί Μάρτυρες του Ιεχωβά, ως η πιο γνωστή θρησκευτική κοινότητα που αρνείται τη μετάγγιση ολόκληρου του αίματος αλλά και των κύριων

¹³ Βλ.. *Hoffman κατά Αυστρίας*, no. 12875/87, judgment of June 1993, Series A no. 255-C, European Court of Human Rights, Research Report, Bioethics and the case-law of the Consent to Medical Examination or Treatment, σελ. 38 & 39, https://www.echr.coe.int/documents/research_report_bioethics_eng.pdf

¹⁴ Βλ. European Court of Human Rights, Third Section, **Case of Taganrog and LRO and others v. Russia** [Applications nos 32401/10 and 19 others], Strasbourg, 7 June 2022, pages 26 & 27, <https://hudoc.echr.coe.int>

συστατικών του (ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος) για θρησκευτικούς αποκλειστικούς λόγους και όχι για τους αντιληπτούς κινδύνους μετάγγισης, φέρουν συχνά συμπληρωμένη ενυπόγραφα έγγραφη δήλωσή τους συνυπογεγραμμένη και από τρίτο πρόσωπο που λειτουργεί ως μάρτυρας, η οποία απαριθμεί τα προϊόντα αίματος και τις αυτόλογες διαδικασίες που είναι ή δεν είναι αποδεκτές από αυτούς. Κάθε άτομο ξεχωριστά έχει την ευχέρεια για λόγους συνείδησης να πάρει την προσωπική του απόφαση για παράγωγα συστατικά του αίματος πρωτογενή ή επεξεργασμένα, όπως αιμοσφαιρίνη, λευκωματίνη, ινωδογόνο, ανοσοσφαιρίνες, κρυσταλλοειδή ή κλάσματα λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων και παράγοντες πήξης, [π.χ. το συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) και ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa, που έχει εγκριθεί φαρμακευτικά παγκοσμίως για χρήση σε ασθενείς με ανεπάρκεια παραγόντων {αιμορροφιλία} και ειδικά στην Ευρώπη για χρήση σε ασθενείς με συγγενείς διαταραχές των αιμοπεταλίων]. Γι' αυτό, θα ήταν σκόπιμο να γίνει μια ειλικρινής και εμπιστευτική συζήτηση με τον ασθενή σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους της απόφασής του χωρίς να θίγεται η ελεύθερα και ρητά εκπεφρασμένη επιθυμία του, με σκοπό να εξακριβωθεί εκ των προτέρων ποια προϊόντα ή διαδικασίες είναι αποδεκτά από τον ίδιο. Κατά περίπτωση ο ασθενής και η κλινική ομάδα μπορεί να θεωρήσουν χρήσιμο να επικοινωνήσουν με την τοπική Επιτροπή Συνδέσμου Νοσοκομείων των Μαρτύρων του Ιεχωβά. Ενώ απορρίπτουν ακόμη και την αυτόλογη προκατάθεση αίματος, που γίνεται με σκοπό την αποθήκευση για μετέπειτα επαναχορήγηση, είναι πάγια θέση τους να μη φέρουν αντίρρηση σε εναλλακτικές θεραπευτικές στρατηγικές στη χρήση αίματος, όπως η διεγχειρητική κυτταρική διάσωση (ICS – Intraoperative Cell Salvage), η αφαίρεση, η αιμοκάθαρση, η καρδιακή παράκαμψη και η ισοογκαιμική αιμοαραίωση (acute normovolaemic haemodilution - ANH), υπό την προϋπόθεση ότι ο νοσοκομειακός εξοπλισμός είναι γεμάτος με μη αιμομικτικά υγρά (κολλοειδή ή κρυσταλλοειδή διαλύματα). Τα ανασυνδυασμένα προϊόντα, όπως είναι η χρήση φορέων οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη, οι διεγερτικοί παράγοντες ερυθροποίησης (π.χ. RHuEpo), και οι παράγοντες διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (π.χ. G-CSF ή GM-CSF), είναι αποδεκτά. Αποδεκτοί είναι και οι φαρμακολογικοί παράγοντες, στους οποίους περιλαμβάνονται ο ενδοφλέβιος σίδηρος και το τρανεξαμικό οξύ, που μπλοκάρει την ινωδόλυση.

(3.8) Λόγοι για την ανάπτυξη στρατηγικών αντικατάστασης της μετάγγισης του φυσικού αίματος και των παραγώγων του

Παρά το ότι για τη μείωση της απώλειας αίματος με τις στρατηγικές, που σχετίζονται με τις διαγνωστικές εξετάσεις και τη χρήση αιμοστατικών παραγόντων, μπορούν να επιτευχθούν υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, η κλινική ζήτηση για μετάγγιση **RBC** [ερυθρών αιμοσφαιρίων] εξακολουθεί να είναι παρούσα και άμεση για χειρουργικές επεμβάσεις και αιματολογικές κακοήθειες. Από την άλλη πλευρά, αν και οι μεταγγίσεις αίματος έχουν σώσει ζωές στα 100 περίπου χρόνια εφαρμογής τους, τα οφέλη τους σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας αναιμίας εξακολουθούν να συζητούνται. Ένας μεγάλος όγκος βιβλιογραφίας τεκμηριώνει τις πολλές πιθανές βλάβες που προκύπτουν από τις μεταγγίσεις βιολογικού αίματος. Ειδικότερα, η αλλογενής μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σχετίζεται με γνωστές στον ιατρικό κύκλο ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Στους λοιμώδεις κινδύνους περιλαμβάνεται πιθανή μετάδοση από ιούς, βακτήρια και παράσιτα, που μεταδίδουν νοσήματα, στα οποία συγκαταλέγονται και οι σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες (νοσήματα prion). Οι μη λοιμώδεις κίνδυνοι, που περιλαμβάνουν πυρετικές μη αιμολυτικές, αιμολυτικές και αλλεργικές αντιδράσεις, οξεία πνευμονική βλάβη (*TRALI – μη καρδιακό πνευμονικό οίδημα*) καθώς και υπερφόρτωση κυκλοφορίας από μετάγγιση (TACO), είναι συχνότεροι από τους λοιμώδεις και σχετίζονται με μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Εξάλλου, το αυξανόμενο κόστος συλλογής, επεξεργασίας και διασταύρωσης του φυσικού αίματος σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ο αριθμός των μονάδων που συλλέγονται από αιμοδοτές είναι ανεπαρκής για να ανταποκριθεί στις αυξανόμενες απαιτήσεις της σύγχρονης ιατρικής και χειρουργικής, παρότι κατά τις εκτιμήσεις του Π.Ο.Υ. 108 εκατομμύρια μονάδες αίματος συλλέγονται παγκοσμίως σε ετήσια βάση, όταν κάποιος χρειάζεται αίμα κάθε 2 δευτερόλεπτα, έχει οδηγήσει τους επαγγελματίες υγείας σε αναζήτηση υποκατάστατων της συμβατικής μετάγγισης του ανθρώπινου αίματος, που αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη επιλογή. Σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία του Αμερικανικού Ερυθρού Σταυρού ο αριθμός των αιμοδοτών στις Η.Π.Α. είναι 6,8 εκατομμύρια ετησίως κατά μέσο όρο. Αν και εκτιμάται ότι το 38% του πληθυσμού της χώρας αυτής θεωρείται ότι θα πληρούσε τις προϋποθέσεις για αιμοδοσία, μόνο το 10% του επιλέξιμου πληθυσμού ανταποκρίνεται. Στην ανάγκη ανάπτυξης συνθετικών υποκατάστατων αίματος δεν έχει οδηγήσει μόνο ο ανεπαρκής αριθμός αιμοδοτών, αλλά και άλλοι παράγοντες, όπως η αύξηση της συχνότητας ασθενειών

που αναζητούν ιατρικές παρεμβάσεις, η αύξηση των τροχαίων ατυχημάτων και οι πόλεμοι. Ειδικά, για έναν τραυματισμένο στρατιώτη σ' ένα απομακρυσμένο πεδίο μάχης δεν θα είχε μεγάλη σημασία αν ένα προϊόν συνθετικού αίματος δεν είναι τόσο αποτελεσματικό όσο το βιολογικό αίμα, αφού είναι αδύνατο να του προσφέρουν μια τέτοια μετάγγιση. Περαιτέρω, η μόλις πρόσφατη παγκόσμια ανησυχία και το τεράστιο κόστος σε ανθρώπινες ζωές που προκάλεσε η πανδημία από τον κορονοϊό COVID-19, απέδειξε χωρίς αμφιβολία πόσο ευάλωτα καθίστανται παγκοσμίως τα συστήματα υγείας από έλλειψη υποδομής και κατάλληλα προετοιμασμένου επιστημονικού προσωπικού, όταν δέχονται ευρύτερης κλίμακας πίεση από διασπορά νέων λοιμωδών νόσων.

