

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η επίδραση του καπνίσματος στον ενδοθηλιακό
γλυκοκάλυκα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο»**

Τριμελής επιτροπή:

Καθηγητής: Ιγνάτιος Οικονομίδης – Αναπληρωτής Καθηγητής Β’
Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, «Αττικών»

Μέλη: Χαρίλαος Κουτής – Καθηγητής Υγιεινής, Επιδημιολογίας και
Δημόσιας Υγείας ΤΕΙ Αθήνας

Καλλιρόη Κουρέα – Καρδιολόγος Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών,
Επιστημονική συνεργάτης της Β’ Πανεπιστημιακής Κλινικής, «Αττικών»

ΣΕΪΤΑΝΙΔΗ ΕΛΕΝΤΙΝΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ, 2017

Copyright ©

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης στην Εργαστηριακή και Κλινική Νοσηλευτική καρδιολογία. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πριν από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους από τους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν πολύ σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίηση της .

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής εργασίας, Αναπληρωτή Καθηγητή Ιγνάτιο Οικονομίδη για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του κατά την διάρκεια της εργασίας μου.

Στην συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας, τον Καθηγητή Υγιεινής Επιδημιολογίας και Δημόσιας Υγείας του ΤΕΙ Αθήνας κ. Χαρίλαο Κουτή και την Καρδιολόγο ,Επιστημονική συνεργάτη της Β΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής Αττικό, κα Καλλιρόη Κουρέα, για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας και της πολύτιμες υποδείξεις τους .

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω στους γονείς μου ,Γιώργο και Μιράντα, καθώς και τα αδέρφια μου, Ειρήνη και Αλέξανδρο για την ολόψυχη αγάπη και υποστήριξη τους όλα αυτά τα χρόνια .

Τέλος ,θέλω να αφιερώσω την διπλωματική μου εργασία, στον σύντροφο μου Γιώργο που στάθηκε αρωγός στην προσπάθεια μου αυτή και με υποστηρίζει σε κάθε φάση της πορείας μου, τα τελευταία χρόνια .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	9
2.1 Ανατομία αγγειακού συστήματος	9
2.2 Ενδοθήλιο.....	10
2.3 Φυσιολογία ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα.....	10
2.4 Κλινικές μέθοδοι απεικόνισης του γλυκοκάλυκα	12
2.5 Ο ρόλος του γλυκοκάλυκα στον ανθρώπινο οργανισμό	16
2.6 Η επίδραση βλαβών στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα	17
2.7 Ο γλυκοκάλυκας ως διαγνωστικός δείκτης στην καρδιακή νόσο.....	19
2.8 Δείκτης PBR και κίνδυνος αρτηριοσκλήρυνσης.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	22
3.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	22
3.2 Έμφραγμα STEMI.....	25
3.3 Έμφραγμα NSTEMI.....	26
3.4 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.....	28
3.4.1 Διαβήτης και στεφανιαίο σύνδρομο	30
3.4.2 Μικρολευκωματινουρία και στεφανιαίο σύνδρομο	30
3.4.3 Νεφροπάθεια και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.....	31
3.4.4 Υπερλιπιδαιμία και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	31
3.4.5 Υπέρταση και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	31
3.4.6 Οικογενειακό ιστορικό και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ	34
4.1 Παθητικό κάπνισμα & Στεφανιαία νόσος.....	36
4.2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	38
4.3 Το παράδοξο του καπνιστή	44
5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	49
5.1 Σκοπός μελέτης	49
5.2 Μεθοδολογία	50
5.3 Βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης	56
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	58

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	75
ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	92
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ.....	94

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ο ρόλος της μείωσης καπνίσματος στην κατάσταση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (Ikonomidis et al., 2013).....	42
Πίνακας 2: Συχνότητες εμφάνισης διαφόρων τύπων βλαβών στα αγγεία στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD	62
Πίνακας 3: Συχνότητα εμφάνισης (%) σακχαρώδη διαβήτη στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD.....	66
Πίνακας 4: Συχνότητα εμφάνισης (%) αρτηριακής υπέρτασης στο δείγμα των καπνιστών ασθενών	66
Πίνακας 5: Συχνότητα εμφάνισης (%) υπερλιπιδαιμίας στο δείγμα των καπνιστών ασθενών	66
Πίνακας 6: Μέσος όρος τιμών PBR5-25 (έλεγχος γλυκοκάλυκα) για την ομάδα ελέγχου (μη-καπνιστές) και την ομάδα καπνιστών ασθενών	67
Πίνακας 7: Μέσος όρος τιμών PBR5-9 (έλεγχος γλυκοκάλυκα) για την ομάδα ελέγχου (μη-καπνιστές) και την ομάδα καπνιστών ασθενών	67
Πίνακας 8: Μέσος όρος τιμών PBR10-19 (έλεγχος γλυκοκάλυκα) για την ομάδα ελέγχου (μη-καπνιστές) και την ομάδα καπνιστών ασθενών	68
Πίνακας 9: Μέσος όρος τιμών PBR20-25 (έλεγχος γλυκοκάλυκα) για την ομάδα ελέγχου (μη-καπνιστές) και την ομάδα καπνιστών ασθενών	68
Πίνακας 10: Ηλικία έναρξης καπνίσματος για το δείγμα των καπνιστών ασθενών CAD.....	68
Πίνακας 11: Μέσος όρος για το Fagestrome test που χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια ερωτηματολογίου στο δείγμα καπνιστών ασθενών	69
Πίνακας 12: Μέσος όρος της ηλικίας εμφάνισης του εμφράγματος στις 2 μελετώμενες ομάδες (ομάδα control-μη καπνιστές και ομάδα καπνιστών).....	69
Πίνακας 13: Μέσοι όροι της συγκέντρωσης μονοξειδίου του άνθρακα για την ομάδα καπνιστών ασθενών.	69
Πίνακας 14: Μέσοι όροι της PWV στις 2 μελετώμενες ομάδες (ομάδα control-μη καπνιστές και ομάδα καπνιστών)	70
Πίνακες 15-18: Μελέτη επίδρασης καπνίσματος CRP, τροπονίνη, CK-MB, WBC ...	72
Πίνακας 19: Συγκεντρωτικός με τιμές CRP, WBC, Τροπονίνη, CK-MB, PWV για σύγκριση μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ασθενών.	73

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 1: Αποτελέσματα ελέγχου ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, 3 μήνες μετά από διακοπή καπνίσματος (Ikonomidis et al., 2013).	42
Διάγραμμα 2: Ποσοστά συνύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη στις 2 ομάδες ασθενών CAD	58
Διάγραμμα 3: Ποσοστά συνύπαρξης αρτηριακής υπέρτασης στις 2 ομάδες ασθενών CAD	66
Διάγραμμα 4: Ποσοστά συνύπαρξης υπερλιπιδαιμίας στις 2 ομάδες ασθενών CAD	66
Διάγραμμα 5: Έκβαση της νοσηλείας στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD (καπνιστές και μη καπνιστές)	67
Διάγραμμα 6: Έκβαση της νοσηλείας στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD (καπνιστές και μη καπνιστές)	67
Διάγραμμα 7: Ποσοστά παθητικού καπνίσματος στην ομάδα των καπνιστών ασθενών CAD	68
Διάγραμμα 8: Εντοπισμός του εμφράγματος STEMI στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD	68
Διάγραμμα 9: Αριθμός κατανάλωσης τσιγάρων/ημέρα για την ομάδα των καπνιστών ασθενών CAD	68
Διάγραμμα 10: Συχνότητα εκδήλωσης για τις 2 ομάδες ασθενών με κριτήριο το φύλο	69