(3.9) Τεχνητό αίμα: Μια νέα διάσταση στην επιστήμη των μεταγγίσεων

Ο κύριος στόχος του αποκαλούμενου τεχνητού αίματος είναι στην παρούσα φάση να παρέχει προσωρινή υποστήριξη στο κυκλοφορικό σύστημα ως γέφυρα, ιδίως όταν σε περίπτωση διάγνωσης απλαστικής αναιμίας λαμβάνονται με θεραπευτική αγωγή παράλληλα μέτρα τόνωσης του μυελού των οστών για την παραγωγή νέων κυττάρων αίματος.¹⁵ Στην ουσία αυτά τα υποκατάστατα, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι επιτελούν όλες τις λειτουργίες του ανθρώπινου αίματος αλλά επικεντρώνονται στην πιο άμεση, που αποβλέπει στη διατήρηση της ζωής με τη μεταφορά οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα σε όλο το σώμα. Για το λόγο αυτό τους έχει δοθεί ο όρος τεχνητοί φορείς οξυγόνου (**ΑΟC**). Διακρίνονται δε σε φορείς οξυγόνου με βάση τους υπερφθοράνθρακες (**PFC**) ή την αιμοσφαιρίνη (**HBOC**). Οι κύριες κλινικές ενδείξεις χορήγησης των υποκατάστατων αίματος περιλαμβάνουν τις περιπτώσεις τραύματος, εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης, καρδιαγγειακής χειρουργικής, αιμάτωσης ισχαιμικών ιστών, οξυγόνωσης στερεών όγκων, διατήρησης οργάνων υπό μεταμόσχευση και χρήσης τους ως φορέων φαρμάκου. Πλεονεκτούν έναντι του φυσικού αίματος ως προς τα εξής σημεία: Είναι άμεσα διαθέσιμα σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης ή σε απομακρυσμένα μέρη της γης, όπου παρατηρείται έλλειψη ασφαλούς αίματος για

¹⁵ Βλ. υπό *Christine A. Moore and Koyamangalath Krishnan, 'Aplastic Anemia', National Library of Medicine, NIH, National Center for Biotechnology Information, Starpearls Internet, Last Update: July 2018, 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534212/>*

μετάγγιση. Δεν προαπαιτείται για τη χρήση τους τεστ συμβατότητας, αφού μεταγγίζονται σε ασθενείς ανεξαρτήτως τύπου αντιγόνου αίματος. Έχουν μεγάλη διάρκεια ζωής και αποθήκευσης ακόμη και για χρόνια σε θερμοκρασίες δωματίου, ιδίως όταν είναι λυοφιλοποιημένα, με δυνατότητα άμεσης αναγέννησης μετά από προσθήκη νερού. Έχουν ικανοποιητικό χρόνο ενδοαγγειακής παραμονής, πριν απομακρυνθούν από τους νεφρούς και γενικότερα από το σώμα. Είναι αποστειρωμένα από παθογόνα. Τέλος, ιδίως προς όφελος ατόμων με αιματολογικές διαταραχές κατά τη διάρκεια καρδιακής προσβολής, παρέχουν γρηγορότερα και αποτελεσματικότερα από το φυσικό αίμα οξυγόνο στους ιστούς. Η παραγωγή τους μπορεί να είναι συνθετική ή με χημική απομόνωση ή με βάση τις ανασυνδυασμένες βιοχημικές τεχνολογίες.

(3.10) Κατανόηση των βασικών αρχών των υπερφθορανθράκων και των γαλακτωμάτων τους, που σχετίζονται με την παροχή οξυγόνου in vivo

Από τους βιοσυμβατούς συνθετικούς φορείς οξυγόνου οι υπερφθοράνθρακες (PFC) ως χημικά αδρανή οργανικά υγρά είναι ενώσεις άνθρακα και φθορίου με τεράστια ικανότητα διάσπασης αερίων και πολύ υψηλότερα ποσοστά διάχυσης O_2 από τα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) στους ιστούς. Σε σχέση με την αιμοσφαιρίνη που αποδίδει στους ιστούς το 25-30% του οξυγόνου που μεταφέρει, αυτοί αποδίδουν μέχρι και το 90% του μεταφερόμενου οξυγόνου λόγω της αδύναμης αλληλεπίδρασης των μορίων μεταξύ τους. Σε πειράματα πάνω σε ποντίκια κατά τη διάρκεια πρώιμων δοκιμών, διαπιστώθηκε ότι αυτά μπορούσαν να αναπνεύσουν μέσα σε υγρό διάλυμα PFC και να επιβιώσουν - (υγρή αναπνοή των θηλαστικών). Οι (υπερ)φθοράνθρακες είναι άχρωμα, άοσμα, μη εύφλεκτα υγρά υψηλής πυκνότητας, διπλάσια από αυτήν του νερού, σταθερά σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, δεν εισέρχονται συχνά σε χημικές αντιδράσεις και είναι ελάχιστα διαλυτοί. Έχουν μεγάλη διάρκεια αποθήκευσης που φτάνει το ένα έτος αλλά περιορισμένο χρόνο παραμονής στο κυκλοφορικό σύστημα, που ανέρχεται στις 48 ώρες. Είναι χρήσιμοι όχι τόσο για τη θεραπεία μαζικής απώλειας αίματος όσο για την αντιμετώπιση οξέων και απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, διότι το πρόβλημα στο οποίο εστιάζουν είναι η ανεπάρκεια σε οξυγόνο ή σε ορισμένες περιπτώσεις η περίσσεια άλλων αερίων. Είναι υδρογονάνθρακες, όπου όλοι οι δεσμοί C-H έχουν αντικατασταθεί από δεσμούς C-F. Αυτή η υποκατάσταση αλλάζει ριζικά τις φυσικές ιδιότητες των εν

λόγω οργανικών ενώσεων. Μελετώντας τη λειτουργία των διαμοριακών δυνάμεων και της επίδρασής τους στη διαλυτότητα των στοιχείων και των ουσιών, οι επιστήμονες διεπίστωσαν ότι το φθόριο, που είναι το πλέον ηλεκτραρνητικό απ' όλα τα χημικά στοιχεία και συνεπώς είναι αδύνατον να οξειδωθεί, δημιουργεί εξαιρετικά ισχυρό πολικό δεσμό με τον άνθρακα, που τον καθιστά σταθερό. Λόγω της εγγενούς συμμετρίας στη δομή της αλυσίδας φθοράνθρακα που σχηματίζεται δυνάμει του πολικού ομοιοπολικού δεσμού **C-F**, ακυρώνεται η πολικότητα των μορίων **PFC**, με αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η διαλυτότητα στο νερό. Περαιτέρω, εφόσον τα δίπολα του δεσμού αλληλοεξουδετερώνονται με συμμετρικό τρόπο, δεν μπορούν να εμφανιστούν δυνάμεις **van der Waals** μεταξύ των μορίων του **PFC**, που είναι απαραίτητες για τη διαλυτότητα στα λιπίδια. Γι' αυτό, οι υπερφθοράνθρακες έχουν τη μοναδική ιδιότητα να είναι όχι μόνο υδρόφοβοι αλλά και λιπόφοβοι. Συγκεκριμένα, δεν έχουν την τάση να αναμειγνύονται ούτε με το νερό, και συνακόλουθα με το αίμα, ούτε με λιπίδια. Αποτελούν τη βάση για σταθεροποίηση των ενέσιμων διασπορών μικροφουσαλίδων αερίων, που εγχέονται για κυκλοφορία στα τριχοειδή αγγεία, χωρίς να διαλύονται από τη συνδυασμένη επίδραση της αρτηριακής πίεσης και της πίεσης της επιφανειακής τάσης (πίεσης **Laplace**). Ένεκα της ακραίας υδροφοβίας των **PFC** και για να ξεπεραστεί η διεπιφανειακή τάση **PFC/νερού**, κρίθηκε απαραίτητο, πριν χορηγηθούν ενδοφλεβίως ως θεραπευτικά, να ενθυλακώνονται σε μονοστρωματικά λιπίδια και να σταθεροποιούνται σε γαλάκτωμα, έχοντας εν τω μεταξύ εμπλουτιστεί με θρεπτικά συστατικά, μια διαδικασία που συνεχώς εξελίσσεται εδώ και δεκαετίες. Άλλως, αν ο φθοράνθρακας εισαγόταν μόνος του ενδοφλεβίως, θα προκαλούσε θάνατο λόγω μη ανάμιξής του με το αίμα, πνευμονική εμβολή, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και ασφυξία. Τα γαλακτωματοποιημένα σωματίδια **PFC** είναι περίπου το 1/40 του μεγέθους της διαμέτρου ενός ερυθροκυττάρου (**RBC**), οπότε μπορούν ως στοχευμένα σταγονίδια να διασχίζουν τριχοειδή αγγεία, μέσα από τα οποία δεν ρέουν ερυθροκύτταρα, μεταφέροντας οξυγόνο σε όλους τους ιστούς. Λόγω του κινδύνου πρόκλησης μικροεμβολισμού μέσω απόφραξης του μικροαγγειακού συστήματος από μικρογαλακτώματα με διάμετρο σταγονιδίου κάτω του 1μm, αναπτύχθηκαν στην πορεία νανογαλακτώματα με διάμετρο σταγονιδίου περίπου 100nm, τα οποία κατά τη χρήση τους σε πρόσφατες προκλινικές και κλινικές δοκιμές έδειξαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων για καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο. Στην πρώτη γενιά γαλακτωμάτων