Λέξεις – κλειδιά: Acute coronary syndrome, endothelial glucocalyx, smoking, cardiovascular disease, myocardial infarction

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ο.Σ.Σ	= Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
OEM	= Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
NON-STEMI	= non ST-elevation myocardial infarction, Έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST
STEMI	= ST elevation myocardial infarction = Έμφραγμα με ανάσπαση του ST
ΣΔ	= Σακχαρώδης Διαβήτης
CO	= Μονοξείδιο του Άνθρακα
CK-MB	= Creatine Kinase-MB (Κινάση της Φωσφοκρεατίνης)
WBC	= White blood cells

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία επιχειρείται η διερεύνηση της επίδρασης του καπνίσματος στην λειτουργικότητα του ενδοθηλίου όπως αυτή εκτιμάται, με τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα σε ασθενείς μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Είναι γεγονός ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία θανάτου σε άνδρες και γυναίκες. Σχετίζεται με ποικίλους παράγοντες κινδύνου μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ηλικία. Συρρέουσες επιδημιολογικές μελέτες μέχρι σήμερα έχουν αποδείξει τη συσχέτιση της καρδιαγγειακής νόσου και της αγγειακής λειτουργίας με το κάπνισμα.

Το χρόνιο κάπνισμα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Στο 1/3 των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, δεν υπάρχει βαθιά ρήξη του ινώδους περιβλήματος αλλά μια επιφανειακή διάβρωση. Ο σχηματισμός θρόμβου σε αυτές τις περιπτώσεις, πιθανώς, να εξαρτάται από μία κατάσταση υπερπηκτικότητας οφειλόμενης σε συστηματικούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου (ΣΔ, Κάπνισμα, Υπερλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση).

Η πρόγνωση των άμεσα επιζώντων ασθενών από καρδιακή ανακοπή παραμένει ανεπαρκής, καθώς η πλειοψηφία αυτών των ασθενών αναπτύσσει φλεγμονώδη διαταραχή. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας είναι ένας βασικός ρυθμιστής της αγγειακής διαπερατότητας και της φλεγμονής, αλλά ο ρόλος του στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παραμένει σχετικά άγνωστος (Broekhuizen et al. 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

2.1 Ανατομία αγγειακού συστήματος

Το ανθρώπινο αγγειακό σύστημα αποτελείται από ένα εκτεταμένο δίκτυο αρτηριών, τριχοειδών και φλεβών μέσω του οποίου διατηρείται η ομοιόσταση των κυττάρων. Παρά τις όποιες διαφορές σε επίπεδο οργάνων και συστημάτων τα αγγεία εμφανίζουν μια κοινή ιστολογική οργάνωση. Γενικά τα περισσότερα αγγεία αποτελούνται από τρεις διακριτές περιοχές:

α) Ο έσω χιτώνας ο οποίος αποτελείται από μια στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων καθηλωμένα πάνω στη βασική μεμβράνη. Κάτω από αυτήν υφίσταται ένα υπενδοθηλιακό ινολιπώδες στρώμα συνδετικού ιστού και το έσω ελαστικό πέταλο το οποίο παρέχει ευκαμψία και σταθερότητα για τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Ουσιαστικά το ενδοθήλιο επηρεάζει τον αγγειακό τόνο μέσω διαντίδρασης με τα στοιχεία του περιφερικού νευρικού συστήματος και εμπλέκεται στις διαδικασίες πήξης και θρομβόλυσης. Η επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων καλύπτεται από ένα στρώμα επιφανειακής γλυκοπρωτεΐνης (γλυκοκάλυκας) το οποίο είναι μεταβολικά ενεργό και παρέχει έναν ηλεκτρικά φορτισμένο φραγμό στην διενδοθηλιακή δίοδο των κυττάρων του αίματος.

β) Ο μέσος χιτώνας περιέχει κυρίως λεία μυϊκά κύτταρα και ελαστικές ίνες. Είναι περισσότερο ανεπτυγμένος στα μεγάλα αγγεία όπου ο όγκος του αίματος είναι μεγαλύτερος. Ένα άλλο στρώμα που συναντούμε στην περιοχή αυτή είναι το έξω ελαστικό πέταλο που παρέχει δομική υποστήριξη.

γ) Η τελευταία, εξωτερική στοιβάδα είναι ο έξω χιτώνας που αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από ινοελαστικό συνδετικό ιστό. Σε αυτή τη στιβάδα παρατηρούνται πλέγματα λεμφαγγείων και νεύρων καθώς και τροφοφόρα αγγεία που ενισχύουν τη διάχυση των θρεπτικών ουσιών στα αγγεία μεγάλης διαμέτρου (Pugsleya & Tabrizchib, 2000).

2.2 Ενδοθήλιο

Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί περίπου το 1% της μάζας του σώματος (1 kg) και καταλαμβάνει μια επιφάνεια περίπου 5000m². Ο φυσιολογικός χρόνος ζωής του ανθρώπινου ενδοθηλιακού κυττάρου είναι κατά προσέγγιση 30 έτη (Toborek & Kaiser, 1999).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν ένα μονό στρώμα που καλύπτει ολόκληρο το αγγειακό σύστημα (ενδοθήλιο). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πολυγωνικά, επιμήκη κύτταρα που περιέχουν αρκετά πινοκυτταρικά κυστίδια και σχηματίζουν συνάψεις με τα γειτονικά τους.

Η «ενεργοποίηση του ενδοθηλίου» αποτελεί κρίσιμη διαδικασία στην παθογένεση των αγγειακών νόσων γιατί επάγεται από ερεθίσματα που συμμετέχουν στην αγγειακή βλάβη και καταλήγει σε αντιδράσεις που επηρεάζουν την έναρξη και εξέλιξη των αγγειακών αλλοιώσεων. Οι κυριότεροι επαγωγείς της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης είναι οι εξής:

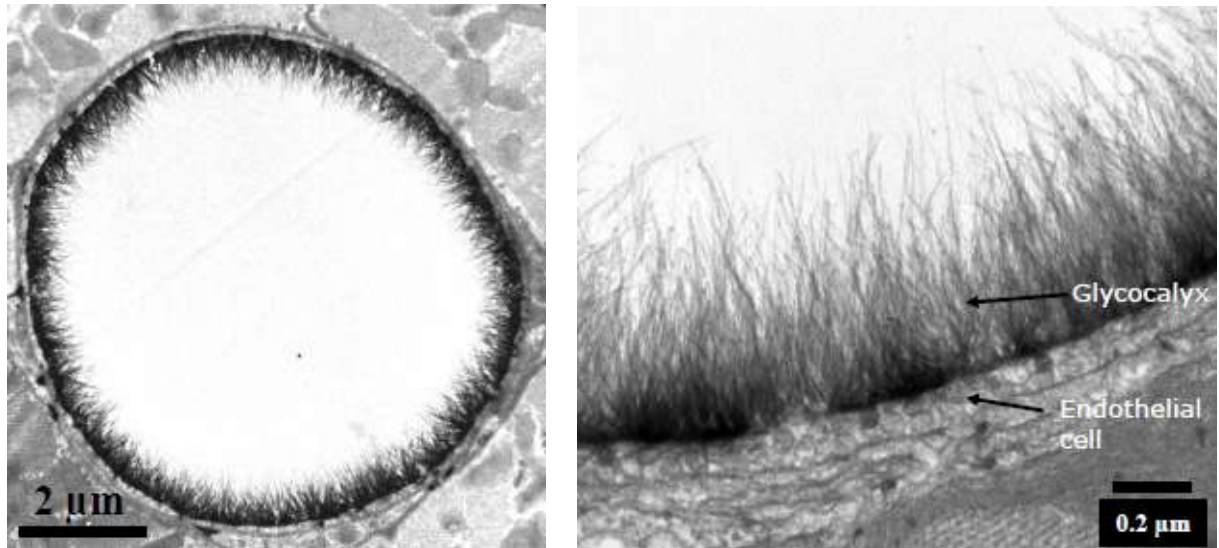
- Κυτοκίνες & βακτηριακά προϊόντα που προκαλούν φλεγμονώδεις βλάβες και σηπτικό shock.
- Αιμοδυναμικό stress και προϊόντα λιπιδίων που κατέχουν σημαντική θέση στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης.
- Προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs), ιοί, συστατικά του συμπληρώματος και υποξία (Μελαχροινού, 2012).

2.3 Φυσιολογία ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα

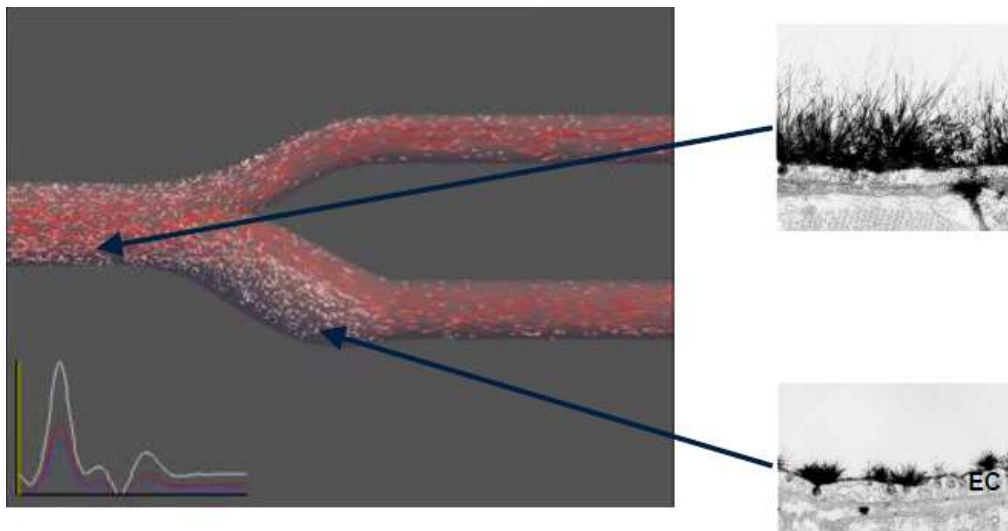
Ο γλυκοκάλυκας είναι απαραίτητος από πολλές πλευρές για την ενδοθηλιακή λειτουργία. Λειτουργεί ως φράγμα διαπερατότητας και ως εμπόδιο ενάντια στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων στο ενδοθήλιο. Είναι γεγονός ότι ο γλυκοκάλυκας φθείρεται από παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αθηροσκλήρωσης.

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας βρίσκεται σε μικροσκοπικά αλλά και σε μεγάλα αγγεία και το πάχος του εξελίσσεται με αυξανόμενη αγγειακή διάμετρο (Van den Berg et al., 2003, 2006; Van Haaren et al., 2003). Δεδομένου ότι περισσότερο από το 95% του ενδοθηλίου βρίσκεται εντός των τριχοειδών αγγείων, η συντριπτική πλειοψηφία της ενδοθηλιακής μάζας εδράζεται εντός του μικροαγγειακού συστήματος (Van Teeffelen et al., 2007). Η διάσταση του γλυκοκάλυκα εξαρτάται

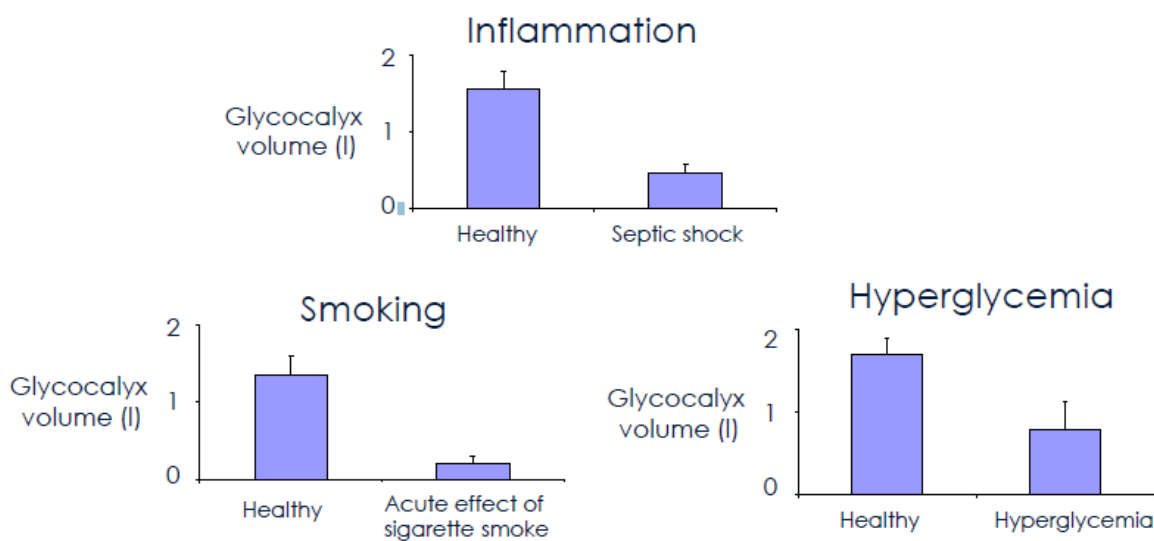
από την ισορροπία μεταξύ της βιοσύνθεσης και αποδόμησης («απόπτωση») των συστατικών του γλυκοκάλυκα (Gouverneur et al., 2006).



Εικόνα 1: Ηλεκτρονική μικρογραφία τριχοειδούς αγγείου του μυοκαρδίου (Van den Berg, Vin & Spaan, Circulation Research, 2003, 92: 592-594)



Εικόνα 2: Θέσεις μικρής διάτμησης σε μικροαγγεία σχετίζονται με λεπτό γλυκοκάλυκα και αθηροσκλήρωση (<http://www.imaging.robarts.ca>)



Εικόνα 3: Επίδραση του καπνίσματος ή του κινδύνου καρδιαγγειακού επεισοδίου στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα (Vink, 2010)

2.4 Κλινικές μέθοδοι απεικόνισης του γλυκοκάλυκα

Επί του παρόντος, και οι τρεις διαθέσιμες τεχνικές για την εκτίμηση του πάχους του γλυκοκάλυκα χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα μειονεκτήματα (Πίνακας 1). Στην πρώτη τεχνική, ο όγκος του συστημικού γλυκοκάλυκα μετριέται χρησιμοποιώντας τον διαπερατό ιχνηθέτη γλυκοκάλυκα Dextran 40, έναντι ενός μη διαπερατού ιχνηθέτη γλυκοκάλυκα (ερυθροκύτταρα σημασμένα με φλουορεσκεΐνη).