PFC που αναπτύχθηκαν στη δεκαετία του 1980 ανήκει το **Fluosol-DA-20**, που παρασκευάστηκε στην Ιαπωνία και χορηγήθηκε με έγχυση 500 ml και 1000 ml σε ασθενείς με σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία και απώλεια αίματος σχετιζόμενη με χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του οισοφάγου. Μεταγενέστερες *in vitro* και *in vivo* κλινικές δοκιμές εξέτασαν τη χρήση του σε πλήθος ασθενών με διαφορετικά κλινικά προβλήματα, όπως σοβαρή αναιμία, περιφερική αγγειακή νόσο και εκτεταμένη απώλεια αίματος από χειρουργικό τραύμα. Αυτές οι δημοσιευμένες δοκιμές απέδειξαν ότι το πρώτο ευρέως διαθέσιμο γαλακτώμα **PFC** είχε τα πλεονεκτήματά του ως ενέσιμος παράγοντας οξυγόνωσης ιστού. Παρότι μέχρι στιγμής είναι το μόνο που εγκρίθηκε το 1989 από την FDA για χρήση σε περιπτώσεις στεφανιαίας αγγειοπλαστικής, αποσύρθηκε το 1994 λόγω της εξαιρετικά περιορισμένης διάρκειας ζωής του εντός του κυκλοφορικού συστήματος και για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η παροδική πτώση των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων καθώς και η πνευμονία. Εντούτοις, εξακολούθησε η παρασκευή προϊόντων φορέων οξυγόνου με βάση τα **PFC**. Σημειωτέον ότι αυτά δεν μεταβολίζονται και η μακρά παραμονή τους στο σώμα επί 18-24 μήνες εγείρει εύλογα ερωτήματα κατά πόσο επιβαρύνουν το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, επιδρώντας στη λειτουργικότητά του. Από τα προϊόντα **PFC** επόμενης γενιάς, τέθηκαν σε χρήση τα ακόλουθα: (1). το **Perftoran**, που εγκρίθηκε στη Ρωσία, το Καζακστάν, την Κιργιζία, την Ουκρανία και το Μεξικό για το διάστημα από το 2005 μέχρι το 2010, αλλά στη συνέχεια εγκαταλείφθηκε για υπόταση και πνευμονικές επιπλοκές, για να επανεμφανιστεί μετονομασμένο ως **Vidaphor** αναμένοντας νέες κλινικές δοκιμές. Πρόλαβε, όμως, να χορηγηθεί σε περισσότερα από 35.000 άτομα με καλά αποτελέσματα και λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες. (2). Το **Oxygent**, που έφθασε σε δοκιμές φάσης III που σταμάτησαν προσωρινά και βρίσκεται επί του παρόντος υπό κλινική έρευνα στην Κίνα. (3). Το **Oxycyte**, που ολοκλήρωσε επιτυχώς δοκιμές φάσης II αλλά εγκαταλείφθηκε από το χορηγό του το 2014 για οικονομικούς λόγους και για έλλειψη εγγραφής ασθενών. (4). Εν συνεχεία, για την προετοιμασία ιστών σε χειρουργικές επεμβάσεις λόγω ισχαιμίας, επιλέχθηκαν στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών τα γαλακτώματα **DDFP** ως τεχνητά προϊόντα υπερφθορανθράκων τρίτης γενιάς λόγω του χαμηλού σημείου ζέσης, που επιτρέπει αμέσως μετά την ενδοφλέβια ένεση τη μετάβασή τους από την κατάσταση του υγρού στην κατάσταση του αερίου, την άμεση οξυγόνωση του υποξικού ιστού και την επακόλουθη απέκκριση του

υπερφθοράνθρακα μέσω του πνεύμονα χωρίς να προκύπτουν παρενέργειες από τυχόν κατακράτηση του γαλακτώματος από τα όργανα. Οι ερευνητές εξακολουθούν και σήμερα με ταχύ ρυθμό να αναπτύσσουν νέες εφαρμογές υποσχόμενοι νέα σκευάσματα για θεραπευτικές αγωγές οξυγόνου έστω και για περιορισμένη χρήση (κυρίως 250 – 500 ml). Έτσι, το ερευνητικό πεδίο των **PFC** καθίσταται πιο επίκαιρο από ποτέ, παρά το ότι τα **PFC** δεν θεωρούνται πιθανό βιώσιμο υποκατάστατο αίματος στο εγγύς μέλλον.

(3.11) Υποκατάστατα ερυθρών αιμοσφαιρίων με φυσικό φορέα οξυγόνου ως σύγχρονα θεραπευτικά μέσα

Σε σύγκριση με τα προϊόντα υπερφθοράνθρακα, που είναι εξολοκλήρου συνθετικά, οι φορείς οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη (**HBOC**) ως ημισυνθετικά συστήματα, χρησιμοποιώντας τη φυσική αιμοσφαιρίνη (**Hb**) σαν συστατικό μεταφοράς οξυγόνου, μιμούνται πιο πιστά την εμφάνιση και τη λειτουργία των φυσικών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αιμοσφαιρίνη (**Hb**) είναι μια σφαιρική πρωτεΐνη με τεταρτοταγή δομή, αποτελούμενη από δύο α και δύο β αλυσίδες με τέσσερις ομάδες αίμης, που σχηματίζονται από δακτυλίους πορφυρίνης με κεντρικό άτομο σιδήρου, ικανό να συνδεθεί με το **O₂**. Αυτός ο δεσμός οξυγόνου – αίμης αλλάζει τη διαμόρφωση του μορίου της αιμοσφαιρίνης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει προοδευτικά τη χημική της συγγένεια με το **O₂**, ώστε να συνδεθεί με περισσότερα μόριά του. Γι' αυτό, μια μικρή αλλαγή στη μερική πίεση **O₂**, έχει ως αποτέλεσμα μια μεγάλη αλλαγή στην ποσότητα του **O₂** που δεσμεύεται ή απελευθερώνεται από την αιμοσφαιρίνη. Πρόσθετοι παράγοντες, όπως η θερμοκρασία, το **PH** και ένζυμα, που υπάρχουν σε φυσιολογικά ανθρώπινα ερυθροκύτταρα, επηρεάζουν άμεσα τη δέσμευση του **O₂** από την αιμοσφαιρίνη αλλά και την απελευθέρωσή του στους ιστούς σε υψηλότερες από τις κανονικές μερικές πιέσεις οξυγόνου. Ειδικότερα, όσο αυξάνει το **2,3 DPG** (διφωσφογλυκερικό οξύ), τόσο μειώνεται η συγγένεια του **O₂** με την **Hb**, οπότε απελευθερώνεται περισσότερο **O₂**. Όταν η αιμοσφαιρίνη χωρίς κύτταρα χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο αίματος, λόγω του ότι διατηρεί την ικανότητά της να μεταφέρει **O₂** έξω από τα **RBC**, γίνεται αρκετά τοξική για τους περιβάλλοντες ιστούς. Πιο συγκεκριμένα, η ελεύθερη από κύτταρα αιμοσφαιρίνη (**Hb**), όταν απουσιάζουν τόσο το **2,3-DPG**, που φιλοξενείται σε φυσιολογικά ανθρώπινα ερυθροκύτταρα,

όσο και άλλα ένζυμα, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου (**SOD**) και η καταλάση, οξειδώνεται σε μεθεμοσφαιρίνη (**MetHb**). Έτσι, χάνει την ικανότητά της να παραδίδει οξυγόνο στους ιστούς και καθίσταται εξαιρετικά αναποτελεσματική. Η τοξικότητα περιλαμβάνει ενδοθηλιακή απομάκρυνση του μονοξειδίου του αζώτου (**NO**), που οδηγεί σε αγγειοσυστολή, (δηλαδή απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων), και σε ανάπτυξη ελευθέρων ριζών (υψηλής οξειδωσης) με βάση το **O₂**, την αίμη και τη σφαιρίνη, ικανές να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη και να σταματήσουν άλλες βιοχημικά απαραίτητες διεργασίες σε ιστούς και όργανα. Λόγω αυτής της εξαιρετικά αντιδραστικής και τοξικής φύσης της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης η ανάπτυξη φορέων οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη αποτελούσε εξ αρχής μεγάλη επιστημονική πρόκληση.

Η πρώτη γενιά υποκατάστατων αίματος που παρασκευάστηκαν ήταν τα προϊόντα αιμοσφαιρίνης χωρίς στρώμα (**SFH**). Τα κύρια μειονεκτήματά τους ήταν αυξημένη χημική συγγένεια με το **O₂**, σύντομος χρόνος ημιζωής στο κυκλοφορικό και νεφροτοξικότητα. Όταν η **Baxter International** έγινε η πρώτη εταιρεία που μπήκε σε κλινικές δοκιμές το 1998 με φορέα οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη, διέκοψε τη μελέτη, όταν οι μισοί από τους ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές και έλαβαν το σε πειραματικό στάδιο προϊόν, πέθαναν σε σύγκριση με το 17% εκείνων που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου. Αργότερα, η εταιρεία αποσύρθηκε εντελώς από το πεδίο. Κατόπιν τούτου, ένας σημαντικός όγκος έρευνας επικεντρώθηκε στη μοριακή σταθεροποίηση και τη λειτουργική διαμόρφωση της **Hb** χρησιμοποιώντας χημικές τροποποιήσεις, όπως η διασταυρούμενη σύνδεση, ο πολυμερισμός και η ενθυλάκωση της **Hb** σε κατάλληλα οχήματα μεταφοράς σωματιδίων. Στους φορείς οξυγόνου δεύτερης γενιάς με βάση την αιμοσφαιρίνη περιλαμβάνεται το προϊόν **Hemopure**, που σχεδιάστηκε από την **Biopure Corp.** για να αποτραπεί η αυξημένη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο, ο σύντομος χρόνος ημιζωής στο κυκλοφορικό και η νεφροτοξικότητα. Τα **HBOC** της γενιάς αυτής είναι πυριδοξυλιωμένες συζυγείς πύλες αιμοσφαιρίνης – πολυοξυαιθυλενίου (**PHPC**), που παρασκευάστηκαν μέσω χημικής τροποποίησης του **SHF**. Το **Hemopure (HBOC-201)** ειδικότερα είναι αποστειρωμένη **Hb** βοοειδών, χημικά διασταυρωμένη για σταθερότητα και σχηματισμένη σ' ένα τροποποιημένο διάλυμα άλατος (γαλακτικό διάλυμα Ringer) προορισμένο για ανθρώπινη χρήση. Το ελάχιστο μέγεθος των μορίων του, όχι περισσότερο από το 1/1000 του μεγέθους των **RBC**, πλεονεκτεί από το αίμα ανθρώπινου δότη στη μεταφορά και παράδοση

οξυγόνου στο σώμα του ασθενούς. Το προϊόν αυτό παραμένει σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον τρία χρόνια, είναι συμβατό ανεξαρτήτως τύπου αίματος και εξακολουθεί να θεωρείται μέχρι σήμερα το πιο ευρέως μελετημένο υποκατάστατο αίματος στον άνθρωπο. Έχει εγκριθεί από το Συμβούλιο Φαρμάκων στη Νότια Αφρική και από τη Ρωσία για τη θεραπεία της αναιμίας και είναι διαθέσιμο στις Η.Π.Α. για ίδιες περιπτώσεις ασθενών αλλά μόνο στο πλαίσιο του προγράμματος διευρυμένης πρόσβασης της FDA (για παρηγορητική χρήση).

Αξιοσημείωτη είναι η περίπτωση ασθενούς τραυματία σε τροχαίο στις Η.Π.Α., ο οποίος κατά την εισαγωγή του στο τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσηλευτικής μονάδας παραπονέθηκε για πόνους στην κοιλιά, στην πλάτη και στη δεξιά βουβωνική χώρα. Η αιμοσφαιρίνη εισαγωγής ήταν 13,4 g/dL και ο αιματοκρίτης 42,8%. Η αξονική τομογραφία κοιλίας / λεκάνης αποκάλυψε μια ηπατική ρήξη βαθμού ΙΙΙ στο οπίσθιο τμήμα του δεξιού ηπατικού λοβού, που εκτεινόταν στη δεξιά ηπατική και πυλαία φλέβα, με συσχετιζόμενο αιμοπεριτόναιο και πυελικό αιμάτωμα με ενεργή αιμορραγία. Η αγγειογραφία επιβεβαίωσε τμηματική εξαγγείωση από κλάδους τόσο της δεξιάς όσο και της αριστερής εσωτερικής λαγόνιας αρτηρίας και αιμορραγία από κλάδους της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας, που απαιτούσε εκλεκτικό εμβολισμό. Τοποθετήθηκε φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας. Σε επαναλαμβανόμενο έλεγχο με αγγειογραφία ο αιματοκρίτης είχε τιμή 15,1% που μειώθηκε περαιτέρω στο 11,7%, η δε αιμοσφαιρίνη ανερχόταν σε 3,9 g/dL. Το προφίλ πήξης ήταν φυσιολογικό. Ο ασθενής εμφάνισε επιδείνωση ταχυκαρδίας και υπότασης. Τόσο αυτός όσο και η οικογένειά του απέρριψαν τη μετάγγιση αλλογενών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Έτσι, χορηγήθηκε μέσω του προγράμματος παρηγορητικής χρήσης της FDA περίπου 30 ώρες μετά την εισαγωγή το προϊόν **Hemopure** (3 μονάδες/90 γρ αιμοσφαιρίνη/250mL HBOC-201 Hb glutamer – 250 βοοειδών, OPK Biotech, Cambridge, MA). Παράλληλα, χορηγείτο καθημερινά υψηλής δόσης ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη και ενδοφλέβιος σίδηρος (IV). Επιπρόσθετες μεταγγίσεις **Hemopure** (4 μονάδες) χορηγήθηκαν τις επόμενες έξι ημέρες. Η φλεβοτομή ελαχιστοποιήθηκε με τη χρήση παιδιατρικού σωλήνα. Όταν ο αιματοκρίτης σταθεροποιήθηκε (24%), ο ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση για διαδερμική οστεοσύνθεση πυελικών καταγμάτων. Πήρε εξιτήριο με σύσταση εξωτερικής φυσικοθεραπείας έχοντας αιμοσφαιρίνη 7,7 g/dL και αιματοκρίτη 25,5%. Η νεφρική λειτουργία παρέμεινε αμετάβλητη κατά τη χορήγηση του **Hemopure** (συνολικά μεταγγίστηκαν 7 μονάδες) και η κρεατινίνη ορού δεν αυξήθηκε πάνω από 1,0 mg/dL κατά τη

διάρκεια της νοσηλείας του. Η περίπτωση αυτή υπογραμμίζει ότι κατά τη διαχείριση του τραύματος τα **HBOC** μπορούν να παρέχουν προσωρινά αρκετή αιμοσφαιρίνη, για να υποστηρίξουν την παροχή οξυγόνου στον ασθενή με κρίσιμη αναιμία. Ακολούθως, η ενδογενής παραγωγή ερυθροκυττάρων μπορεί να διευκολυνθεί με εξωγενή ερυθροποιητίνη και συμπλήρωμα σιδήρου. Περαιτέρω, ο συνδυασμός ενός **HBOC**, ερυθροποιητίνης και σιδήρου μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης για αρκετές ημέρες ως προετοιμασία για ασφαλή μη επείγουσα ιατρική επέμβαση. Τέλος, είναι κρίσιμο να ελαχιστοποιηθεί η περιττή ιατρογενής διαγνωστική απώλεια αίματος, που μπορεί να επιδεινώσει την αναιμία.

Μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική δοκιμή σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του **Hemopure** μείωσε τις μεταγγίσεις **RBC** στο 43% των ασθενών χωρίς ουσιαστικές διαφορές στη θνησιμότητα και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (πυρετός και υπέρταση). Το ίδιο προϊόν αναπτύχθηκε για κτηνιατρική χρήση σε σκύλους με την εμπορική ονομασία **Oxyglobin** (οξυσφαιρίνη), που εγκρίθηκε στις Η.Π.Α. και την Ευρώπη και εισήχθη σε κτηνιατρικές κλινικές το Μάρτιο του 1998. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της χρήσης του υπερβαίνουν τους κινδύνους για την υποστήριξη μεταφοράς οξυγόνου σε σκύλους, διότι βελτιώνουν τα κλινικά σημεία αναιμίας για τουλάχιστον 24 ώρες ανεξάρτητα από την υποκείμενη πάθηση. Γι' αυτό, συνέστησε να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για το προϊόν. Η **Biopure** κατέθεσε αίτηση πτώχευσης το 2009 και τελικά αγοράστηκε από την **HbO₂ Therapeutics** το 2014. Τον Οκτώβριο του 2017 η άνω εταιρεία ανακοίνωσε την πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση ήπατος με τη βοήθεια του **Hemopure**, που χρησιμοποιήθηκε για τη διατήρηση του εν λόγω οργάνου πριν τη μεταμόσχευση. Αυτή η μεταμόσχευση πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Ιατρικό Κέντρο του Groningen στην Ολλανδία.¹⁶

Ακολούθως, το **Polyheme** της **Northfield Laboratories** συντίθεται με πολυμερισμό αιμοσφαιρίνης, η οποία εκχυλίζεται από ληγμένο αίμα ανθρώπινου δότη. Λόγω του καθαρισμού και του πολυμερισμού με γλουταραλδεΐδη δεν έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα αγγειοσυστολής και νεφρικής ανεπάρκειας. Είναι συμβατό

¹⁶ Βλ. το από 19/2/2018 δημοσιευμένο υπό της Nina Notman (a science writer based near Salisbury, UK) άρθρο με θέμα «Red blood cell substitutes / Chemistry World» και με ενδιαφέρουσες βιβλιογραφικές αναφορές για λογαριασμό της εταιρείας Kalocyte, που εδρεύει στη Βαλτιμόρη των Η.Π.Α., στη διεύθυνση <https://www.kalocyte.com/red-blood-cell-substitutes-chemistry-world/>

με όλους τους τύπους αίματος και δεν απαιτεί διασταύρωση πριν από την έγχυση. Έχει διάρκεια ζωής πάνω από 12 μήνες μένοντας αποθηκευμένο σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν το 2002 ολοκληρώθηκαν οι πρώιμες δοκιμές για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας των μεγάλου όγκου εγχύσεων **Polyheme** (έως 20 μονάδες), που κατέδειξαν την ικανότητα του προϊόντος να διατηρεί τους ασθενείς στη ζωή υπό συνθήκες ακραίας αναιμίας, όπου ο θάνατος είναι στατιστικά βέβαιος, η FDA χορήγησε άδεια για κεντρική κλινική δοκιμή φάσης III, στην οποία μετείχαν 720 άτομα ως θύματα αιμορραγικού σοκ. Η εν λόγω δοκιμή διεξήχθη σε 32 κέντρα-νοσηλευτικές μονάδες σε 19 Πολιτείες των Η.Π.Α. από τον Ιούλιο του 2006 έως τον Μάιο του 2007 και περιελάμβανε δύο διακριτές φάσεις: προνοσοκομειακή και ενδονοσοκομειακή. Στην προνοσοκομειακή οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν μεταξύ του **Polyheme** και του τρέχοντος προτύπου περίθαλψης, του φυσιολογικού ορού. Στη δεύτερη φάση σε όσους είχαν λάβει φυσιολογικό ορό, χορηγούνταν αλλογενές αίμα, ενώ στους λοιπούς συνεχιζόταν η θεραπεία με το **Polyheme** για 12 ώρες. Στην εν λόγω έρευνα έκτακτης ανάγκης είχαν στρατολογηθεί με εγγραφή και άτομα ανάκανα λόγω της φύσης των τραυματισμών τους να δώσουν τη συναίνεσή τους ακόμη και δι' αντιπροσώπου, το οποίο όμως θεωρήθηκε κατ' εξαίρεση νόμιμο ενόψει της απειλητικής για τη ζωή τους κατάστασης, που απαιτούσε άμεση θεραπεία. Παρά το ότι κατά τη διάρκεια της ενδονοσοκομειακής φάσης της δοκιμής η εταιρεία εξέφρασε επιφυλάξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητά της, δεν μερίμνησε να υποβάλει στη θεσμική επιτροπή αναθεώρησης νέο πρωτόκολλο δοκιμών προς αξιολόγηση. Έτσι, εφαρμόστηκε η υφιστάμενη μελέτη με αποτέλεσμα να πεθάνουν 42 άτομα από αυτά που είχαν λάβει το υποκατάστατο αίματος σε σύγκριση με 35 άτομα από την ομάδα ελέγχου, στα οποία είχε δοθεί αλλογενές αίμα. Τα επακόλουθα από την παράλειψη υποβολής αναθεωρημένης μελέτης ανέδειξαν ένα πολύ σημαντικό συγκρουσιακό ζήτημα για προβληματισμό: το εγγενές δικαίωμα του χωρίς συνείδηση ασθενούς, που μετέχει αναγκαστικά λόγω έκτακτης ανάγκης σε αμφισβητήσιμη κλινική δοκιμή, να λάβει την καθιερωμένη θεραπεία απέναντι στην προοπτική του δυνητικά σωτήριου προϊόντος να αποδείξει την αποτελεσματικότητά του σε κλινικό περιβάλλον. Εν προκειμένω, αν είχε προηγηθεί διαβούλευση και υπήρχε αυστηρότερη ρύθμιση σχετικά με τη διαδικασία υποβολής και αναθεώρησης του συμφωνημένου πρωτοκόλλου μελέτης και έρευνας στον αρμόδιο φορέα ελέγχου, το πρόβλημα θα μπορούσε να έχει αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά. Παρά τις διαμάχες σε συναφή