Η υπολογισμένη διαφορά μεταξύ των δύο ενδοαγγειακών όγκων που καταλαμβάνουν αυτοί οι ιχνηθέτες, δίνει τη δυνατότητα για μια λογική προσέγγιση του όγκου του γλυκοκάλυκα σε ολόκληρο το σώμα (Nieuwdorp et al., 2006a, 2006b). Ωστόσο, η επεμβατική φύση και οι χρονοβόρες προετοιμασίες αποκλείουν τη χρήση της παραπάνω μεθόδου σε μεγαλύτερες ομάδες. Επιπλέον, έχει προκύψει κριτική ως προς το αν αυτή η μέθοδος λαμβάνει υπόψη τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα ως ομοιόμορφα κατανεμημένο σε όλο το αγγειακό σύστημα. Παρά τις δυνητικές ελλείψεις, αυτή η τεχνική μπορεί να είναι χρήσιμη για να ληφθεί μια πρώτη ένδειξη των διαστάσεων του συστημικού γλυκοκάλυκα σε ανθρώπους.

Δεύτερον, η μη επεμβατική, μέθοδος της ημι-αυτοματοποιημένης απεικόνισης για την εκτίμηση του πάχους του γλυκοκάλυκα με την OPS (Φασματική απεικόνιση ορθογώνιας πόλωσης) ή την SDF (περιθλαστική απεικόνιση σκοτεινού πεδίου) έχει

αναπτυχθεί για την απεικόνιση της επιφανειακής μικροκυκλοφορίας (π.χ. μικρά αγγεία κάτω από τη γλώσσα) (εικόνα 4). Αντίστοιχα στην εικόνα 5 παρουσιάζεται η ειδική κάμερα Microscan η οποία χρησιμοποιείται συχνά στη μέθοδο SDF για την απεικόνιση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα πολύ εύκολα και γρήγορα από τον χειριστή (Lekakis et al., 2011).

Με βάση την παρατήρηση ότι ο γλυκοκάλυκας περιορίζει την εγγύτητα των ερυθροκυττάρων στα τριχοειδή ενδοθηλιακά κύτταρα, η μέθοδος απεικόνισης χρησιμοποιεί το κενό ερυθροκυττάρων-ενδοθηλίου των τριχοειδών (PBR) στην εικόνα για να ποσοτικοποιηθεί το πάχος του γλυκοκάλυκα. Αυτή η απόσταση, το PBR (Perfused Boundary region) Είναι μία εκτίμηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Συγκεκριμένα όσο μικραίνει ο γλυκοκάλυκας, τόσο αυξάνεται αυτή η απόσταση από το ερυθροκύτταρο. Επομένως όσο το PBR μεγαλώνει, τόσο πιο πολύ πάσχει ο γλυκοκάλυκας (Lekakis et al., 2011).

Σε μία πιλοτική μελέτη, οι εκτιμήσεις του πάχους του γλυκοκάλυκα έδειξαν ότι μπορούν να αναπαραχθούν και να συσχετιστούν με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Nieuwdorp et al., 2008). Επιπλέον, σε αυτή τη μελέτη οι εκτιμήσεις όγκου του συστημικού γλυκοκάλυκα συσχετίζονταν σημαντικά με τον μικροαγγειακό γλυκοκάλυκα, το οποίο φαίνεται να είναι λογικό καθώς το μεγαλύτερο μέρος της ενδοθηλιακής επιφάνειας βρίσκεται στην μικροκυκλοφορία.

Παρόλα αυτά, παραμένει να διαπιστωθεί αν οι μετρήσεις που εκτελούνται εντός της μικροκυκλοφορίας αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τη μακροαγγειακή βλάβη του γλυκοκάλυκα. Οι μετρήσεις σε μεγάλες ομάδες ασθενών έτσι μπορούν να επικυρώσουν την αξία αυτής της μη επεμβατικής μεθόδου στη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου.



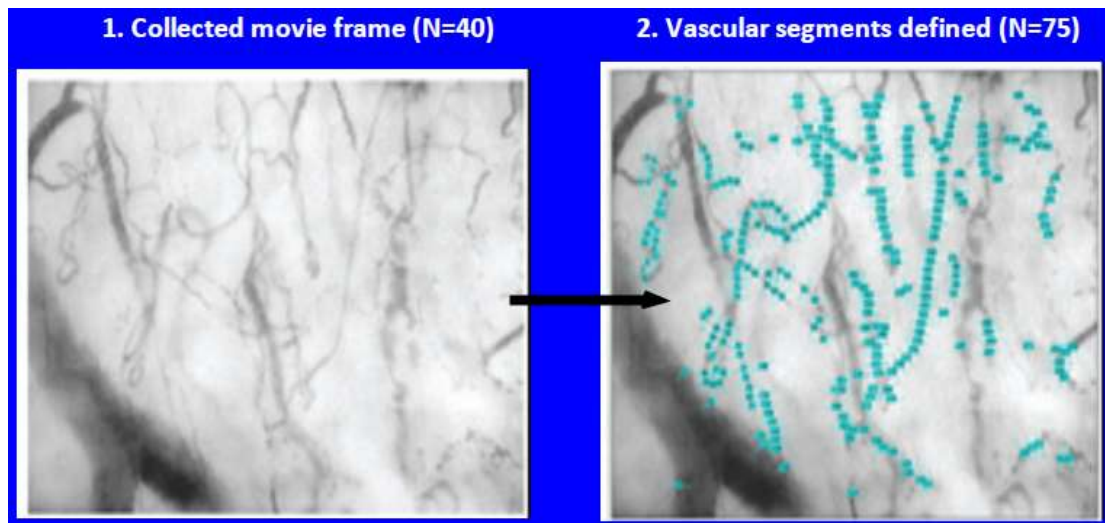
Εικόνα 4: Άμεση οπτικοποίηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με απεικόνιση SDF (Vink, 2010)