ζητήματα η FDA έχει αποφανθεί ότι θα συνεχίσει να επιτρέπει κλινικές δοκιμές σε εγκεκριμένες μελέτες, όταν οι κίνδυνοι κρίνονται εύλογοι και το όφελος πιθανό.

(3.12) Αξιολόγηση των μεθόδων παραγωγής τεχνητού αίματος και των προϊόντων του ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους

Στόχος όλων των παραπάνω ερευνών, σε καθεμιά από τις οποίες παρατηρείται διαφορετική επιστημονική προσέγγιση, είναι η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών για την παραγωγή προϊόντων τεχνητού αίματος. Στο βαθμό που εξυπηρετούν αποκλειστικά ιατρικούς σκοπούς, αξιολογούνται θετικά από τις Εθνικές Επιτροπές Βιοηθικής. Πιο συγκεκριμένα, από τις μελέτες που εφαρμόστηκαν πάνω στην τεχνολογία της νανοκάψουλας, προέκυψε η παραγωγή μιας κόκκινης σκόνης από ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη σ' ένα πολύπλοκο μείγμα λιπιδίων μεμβράνης, του **Erythromer**. Η μοναδική σύνθεση του προϊόντος αυτού διασφαλίζει σε σύγκριση με άλλους τεχνητούς φορείς οξυγόνου αρκετούς μήνες σταθερότητας και γρήγορης ανασύστασης όχι μόνο σε περιοχές με περιορισμένους πόρους, όπως οι εμπόλεμες ζώνες, αλλά και σε προνοσοκομειακά τραύματα πολιτών. Μέχρι το τέλος του 2024 θα βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης I κατόπιν προδιερευνητικής διαβούλευσης με την FDA των Η.Π.Α. Παράλληλα, προχωρώντας ένα βήμα παραπέρα, υπήρξαν θετικά αποτελέσματα και από την επεξεργασία εξωκυτταρικής αιμοσφαιρίνης που εκχυλίζεται από μια ομάδα σκουληκιών, της **Arenicola Marina**, τα οποία καταψύχονται για να υποστούν αιμορραγικό σοκ. Ο φορέας οξυγόνου που προκύπτει, γνωστός ως **Hb M101**, είναι σε θέση να λειτουργήσει σ' ένα ευρύ φάσμα θερμοκρασιών (4° C έως 37° C) σε αντίθεση με άλλους θεραπευτικούς φορείς οξυγόνου που κατασκευάζονται με τη χρήση **Hb** από σπονδυλωτά και λειτουργούν σε θερμοκρασίες από 21° C έως 37° C. In vivo μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους έδειξαν ότι ο χρόνος ημιζωής του μορίου **M101** εντός του κυκλοφορικού είναι 2,5 ημέρες. Κατά την εφαρμογή του σε προκλινικές δοκιμές διαπιστώθηκε ότι βελτιώνει τη λειτουργία και τη βιωσιμότητα των μοσχευμάτων και ότι είναι απολύτως ασφαλές. Γι' αυτό, προτάθηκε ως άμεσο υποκατάστατο του αίματος για τις ανάγκες του στρατού των Η.Π.Α. Από τον εν λόγω τεχνητό φορέα οξυγόνου έχει παραχθεί το προϊόν **HEMO2Life®**, που ήδη χορηγείται ως αποτελεσματικό μέσο θεραπείας σε πάσχοντες από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, που προκαλεί ο ιός SARS-CoV-2. Τέλος, οι ερευνητές, θέτοντας σε εφαρμογή τη

μέθοδο που περικλείει μόρια αιμοσφαιρίνης σε βιοσυμβατά συνθετικά νανοσωματίδια, παρήγαγαν ex vivo συνθετικά αιμοσφαίρια σε βιοαντιδραστήρες με ή χωρίς γενετικό χειρισμό με τις δυνατότητες ενός καθολικού προϊόντος δότη. Πρόκειται για συνθετικά κύτταρα παρόμοια σε σχήμα, φορτίο και επιφανειακές πρωτεΐνες με τα φυσικά κύτταρα, που μπορούν να περάσουν μέσα από τα τριχοειδή αγγεία χωρίς να χάσουν το σχήμα τους και να μεταφέρουν αιμοσφαιρίνη, αντικαρκινικά φάρμακα, αισθητήρα ανιχνεύσεως τοξινών ή μαγνητικά σωματίδια με φορτία, δίχως να προκαλούν ανιχνεύσιμη τοξικότητα. Στα φιλόδοξα σχέδια εντάσσεται και ο σχεδιασμός για την παραγωγή ανασυνδυασμένης αιμοσφαιρίνης από έναν ετερόλογο ξενιστή, που δεν θεωρείται ακόμη οικονομικά εφικτή. Εξάλλου, η παραγωγή καλλιεργημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων από διάφορες πηγές βλαστοκυττάρων αναδύεται ως πιθανή εναλλακτική λύση στα προϊόντα μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων που προέρχονται από δότη. Τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (**HSC**), που υπάρχουν στο αίμα και στον μυελό των οστών, μπορούν ως πολυδύναμα και με ιδιότητες αυτοανανέωσης να δημιουργήσουν in vitro άλλα ώριμα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια μέσω εξωτερικών παραγόντων, όπως οι κυτοκίνες και η φμπρονεκτίνη, αλλά και μέσω ενδοκυτταρικών παραγόντων, όπως οι παράγοντες μεταγραφής και τα **miRNA**. Σήμερα, η διαδικασία διαφοροποίησης των **HSC** σε **RBC** έχει διευκρινιστεί πλήρως. Εντούτοις, η δωρεά τους, που είναι συνήθης στο Ηνωμένο Βασίλειο, δεν φαίνεται να έχει την προοπτική κλιμάκωσης και αλλού. Παρά το γεγονός ότι στο Ηνωμένο Βασίλειο η ερευνητική προσπάθεια υποστηρίζεται από ένα κρατικά χρηματοδοτούμενο ίδρυμα, που διαθέτει υποδομή και τεχνογνωσία για την παραγωγή και διανομή του τελικού προϊόντος, μέχρι στιγμής δεν είναι σαφές το επιχειρηματικό μοντέλο που θα ακολουθηθεί για τη διάδοση της τεχνολογίας. Στη χώρα μας η συλλογή και επεξεργασία των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων για ερευνητικούς σκοπούς τελεί υπό αυστηρό νομοθετικό έλεγχο. Με βάση το άρθρο 12 του π.δ. 26/2008 οι δωρεές των κυττάρων είναι εθελοντικές και μη αμειβόμενες, καθότι το ανθρώπινο σώμα και τα συστατικά του δεν είναι δεκτικά εμπορευματοποίησης. Η αρχή αυτή διατυπώνεται και στο άρθρο 1 ν. 3402/2005 για τη διαχείριση του αίματος. Άλλο είναι το ζήτημα της απλής παροχής υπηρεσιών υγείας με οικονομικό αντάλλαγμα, που σχετίζονται με το ανθρώπινο σώμα και τα τμήματά του, όπως στην περίπτωση της ιδιωτικής φύλαξης ομφαλοπλακουντικού αίματος, όπου ο ομφάλιος λώρος και ο πλακούντας έχουν αποχωριστεί από το σώμα μετά τον τοκετό και δεν τίθεται

θέμα προσβολής των χρηστών και συναλλακτικών ηθών ή παραβίασης του νόμου. Για τους πιο πάνω λόγους η έρευνα διεθνώς έχει επικεντρωθεί στην αιμοποιητική διαφοροποίηση των εμβρυικών βλαστοκυττάρων (**hESC** και **iPSC**), που παρέχει μια δυνητικά ανεξάντλητη και χωρίς δότες πηγή κυττάρων για ανθρώπινη θεραπεία, καθώς και στο σχηματισμό ώριμων απύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων από μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (**MSC**), που βρίσκονται στο μυελό των οστών και στο λίπος ενηλίκων, (βλ. όμως και τα προερχόμενα από σωματικά κύτταρα ενηλίκων, όπως τα **MSC** ανθρώπινου θύλακα τρίχας [**hHFMSC**]), και μπορούν να χρησιμεύσουν ως εναλλακτική πηγή ερυθρών αιμοσφαιρίων για πιθανή αυτόλογη μετάγγιση. Οι εν λόγω δοκιμές βρίσκονται ακόμη στα αρχικά στάδια για χρήση κλινικής μετάγγισης και δεν αποκλείεται στην παρούσα φάση η εναλλακτική δυνατότητα παραγωγής φαρμάκων για εξατομικευμένη θεραπεία διαφόρων διαταραχών, όπως η θαλασσαιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η έλλειψη βιβλιογραφίας για τη στάση του κοινού ως προς τη χρήση αυτού του εν δυνάμει υποκατάστατου δεν παρέχει αξιόπιστη βάση αξιολόγησης για την αποδοχή του. Ενδεχομένως, η εμπορία καλλιεργημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ως θεραπευτικού προϊόντος να το εξομοιώσει στην αντίληψη του κοινού περισσότερο με φάρμακο, που παράγει φαρμακευτική εταιρεία, παρά ως υποκατάστατο του φυσικού αίματος.