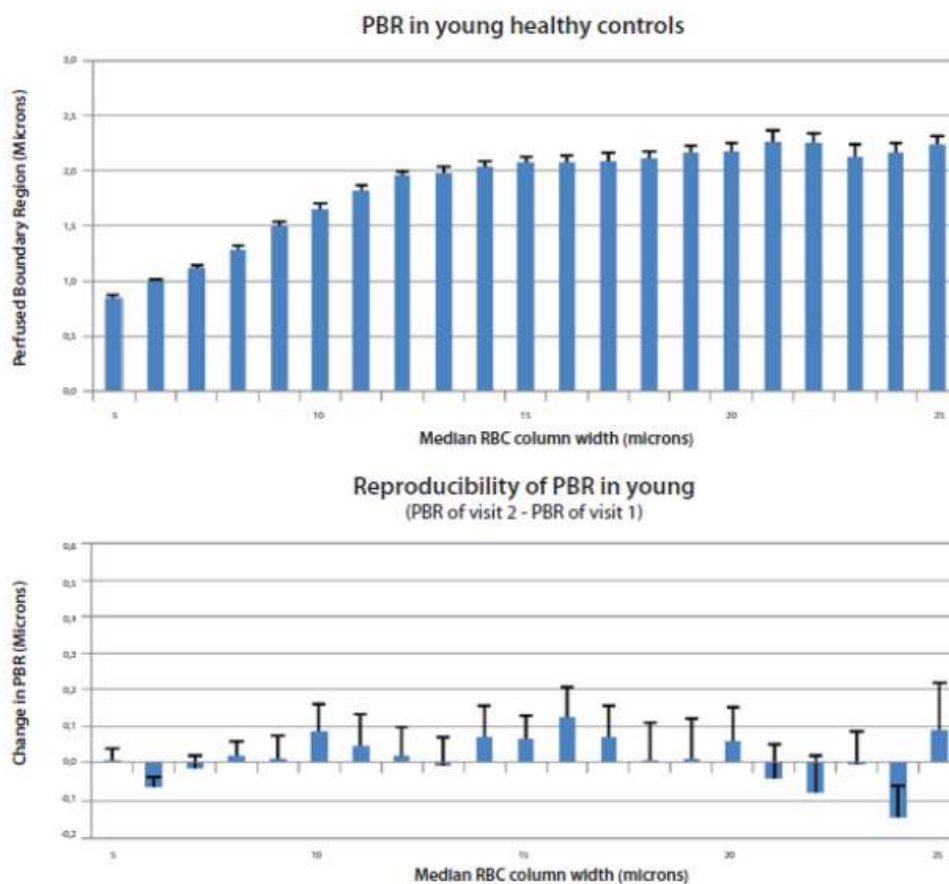
Εικόνα 5: Κάμερα Microscan για χρήση της απεικονιστικής μεθόδου SDF (Ikonomidis et al., 2011).

Παρακάτω παρατίθενται εικόνες (εικόνα 6,7) που παίρνουμε με την κάμερα, με χρήση της μεθόδου SDF σε μια προσπάθεια να δούμε κάτω από τη γλώσσα. Για κάθε μικρό αγγειακό τμήμα γίνεται αυτόματη μέτρηση και δεν επεμβαίνει καθόλου ο γιατρός. Και εν τέλει γίνεται ο υπολογισμός του PBR το οποίο εκτιμά και την κατάσταση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Η μέθοδος αυτή έχει πολύ καλή

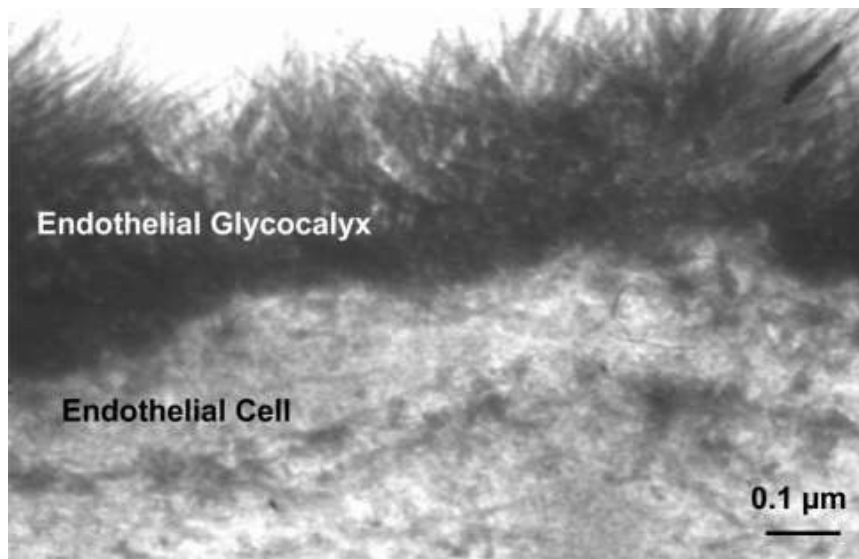
αξιοπιστία και επαναληψιμότητα. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο μετρήσεις από τον ίδιο χειριστή είναι πολύ μικρή.



Εικόνα 6: Απεικόνιση ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με χρήση λογισμικού της συσκευής GlycocheckTM σε μικρό αγγειακό τμήμα κάτω από τη γλώσσα ασθενούς (αυτόματη μέτρηση, χωρίς ανθρώπινη παρέμβαση)



Εικόνα 7: Επαναληψιμότητα σε δείγματα με τη μέθοδο SDF από τον ίδιο χειριστή



Εικόνα 8: Απεικόνιση ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (Nieuwdorp et al., 2005).

2.5 Ο ρόλος του γλυκοκάλυκα στον ανθρώπινο οργανισμό

Ο γλυκοκάλυκας αφενός προστατεύει την κυτταρική επιφάνεια από ιοντικό και μηχανικό στρες και αφετέρου σχηματίζει έναν φραγμό που αποτρέπει την είσοδο μικροοργανισμών. Επιπλέον, οι ολιγοσακχαρίτες του γλυκοκάλυκα συμμετέχουν σε ποικίλες αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου.

Ένα καλά μελετημένο παράδειγμα φυσιολογικής αλληλεπίδρασης στο οποίο συμμετέχει ο γλυκοκάλυκας είναι η πρόσφυση των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρων) στα ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα αιμοφόρα αγγεία - μια διαδικασία που επιτρέπει στα λευκά αιμοσφαίρια να εγκαταλείπουν το κυκλοφορικό σύστημα και να εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απόκριση τραυματισμένων ιστών (Bruegger et al., 2008).

Το αρχικό βήμα της πρόσφυσης μεταξύ λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων επιτυγχάνεται μέσω μιας οικογένειας διαμεμβρανικών πρωτεϊνών τις σελεκτίνες (selectins), οι οποίες αναγνωρίζουν συγκεκριμένους υδατάνθρακες στην επιφάνεια του κυττάρου. Δύο μέλη της οικογένειας των σελεκτινών, η E-σελεκτίνη και η P-σελεκτίνη, που εκφράζονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα

αιμοπετάλια, προσδένονται σε συγκεκριμένους ολιγοσακχαρίτες που εκφράζονται στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων (Noble et al., 2008).

Μια άλλη σελεκτίνη, η L-σελεκτίνη εκφράζεται από τα λευκά αιμοσφαίρια και αναγνωρίζει έναν ολιγοσακχαρίτη στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό, οι ολιγοσακχαρίτες που εκτίθενται στην επιφάνεια των κυττάρων παρέχουν ένα σύνολο δεικτών που συμβάλλουν στην αναγνώριση των διαφορετικών κυτταρικών τύπων ενός πολυκύτταρου οργανισμού.

2.6 Η επίδραση βλαβών στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα

Η βλάβη στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα σχετίζεται με εισροή λιποπρωτεϊνών, διαρροή μακρομορίων και προσκόλληση των κυκλοφορούντων κυττάρων στο ενδοθήλιο.

Ταυτοχρόνως, η απώλεια του γλυκοκάλυκα μπορεί να συμβάλει σε μια ανισορροπία των ενζυμικών συστημάτων, όπως στην πήξη και την αντι-οξειδωτική άμυνα καθώς επίσης και σε μειωμένη απελευθέρωση NO (Bruegger et al., 2008; Noble et al., 2008, Pahakis et al., 2007). Στην πραγματικότητα, φαίνεται να υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για αρτηριοσκλήρυνση και της βλάβης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (Noble et al., 2008).