(3.13) Ηθικά ζητήματα από τη χρήση της Συνθετικής Βιολογίας και της Μεταβολικής Μηχανικής στην παραγωγή τεχνητού αίματος

Σε όλες τις πιο πάνω ενδεικτικά αναφερόμενες περιπτώσεις γίνονται πειράματα σε ζώα, γεγονός που δημιουργεί εύλογα ερωτήματα για τυχόν κακοποίησή τους. Στην περίπτωση των *in vivo* μελετών σε χοίρους στις Η.Π.Α. σχετικά με τη νανοκατασκευή συνθετικών αιμοπεταλίων (**synthoplates**), που χορηγούνται ενδοφλεβίως, κρίθηκε απαραίτητη η τήρηση των εφαρμοστέων κανονισμών από την Επιτροπή Ιδρυματικής Φροντίδας και Χρήσης Ζώων του **Case Western Reserve University** στο **Cleveland** του **Ohio**. Σύμφωνα με το περιεχόμενό τους απαιτούνταν να προηγηθεί εγκλιματισμός των ζώων στον εργαστηριακό χώρο για 48 ώρες, να υπάρχει ελεύθερη πρόσβαση στο νερό, αυτά να υποβληθούν σε καταστολή, διασωλήνωση και αναισθητοποίηση για τη διεξαγωγή των δοκιμών, να παρακολουθούνται συνεχώς η αρτηριακή πίεση, η θερμοκρασία και οι παλμοί της καρδιάς τους κατά τη διάρκεια του πειράματος και στο τέλος να γίνει ευθανασία.

Προκειμένου το συνθετικό αίμα να είναι διαθέσιμο στο κοινό, θα πρέπει πρώτα να γίνει κοινωνικά αποδεκτό για ιατρική θεραπεία ή για ενίσχυση. Το συνθετικό αίμα που παράγεται στο εργαστήριο, μερικές φορές αποκαλείται 'σούπερ αίμα', ενόψει της δυνατότητας να χρησιμοποιηθεί ως μέρος μιας ευρύτερης προσπάθειας για ανθρώπινη βελτίωση. Συχνά το κοινό προβληματίζεται αν η χρήση του τεχνητού αίματος είναι σύμφωνη με τον προορισμό του, όταν δεν περιορίζεται σε θεραπευτικούς σκοπούς αλλά αποβλέπει στη βελτίωση της εικόνας των υγιών ανθρώπων. Το 35% των Αμερικανών θεωρεί ηθικά απαράδεκτη τη χρήση του συνθετικού αίματος σε υγιείς, περιγράφοντας την ιδέα ως διαταραχή της φύσης, που θα μπορούσε να οδηγήσει στη δημιουργία 'υπερανθρώπων' ικανών να επιβάλουν τη θέλησή τους στους άλλους, δημιουργώντας διαιρέσεις και ανισότητες. Μάλιστα την εξομοιώνουν με τη χρήση στεροειδών και ντόπινγκ στον αθλητισμό. Ωστόσο, συνεχίζουν να γίνονται επενδύσεις από την κυβέρνηση των Η.Π.Α. πάνω σε νέες τεχνολογίες, όπως σχετικά με τη χρήση των ερυθρών αιμοσφαιρίων ως αντιτοξίνης χορηγούμενης σε στρατιώτες που εκτίθενται σε χημικό πόλεμο. Το ενισχυμένο αίμα περαιτέρω, με τη βοήθεια της μεταβολικής μηχανικής και της νανοτεχνολογίας θα μπορούσε με τη χρήση νανοδομημάτων να λειτουργεί και ως φορέας για την αποτελεσματική παροχή φαρμάκων στα κύτταρα και τους ιστούς προς καταπολέμηση διαφόρων απειλών. Με αυτές τις προοπτικές, εγείρονται ζητήματα που συνδέονται με τη δυναμική εκείνων που θα διαθέτουν μελλοντικά τα μέσα και την τεχνογνωσία να επιβληθούν σε βάρος των δικαιωμάτων των μειονοτήτων ακόμη και με βιοτρομοκρατία. Κατά τον Κώδικα Δεοντολογίας της **Biomedical Engineering Society** ο μηχανικός βιοϊατρικής οφείλει να χρησιμοποιεί τις γνώσεις και τις δεξιότητές του, για να ενισχύσει την ασφάλεια, την υγεία και την ευημερία του κοινού, χωρίς να κάνει διάκριση μεταξύ βελτίωσης και θεραπείας. Τα παραπάνω κενά ισχύος θα μπορούσαν να καλυφθούν με την ψήφιση διεθνών και εγχώριων νομοθετικών διατάξεων που καθιστούν τα οφέλη των επιστημονικών ερευνών και της τεχνολογίας αδιακρίτως προσιτά στο σύνολο της κοινωνίας, ώστε ο καθένας να ασκεί ακώλυτα το δικαίωμά του για φυσιολογική και υγιή ζωή.

(3.14) Η ζήτηση του τεχνητού αίματος στην παγκόσμια αγορά

Στην παγκόσμια αγορά υποκατάστατων συνθετικού αίματος η Βόρεια Αμερική διατηρεί το προβάδισμα. Ως βασικοί παίκτες παρουσιάζονται εταιρείες, όπως οι

Alpha Therapeutic Corporation, Alliance Pharmaceutical Corporation, Green Cross Corporation, Sagart Corporation, Northfield Laboratories Inc. και **Kalocyte Inc.** Ωστόσο, το τοπίο δεν είναι λιγότερο ανταγωνιστικό στη Νότια Αμερική, στην Ευρασία, στη Μέση Ανατολή και στην Αφρική. Ο οικονομικός αντίκτυπος στη βιομηχανία τεχνητού αίματος δημιουργεί συνεχείς προκλήσεις που έχουν σχέση με την κυριαρχία στην αγορά και τη διανομή των προϊόντων κατά δίκαιο και κοινωνικά αποδεκτό τρόπο. Εκτιμάται ότι η παγκόσμια αγορά τεχνητών φορέων οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη θα μπορούσε να φτάσει σε αξία τα 6,8 δισεκατομμύρια δολάρια μέχρι το 2027, εάν δε αναπτυχθούν από εταιρείες προϊόντα αίματος ικανά να επιτύχουν τα πάντα και συγκεκριμένα από τη μεταφορά οξυγόνου έως την παράδοση φαρμάκων στους ιστούς, επιτυγχάνοντας την πλήρη επούλωση, το μέγεθος της παγκόσμιας αγοράς θα μπορούσε να εκτιναχθεί στα 15,6 δισεκατομμύρια δολάρια στο ίδιο ως άνω διάστημα. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπό τις παρούσες συνθήκες, για τη ρύθμιση των τιμών των φαρμάκων που χαρακτηρίζονται κοινωνικά προϊόντα, αφού αφορούν στην υγεία των πολιτών, ισχύει το μοντέλο του κρατικού παρεμβατισμού, που εμποδίζει την ανάπτυξη καθεστώτος αυστηρού ανταγωνισμού στο τομέα του εμπορίου μεταξύ των χονδρεμπόρων φαρμάκων, αλλά δεν απαγορεύει την ύπαρξη δεσπόζουσας θέσης στην αγορά, υπό τον όρο ότι δεν θα γίνεται καταχρηστική εκμετάλλευσή της σε βάρος των λοιπών.¹⁷

¹⁷ Βλ.. Εθνικό Συμβούλιο Ραδιοτηλεόρασης, Αθήνα, 318/2006, Επιθ.Εμπ.Δικ. 2006, ΝΖ', σελ. 767 επ., Ισοκράτης, www.dsnet.gr

(4). ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ:

(4.0) Τελικές διαπιστώσεις:

Η ηθική της διαχείρισης του αίματος, φυσικού ή τεχνητού, αποτελεί παράγοντα πρωταρχικής σημασίας για την εφαρμογή αποτελεσματικής θεραπείας στους πάσχοντες παγκοσμίως ενόψει των προκλήσεων με τις οποίες έρχονται καθημερινά αντιμέτωποι οι επιστημονικοί φορείς της υγείας, οι κοινωνίες, οι θεσμοί και τα κράτη.

(4.1) Οι προοπτικές των υποκατάστατων φυσικού αίματος

Παρόλες τις φιλότιμες προσπάθειες, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα τεχνητοί φορείς οξυγόνου (ΟΤΑ) εγκεκριμένοι από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) λόγω της τοξικότητας αυτών των παραγόντων, αν και ορισμένοι εξ αυτών χρησιμοποιούνται κλινικά εκτός των Η.Π.Α. Ωστόσο, είναι δυνατή η χρήση τους στις Η.Π.Α. μέσω του προγράμματος διευρυμένης πρόσβασης (παρηγορητικής χρήσης) της FDA για επιλεγμένους ασθενείς με αναιμία, που απειλεί σοβαρά τη ζωή τους. Στόχος των ερευνών σε κλινικά περιβάλλοντα είναι να εξομαλυνθούν οι παρενέργειες των **HBOC**, ώστε να μπορεί το συνθετικό αίμα από χρονικά περιορισμένη τεχνολογία γεφύρωσης να μετατραπεί σε αυτόνομο μέσο θεραπείας. Παρά την επιστημονική πολυπλοκότητα των διεξαγόμενων μελετών, οι εξελίξεις στην αναζήτηση ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού τεχνητού φορέα οξυγόνου είναι αισιόδοξες. Οι έρευνες προχωρούν με ταχείς ρυθμούς. Ο αγώνας για την ανάπτυξη της τεχνολογίας, που θα επικρατήσει στην παραγωγή τεχνητών **RBC**, αναμένεται να ολοκληρωθεί στο άμεσο μέλλον ως μια κορυφαία ιατρική κατάκτηση προς όφελος της ανθρωπότητας.

(5). ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ:

1. Nan Zhang, ‘**Nanomedicine: A potential Treatment for blood disorder diseases (BDDs)**’, Review Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, published 18/11/2019, doi: 10.3389/fbioe.2019.00369,
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2019.00369/full>
2. Kara M. de la Harpe, ‘**The Hemocompatibility of Nanoparticles: A review of cell-nanoparticle interactions and hemostasis**’ – Journal List, Cells, October 2019; 8 (10): 1209, Published online 7/10/2019; doi: 10.33090/cells8101209-PMC 6829615, PMID: 31591302,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829615/>,
3. Jonathan S. Jahr, ‘**Blood substitutes: Basic Science, translational studies and clinical trials**’, Frontiers in Medical Technology, published online 18 August 2022, doi: 10.3389/fmedt.2022.989829,
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmedt.2022.989829/full>,
4. Παράρτημα II, **Επιστημονικά πορίσματα** και λόγοι για την αναθεώρηση της γνώμης της **18/2/2003**, που παρουσιάστηκαν από τον **ΕΜΕΑ**, σελ. 17-21,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2003/200312016445/anx_6445_el.pdf,
5. Ξανθού Αγγελικής, ‘**Ηθική Θεώρηση της Αιμοδοσίας**’, (ΑΠΘ) Θεσσαλονίκη, **2018-2019**: σελ. 42, 43 και 78-81,
<https://ikee.lib.auth.gr/record/303800/files/GRI-2019-24021.pdf>,
6. **Code of Ethics relating to transfusion medicine (ISBT)**,
<https://www.isbtweb.org/resource/theisbtcodeofethicsrevisedandupdated.html>
7. K. Sazama, ‘**The ethics of blood management**’, review, Vox Sanguinis - The international Journal of Transfusion Medicine (Wiley Online Library) (2007) 92, pages 95-107, **PMC**, first published **12 December 2006**,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298570/>
8. Shivaram Chandrashekar, ‘**Legal and Ethical Issues in Safe Blood Transfusion**’, Indian Journal of Anaesthesia, PMC article, **Sept-Oct 2014**, v. 58 (5), pages 558-564, **PMC**,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535417/>,

9. Dario Sacchini, **‘Ethical and deontological issues in transfusion medicine’**, Blood Transfusion, v. (11)1, **2013 January**, pages 14-25, PMC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557472/>,
10. Brian Grainger, CMAJ, **‘Legal and Ethical Considerations in Blood Transfusion’**, CMAJ **June 1, 1997** (vol. 156, no 11), CMAJ.JAMC, Canadian Medical Association 1997, https://www.collectionscanada.gc.ca/eppp-archive/100/201/300/cdn_medical_association/cmaj/vol-156/issue-11/blood/backgrnd/grainger.htm
11. **Συνήγορος του Πολίτη, Αθήνα, Αριθ. Απόφ. 346/1999**, Ισοκράτης, Τράπεζα Νομικών Πληροφοριών ΔΣΑ, www.dsanet.gr,
12. **Τριμελές Διοικητικό Εφετείο Αθηνών, Αριθ. Απόφ. 88/2007**, Ισοκράτης, Τράπεζα Νομικών Πληροφοριών ΔΣΑ, www.dsanet.gr,
13. D. John Doyle, **‘Jehovah’s Witnesses and artificial blood’**, CMAJ **2000, Sept. 5**; 163(5), pages 495-496, PMC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11006757/>,
14. Carlo Petrini, **‘Ethical and legal aspects of refusal of blood transfusions by Jehovah’s Witnesses, with particular reference to Italy’**, Blood Transfusion **2014 Jan**; v 12 (Suppl. 1), pages 395-401, PMC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23736931/>,
15. Ashish Jain and Ranveet Kaur, **‘Hemovigilance and blood safety’**, Asian Journal of Transfusion Science, **2012 Jul-Dec**; 6 (2), pages 137-138, PMC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3439750/>,
16. S. Woolley, **‘Jehovah’s Witnesses in the Emergency Department; What are their rights?’**, Emergency Medicine Journal, **2005 Dec.**; 22(12), pages. 869-871, PMC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1726617/> ,
17. Γεωργίου Ν. Γεωργόπουλου, Δικηγόρου Παρ’ Εφέταις, Υπ. Διδάκτορα Συνταγματικού Δικαίου Νομικής ΑΠΘ, **‘Η άρνηση μετάγγισης αίματος ως αντίρρηση συνείδησης’**, ΤΟ ΣΥΝΤΑΓΜΑ (ΤοΣ) **1/2017**, σελ. 91-107,
18. Yoshihiko Iijima, **‘The ethics of blood transfusion refusal in clinical practice among legal and medical professions in Japan’**, Nagoya Journal of Medical Science, **2020 May**; 82(2), pages 193-204, PMC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276408/> ,

19. Διοικητικό Εφετείο Ουσίας Αθηνών, Αριθ. Απόφ. 1715/2011, Ισοκράτης, Τράπεζα Νομικών Πληροφοριών ΔΣΑ, www.dsanet.gr,
20. Απόφαση στην υπόθεση με αριθ. C-243/19, Α. κατά Veselibas ministrija του Δικαστηρίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης - Ανακοινωθέν τύπου αριθ. 134/20, (20/10/20), https://curia.europa.eu/jcms/jcms/p1_3304180/en/ & <https://www.lawspot.gr/node/270164> ,
21. **European Court of Human Rights**, Research Report, Bioethics and the case-law of the Court, **Hoffman v. Austria, no 12875/87, Judgment of 23 June 1993**, series A, no 255-C, Consent to Medical Examination or Treatment, pages 38 & 39, https://www.echr.coe.int/documents/research_report_bioethics_eng.pdf ,
22. **European Court of Human Rights**, Third Section, **Case of Taganrog and LRO and others v. Russia** [Applications nos 32401/10 and 19 others], Strasbourg, 7 June 2022, pages 26 & 27, κάτω από τον υπότιτλο ‘On the refusal of medical assistance”, παρ. 161-165, <https://hudoc.echr.coe.int/fre#%7B%22tabview%22:%5B%22notice%22%5D,%22itemid%22:%5B%22001-217535%22%5D%7D> ,
23. Joint UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC), 12.2 ‘**Jehovah’s Witnesses and blood transfusion**’, Transfusion Handbook, last updated 1/4/2020, <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/12-management-of-patients-who-do-not-accept-transfusion/12-2-jehovah-s-witnesses-and-blood-transfusion>,
24. Ιστότοπος των Μαρτύρων του Ιεχωβά, ‘**Θρησκευτική και Δεοντολογική Θέση για Ιατρική Θεραπεία και Συναφή Ζητήματα**’, <https://www.jw.org/el>,
25. Thomas G. DeLoughery, ‘**Transfusion Replacement Strategies in Jehovah’s Witnesses and Others Who Decline Blood Products**’, Clinical Advances in Hematology and Oncology, **December 2020**; Volume 18, Issue 12, <https://www.hematologyandoncology.net/archives/december-2020/transfusion-replacement-strategies-in-Jehovah’s-witnesses-and-others-who-decline-blood-products/>,

26. Giacomo Lamarão Lima and Jonas Byk, '**Trauma and early blood transfusion: the challenging hemorrhage management in Jehovah's Witnesses**', Bioethics in Surgery; SCIELO, BRASIL, Rev. Col. Bras. Cir. 45(06), **2018**,
<https://www.scielo.br/j/rcbc/a/xz6nYqxGyJvmBx6f3CdQ6Jh/?lang=en&format=pdf>,
27. Alan Tinmouth, '**Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients**', Canadian Medical Association Journal, **2008**, **January 1**; 178(1), pages 49-57, **PMC**,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151112/>,
28. Mercy Paul, '**A review on artificial blood**', Journal of blood disorders and transfusion, review article, **2021**, Volume 12, Issue 9,
<https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/a-review-on-artificial-blood-87737.html> ,
29. Keyhanian Sh, '**Investigation on artificial blood or substitute blood replaces the natural blood**', Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology, **20 April 2014**, 4(2); pages 72-74, **PMC**, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002929/>,
30. Haldar Rudrashish, '**Artificial blood; A futuristic dimension of Modern Day Transfusion Sciences**', Cardiovascular and Hematological Agents in Medicinal Chemistry, **1 January 2019**, 17(1); pages 11-16, **PMC**,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204626/>,
31. Jean G.Riess, '**Understanding the fundamentals of perfluorocarbons and perfluorocarbon emulsions relevant to in vivo oxygen delivery**', Artificial cells, Blood substitutes and Biotechnology, Volume 33, 2005, Issue 1, pages 47-63, published online **11-7-2009**, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/BIO-200046659>,
32. Johannes Jägers, '**Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology**', Pflugers Arch. 2021; 473(2), pages 139-150, **published online 2020, Nov. 3**, **PMC**, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141239/>,
33. Meghna S. Jayaraman, '**Injectable Oxygenation therapeutics: evaluating the oxygen delivery efficacy of artificial oxygen carriers and kosmotropes in vitro**', Artificial cells, Nanomedicine and Biotechnology, An International Journal, Volume 49, 2021, Issue 1, pages 317-324, **published online 19/3/2021**, Taylor & Francis Online,
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2021.1879103>,