Από κλινική άποψη, οι ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ο ερυθηματώδης συστηματικός λύκος πράγματι χαρακτηρίζονται από αυξημένη επικράτηση της στεφανιαίας νόσου, η οποία δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (Gonzalez-Gay et al., 2005; Gonzalez-Juanatey et al., 2006). Υπό αυτή την έννοια προέκυψε ότι το τοίχωμα αγγείων σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νόσο είναι «κάπως» πιο ευαίσθητο σε προ-αθηρογόνα ερεθίσματα (Sattar & McInnes, 2005). Αντιστρόφως, πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν την αναστροφή της δυσλειτουργίας των αγγειακών τοιχωμάτων μετά από επαρκή καταστολή της προ-φλεγμονώδους δραστηριότητας (Ikonomidis et al., 2008; Bosello et al., 2008; Hurlimann et al., 2002; Gonzalez-Juanatey et al., 2004).

Σε μία σχετική μελέτη αποδείχτηκε ότι η οξεία υπεργλυκαιμία είχε ως αποτέλεσμα μια βαθιά διατάραξη του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με ταυτόχρονη αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας (Nieuwdorp et al. 2006a,b; 2007). Μηχανιστικά, αρκετά

μονοπάτια μπορεί να συμβάλουν στην απώλεια του γλυκοκάλυκα κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας. Για παράδειγμα, οι ρίζες οξυγόνου που παράγονται κατά την υπεργλυκαιμία θα μπορούσαν να βλάψουν άμεσα τη δομή του γλυκοκάλυκα αλλά η υπεργλυκαιμία μπορεί επίσης να ανυψώσει τη δραστηριότητα των ενζύμων που αποικοδομούν τον γλυκοκάλυκα (Nieuwdorp et al. 2006a,b).

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μαζί με την διαταραχή της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων και τις διαταραχές των παραγόντων πήξης είναι παράγοντες που επηρεάζουν δυσμενώς την θνητότητα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων καθώς και την έκβαση αυτών, μετά από αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη (Πατσουράκος, κ.ά. 2011).

Σε πληθυσμό με τα παραπάνω χαρακτηριστικά το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση ή χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST συνήθως εμφανίζονται με άτυπα συμπτώματα. Η απουσία του πόνου είναι κοινή παρόλο που στους μη διαβητικούς είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα (Πατσουράκος, κ.ά. 2011).

Το επανέμφραγμα είναι συχνό και η μακροχρόνια πρόγνωση πτωχή, ιδιαίτερα στις γυναίκες και τους θεραπευόμενους με ινσουλίνη, με μεγαλύτερα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας και ρήξης του μυοκαρδίου. Οι διαβητικές γυναίκες εμφανίζουν 5 φορές συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους διαβητικούς άνδρες. Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα με ανάσπαση του τμήματος ST, βρέθηκε ότι ο χρόνος που απαιτείται για την κατά 50% επαναφορά του διαστήματος ST μετά την χορήγηση θρομβόλυσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους διαβητικούς (Πατσουράκος, κ.ά. 2011).

Στο υπερηχογράφημα παρουσιάζεται συστολική και κυρίως διαστολική δυσλειτουργία με επηρεασμένη διαστολική πλήρωση, ως τον πιο πρώιμο δείκτη διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας (Πατσουράκος, κ.ά. 2011).

2.7 Ο γλυκοκάλυκας ως διαγνωστικός δείκτης στην καρδιακή νόσο

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας έχει αναδειχθεί ως ένας δυνητικός ενορχηστρωτής της αγγειακής ομοιόστασης. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο γλυκοκάλυκας αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας στα μακρομόρια, καθώς επίσης και στην προσκόλληση των κυκλοφορούντων κυττάρων.

Ο δυναμικός ρόλος του γλυκοκάλυκα στη διατήρηση των αντι-αθηρογόνων ιδιοτήτων του αγγειακού τοιχώματος μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Οι καινοτόμες μέθοδοι για την εκτίμηση των διαστάσεων του γλυκοκάλυκα *in vivo* (χρήση απεικόνισης με ορθογωνική πόλωση ή απεικόνιση σκοτεινού πεδίου), καθώς επίσης και προοδευτική διορατικότητα των ενζύμων που συμμετέχουν στην σύνθεση γλυκοκάλυκα θα είναι καθοριστικής σημασίας για την εκτίμηση της δομής αυτού ως δυνητικού υποκατάστατου δείκτης ή θεραπευτικού στόχου για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η επικύρωση αυτών των τεχνικών «απεικόνισης» και η ενοποίηση με τα προϊόντα αποδόμησης του γλυκοκάλυκα στο πλάσμα θα μας επιτρέψουν τη δοκιμή της αξίας του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας που προστατεύει το αγγειακό τοίχωμα από αθηρογόνες επιδράσεις θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη στρωματοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Για το σκοπό αυτό, οι νέες μέθοδοι για τον υπολογισμό της διάστασης του γλυκοκάλυκα είναι πολλά υποσχόμενες (Alphonsus - Rodseth, 2014).

Αυτή η μελέτη επιχειρεί μια ανασκόπηση των πρόσφατων γνώσεων σχετικά με τις λειτουργίες που σχετίζονται με τον γλυκοκάλυκα, σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και εξετάζει τις μελλοντικές επιλογές για την χρήση του ως διαγνωστικό εργαλείο ή ακόμα και ως έναν θεραπευτικό στόχο για προληπτικές στρατηγικές στην κλινική πρακτική.

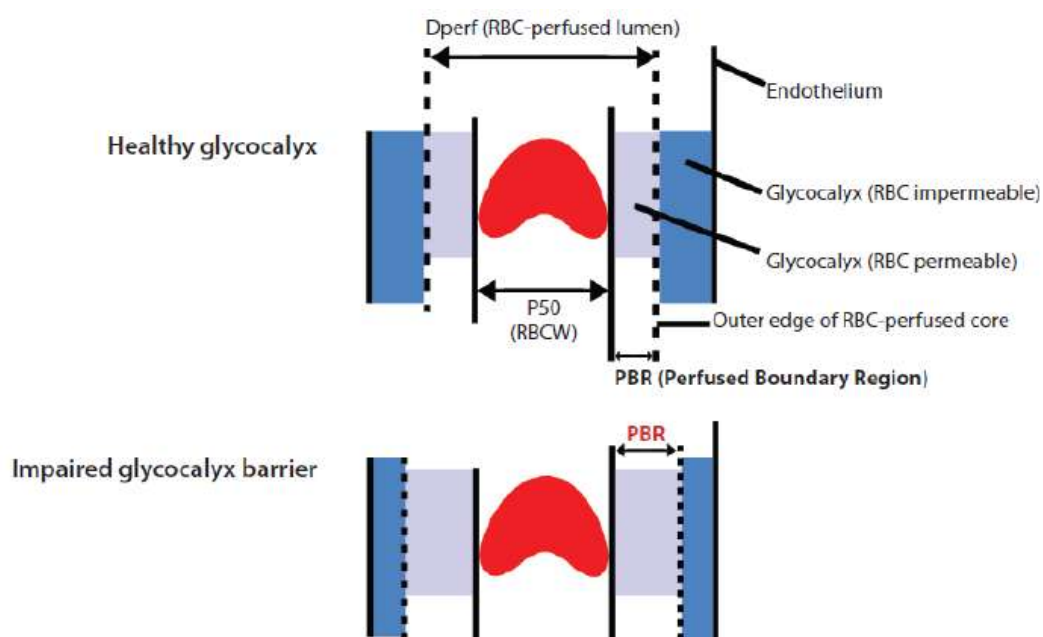
2.8 Δείκτης PBR και κίνδυνος αρτηριοσκλήρυνσης