34. Joseph A. Posluszny and Lena M. Napolitano, **'Hemoglobin-based oxygen carrier for traumatic hemorrhagic shock treatment in a Jehovah's Witness'**, Arch Trauma Research, 2016 June; 5(2), **published online 2016 February 2**, PMC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035516/>,
35. Nina Notman (a science writer based near Salisbury, UK), **'Red blood cell substitutes / Chemistry World'**, άρθρο που δημοσιεύτηκε στις **19/2/2018** για λογαριασμό της εταιρείας Kalocyte, που εδρεύει στη Βαλτιμόρη των Η.Π.Α., <https://www.kalocyte.com/red-blood-cell-substitutes-chemistry-world/>,
36. Sameer S. Apte, **'Blood substitutes – the polyheme trials'**, MJM McGill Journal of Medicine, v. 11(1), **2008 January**, pages 59-65, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18523531/>,
37. Richard Weiskopf, **'The need for an artificial oxygen carrier for disasters and pandemics, including COVID-19'**, Wiley Public Health Emergency Collection, Transfusion 2020 December, 60(12), pages 3039-3045, **published online 2020 Nov. 20**, PMC, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.16122>,
38. Alex Steffen, **'Bacterial safety study of the production process of hemoglobin-based oxygen carriers'**, Beilstein Journal of Nanotechnology, v. 13; 2022, pages 114-126, **published online 2022 January 24**, PMC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8805039/>,
39. August T. Frost, **'How Synthetic Biology and Metabolic Engineering can boost the generation of artificial blood using microbial production hosts'**, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, v 6; 2018, **published online 2018 Nov. 30**, PMC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560125/>,
40. Fareeha Batool, **'Therapeutic Potential of Hemoglobin derived from the Marine Worm *Arenicola marina* (M101)'**: A Literature Review of a Breakthrough Innovation, Marine Drugs, 2021 July; 19(7), page 376, **published online 2021 June 29**, PMC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34210070/>,
41. Anirban Sen Gupta, **'Bio-inspired Nanomedicine Strategies for artificial blood components'**, HHS Author Manuscripts, Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol 2017 Nov; 9(6), **published online 2017 March 15**, PMC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28296287/>,

42. Fahad Khan, '**Artificial blood: The history and current perspectives of blood substitutes**', Discoveries (Craiova), 2020 Jan-Mar; 8(1), e 104, **published online 2020 March 18, PMC**, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086064/>,
43. Elise Lupon, '**Combating hypoxemia in Covid-19 patients with a natural oxygen carrier, HemozLife®[M101]**', Elsevier Public Health Emergency Collection, Med Hypotheses, 2021 Jan; 146, 110421, **published online 2020 Nov. 24, PMC**, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308935/>,
44. DaShawn A. Hickman, '**Intravenous synthetic platelet (Synthoplate) nanoconstructs reduce bleeding and improve golden hour survival in a porcine model of traumatic arterial hemorrhage**', Scientific Reports, 2018; 8: 3118, **published online 2018 February 15, PMC**, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449604/>,
45. Leah Shaffer, '**Making and Storing Blood to save lives**', PNAS Biological Sciences, April 1, 2020, <https://doi.org/10.1073/pnas.2001649117>,
46. Hiromi Sakai, '**Artificial Blood Transfusion, a new chapter in an old story**', The physiological Society, Physiology News Magazine, **March 2021, Issue 121**, <https://www.physoc.org/magazine-articles/artificial-blood-transfusion/>,
47. Hiromi Sakai, '**Translational Research of Hemoglobin Vesicles as a Transfusion Alternative**', Current Medical Chemistry, **2022**; 29(3): pages 591-606, **published on 2021 April 12, PMC**, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845721/>,
48. Clara Coll Statue, '**Optimization of Hemoglobin encapsulation within PLGA Nanoparticles and their investigation as potential oxygen carriers**', Pharmaceutics, 2021 Nov. , v. 13(11): 1958, **published online 2021 November 18, PMC**, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34834373/>,
49. Alva Girish, '**Bioinspired artificial platelets for transfusion applications in traumatic hemorrhage**', HHS Public Access, Author Manuscripts, 2020 Feb; 60(2): 229-231, **published online 2019 October 18, PMC**, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004867/>,
50. Adil Denizli, '**Nanotechnology for Hematology, Blood Transfusion and Artificial Blood**', A volume in Micro and Nano Technologies, **A book edited in 2021** for Science Direct, <https://www.sciencedirect.com/book/9780128239711/nanotechnology-for-hematology-blood-transfusion-and-artificial-blood>,

51. Jiantao Chen, **'Synthesis of Nanoparticles fully made of hemoglobin with antioxidant properties: A step toward the creation of successful oxygen carriers'**, ACS Publications, **publication date September 23, 2021**, Langmuir 2021, 37, 39, 11561-11572, <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.langmuir.1c01855> ,
52. Abdu I. Alayash, **'Evaluating the safety and efficacy of Hemoglobin-based blood substitutes'**, article published for the U.S. Food and Drug Administration on **3/4/2022**, <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-research-projects/evaluating-safety-and-efficacy-hemoglobin-based-blood-substitutes>
53. Lala Tanmoy Das, **'Synthetic blood substitute research advances rapidly'**, article published for the Washington Post on **April 16, 2022**, <https://www.washingtonpost.com/health/2022/04/16/blood-substitute-research/> ,
54. Ping Zhou, **'in vitro generation of red blood cells from stem cell and targeted therapy'**, Cell Transplantation, 2020, Jan-Dec; v. 29, **published online 2020 August 23, PMC**, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32830529/>,
55. Emma King, **'What's in a name: are cultured red blood cells natural?'**, Sociology of Health and Illness, Wiley Online Library, **first published online 2 March 2018**, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1467-9566.12717> ,
56. Μαρίας Μακρή, **'Ηθικά και νομικά ζητήματα της χρήσης βλαστοκυττάρων'**, Ελληνικό Ιατρικό Δίκαιο, Ένθα, Επίκαιρα Νομικά Θέματα και Αναλύσεις, Τόμος 1, αριθ. 8, **2017**, European University, Cyprus, <https://entha.euc.ac.cy/index.php/entha/article/view/70> ,
57. Julie Kent, **'Synthetic Blood: Entangling Politics and Biology'**, Sage Journals, Body and Society, **first published January 14, 2019**, <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1357034X18822076>,
58. Monica Anderson, **'Americans skeptical about the potential use of synthetic blood'**, Pew Research Center, **August 30, 2016**, <https://www.pewresearch.org/fact-tank/2016/08/30/americans-skeptical-about-the-potential-use-of-synthetic-blood/>,
59. Pew Research Center, **'Human Enhancement – The Scientific and Ethical Dimensions of Striving for Perfection'**, published on **July 26, 2016**, - The future of blood, <https://www.pewresearch.org/science/2016/07/26/human-enhancement-the-scientific-and-ethical-dimensions-of-striving-for-perfection/>,

60. Naomi and others, **'Ethical, Legal and Societal Implications of Biotechnology on Synthetic Blood'** – Synthetic Blood and Talos, <https://sites.lib.jmu.edu/elsi-biotech/reproductive-biotechnology/synthetic-blood-and-talo/>,
61. Eric Siryj, **'The Ethics of artificial organs'**, Viterbi Conversations in Ethics, Volume 1, Issue 1, **December 13, 2017**, <https://vce.usc.edu/volume-1-issue-1/the-ethics-of-artificial-organs/>,
62. Transparency Market Research, **'Global Synthetic Blood Substitutes Market Overview – Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecasts 2020-2030'**, <https://www.transparencymarketresearch.com/synthetic-blood-substitutes.html>,
63. The Express Wire, **'Artificial blood cells market size 2022, share, global industry growth, segments, revenue, future analysis, business prospects and forecast to 2028'**, posted on **April 11 2022**, https://www.theexpresswire.com/pressrelease/Artificial-Blood-Cells-Market-Size-2022-Share-Global-Industry-Growth-Segments-Revenue-Future-Analysis-Business-Prospects-and-Forecast-to-2028_16112035,
64. Εθνικό Συμβούλιο Ραδιοτηλεόρασης, Αθήνα, Απόφαση **318/2006**, Επιθεώρηση Εμπορικού Δικαίου 2006, ΝΖ', σελ. 767 επ. Τράπεζα Νομικών Πληροφοριών ΔΣΑ, Ισοκράτης, www.dsanet.gr,
65. Christine A. Moore and Koyamangalath Krishnan, **'Aplastic Anemia'**, National Library of Medicine, NIH, National Center for Biotechnology Information, Starpearls Internet, Last Update: July 2018, 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534212/>
-