Ένα υγιές αγγειακό ενδοθήλιο καλύπτεται από τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα. Η δομή αυτή είναι μια στιβάδα από συνδεδεμένες στη μεμβράνη πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες η οποία αρχικά θεωρούνταν ότι έχουν μια διάμετρο μόλις λίγων δεκάδων νανόμετρων. Εν τω μεταξύ όμως, μια ενδοθηλιακή επιφανειακή στοιβάδα ανακαλύφθηκε (Nieuwdorp et al., 2005) που αποτελούνταν από τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα και συνδεδεμένες πρωτεΐνες και υγρά με ένα λειτουργικό πάχος περισσότερο από 1μm .

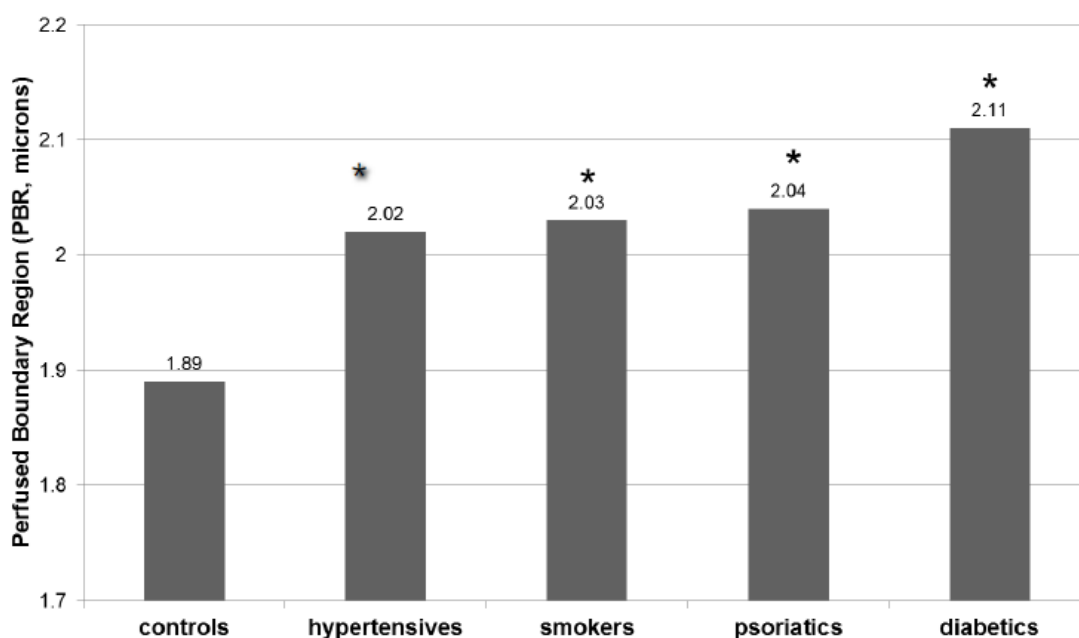
Αυτή μαζί με τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι μέρος της αντίληψης του διπλού φράγματος της αγγειακής διαπερατότητας (πρώτο εμπόδιο τα ενδοθηλιακά κύτταρα και δεύτερο ο γλυκοκάλυκας στην έξοδο ύδατος από τα αγγεία) και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαφύλαξή της, αποτρέποντας την προσκόλληση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων καθώς και τη φλεγμονή και το οίδημα των ιστών. Η ποσότητα του πλάσματος που παγιδεύεται εντός της ενδοθηλιακής επιφανειακής στιβάδας και ως εκ τούτου ποσοτικά δεν συμμετέχει στη φυσιολογική κυκλοφορία υπολογίζεται περίπου στα 700 με 1000ml στους ενήλικες. Παρόλα αυτά αυτός ο όγκος του πλάσματος βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία με τον κυκλοφορούντα όγκο.

Το PBR (perfused boundary region) αποτελεί το διάστημα ελεύθερο κυττάρων που προκύπτει από το διαχωρισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων με το πλάσμα στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Το αυξημένο PBR θεωρείται ένας ακριβής δείκτης μείωσης του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα λόγω διείσδυσης των RBC εντός του γλυκοκάλυκα (εικόνα 9).

Το (PBR) είναι η κύρια παράμετρος ανάγνωσης που υπολογίζεται από το λογισμικό της συσκευής GlycoCheck™. Το PBR σε μικροαγγεία είναι το στρώμα, φτωχό σε κύτταρα το οποίο προκύπτει από το διαχωρισμό φάσης μεταξύ των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ροή (RBC) και του πλάσματος και αντιπροσωπεύει το πιο φωτεινό μέρος του γλυκοκάλυκα που επιτρέπει τη διείσδυση των κυττάρων. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η απώλεια του γλυκοκάλυκα συσχετίζεται με αυξημένες καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτη, σηψαιμία και ασθένειες των νεφρών (εικόνα 10).



Εικόνα 9: Η αυξημένη τιμή του δείκτη PBR είναι ένας ακριβής δείκτης του μειωμένου πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (πάνω απεικόνιση υγιούς γλυκοκάλυκα και κάτω απεικόνιση βλάβης στον γλυκοκάλυκα) (Ikonomidis et al., 2011).



Εικόνα 10: Αποτελέσματα τιμών PBR σε υγιείς μάρτυρες (n = 20), υπέρτασικούς (N = 101), καπνιστές (n = 130), ασθενείς με ψωρίαση (n = 72) και διαβητικούς (n = 36).
* P < 0,05 - Εργαστήριο Προληπτικής Καρδιολογίας, Αττικό Νοσοκομείο ΑΗΑ 2013.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου καθώς επίσης και την πρώτη αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας στις βιομηχανικές, ανεπτυγμένες χώρες. Ειδικά στις ΗΠΑ, σε ετήσια βάση 1.400.000 Αμερικανοί υφίστανται οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το πρόβλημα των ασθενών με στεφανιαία νόσο εξακολουθεί να αποτελεί μείζον πρόβλημα, καθώς παρόλη τη μείωση της θνητότητας κατά 25% την τελευταία δεκαετία, λόγω της πρόληψης των παραγόντων κινδύνου και των νέων θεραπευτικών εξελίξεων, ένα ποσοστό των ασθενών μπορεί να έχει κακή πρόγνωση (Πατσουράκος, κ.ά. 2011).

Το συχνότερο αίτιο της στεφανιαίας νόσου είναι η αθηρωμάτωση (αρτηριοσκλήρυνση), στην οποία παρουσιάζονται βλάβες στο αρτηριακό τοίχωμα (αθηρωματικές πλάκες), που μπορούν να προκαλέσουν στένωση ή απόφραξη του αυλού μιας αρτηρίας. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε ισχαιμία (κατάσταση όπου το προσφερόμενο οξυγόνο στους ιστούς είναι μικρότερο από τις ανάγκες για φυσιολογική και πλήρη λειτουργία τους) ή νέκρωση των ιστών που αιματώνονται από την πάσχουσα αρτηρία. Στην περίπτωση στεφανιαίας αρτηρίας η αθηρωματική νόσος μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου ή νέκρωση μίας μυοκαρδιακής περιοχής (έμφραγμα).

3.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

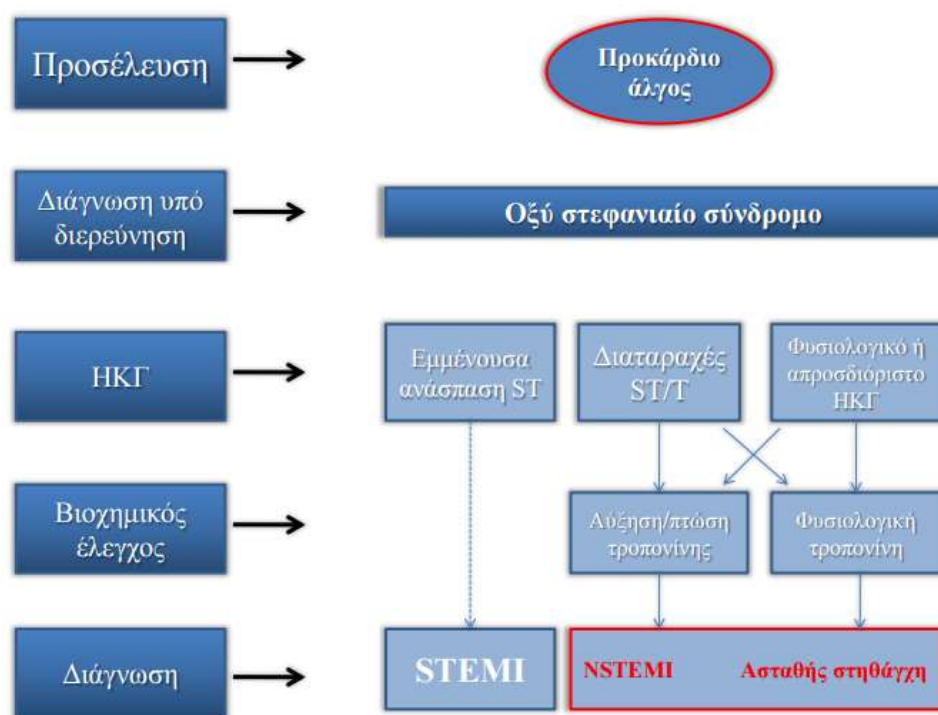
Ο όρος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) αναφέρεται σε ένα φάσμα τριών πιθανών κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου, την ασταθή στηθάγχη (UA), το έμφραγμα χωρίς ανύψωση του ST (NON STEMI) και το έμφραγμα με ανύψωση του ST (STEMI). Η διάκριση αυτή είναι χρήσιμη στην ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών.

Το Αμερικανικό κολλέγιο καρδιολογίας (ACC) και η Αμερικανική καρδιολογική εταιρία (AHA), από κοινού δημοσιεύουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η τελευταία αναθεώρηση των προτεινόμενων κατευθυντήριων οδηγιών έγινε το 2007.

Η ασταθής στηθάγχη (UA) και το NSTEMI έμφραγμα είναι δύο δυσδιάκριτες μεταξύ τους οντότητες και η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι το NSTEMI χαρακτηρίζεται από περισσότερο εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη, με απελευθέρωση

στην κυκλοφορία τροπονίνης (TnT ή TnI) ή CK-MB (Καραγκούνης-Ντουλούλης, 2008).

Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ορίστηκε ως η παρουσία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη (Alpert et al., 2000). Η διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου αναφέρεται στον "Οικουμενικό ορισμό εμφράγματος του μυοκαρδίου" (Thygesen, 2007) και απαιτείται η παρουσία 2 εκ των 3 ακόλουθων κριτηρίων: (1) ιστορικό πόνου στο στήθος, δυσφορία που διαρκεί παραπάνω από 20 λεπτά (2) αλλαγή του τυπικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος (3) αυξημένο επίπεδο στον ορό του κλάσματος ισοδύναμου κινάσης της κρεατίνης περισσότερο από το διπλάσιο του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους.



Εικόνα 11: Κλινική διαδικασία για διάκριση ΟΣΣ (Καλλικάζαρος, 2010).

Η αρτηριοσκληρύρωση είναι νόσος των μεγάλων και μέσου μεγέθους αρτηριών, που χαρακτηρίζεται από σταδιακό σχηματισμό πλακών πλούσιων σε λιπώδεις ουσίες στο αρτηριακό τοίχωμα. Αυτό οδηγεί σε στένωση του αγγειακού αυλού και ελάττωση της αιματικής ροής στους ιστούς με αποτέλεσμα να υπάρχει πιθανότητα να διαρραγούν οι αθηρωματικές πλάκες. Στην περίπτωση αυτή διεγείρεται τοπικά η πήξη του αίματος και σχηματίζεται θρόμβος, με συνέπεια την εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

(ευρύς όρος που περιλαμβάνει το έμφραγμα με ανάσπαση του ST, το έμφραγμα χωρίς ανάσπαση του ST και την ασταθή στηθάγχη).

Η διαδικασία της αρτηριοσκλήρυνσης είναι προοδευτική και περιλαμβάνει μια σειρά από στάδια, τα οποία με χρονική σειρά είναι τα εξής:

- Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αρτηριών
- Φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος
- Συσσώρευση κατά τόπους λιπιδίων (ιδιαίτερα χοληστερόλης) και φλεγμονωδών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα.
- Συσσώρευση υλικών από κατεστραμμένα κύτταρα μέσα και κάτω από τον έσω χιτώνα (intima) του αγγείου.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι το εναρκτήριο βήμα της αθηρογόνου διεργασίας. Η βλάβη και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, προκαλείται από την επίδραση παραγόντων όπως :

- Τοξικές ουσίες του καπνού που κυκλοφορούν στο αίμα (σε καπνιστές),
- Οξειδωμένα σωματίδια χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας - LDL
- Γενετικοί παράγοντες
- Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης,
- Αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης
- Λοιμώδεις παράγοντες (που οδηγούν σε φλεγμονώδη αντίδραση και παραγωγή κυτοκινών)
- Αυξημένη πίεση
- Στροβιλώδης αιματική ροή εντός του αυλού
- Επίδραση ελεύθερων ριζών του οξυγόνου
- Γήρανση

3.2 Έμφραγμα STEMI

Στο έμφραγμα STEMI, συνήθως νεκρώνεται όλο το πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα φαίνεται ανάσπαση του κύματος ST που διαρκεί περισσότερο από 20 λεπτά, γι' αυτό λέγεται ST Elevation Myocardial Infarction ή STEMI. Αυτό δημιουργείται από πλήρη απόφραξη του αυλού μεγάλης, επικάρδιας, στεφανιαίας αρτηρίας από θρόμβο που δημιουργείται και παραμένει πάνω σε ραγείσα αθηροσκληρωτική πλάκα (σημαντική ή όχι) και εμποδίζει τελείως τη ροή του αίματος περιφερικά. (Μπορεί σπάνια να εκδηλωθεί και χωρίς ύπαρξη πλάκας, από ρήξη του ενδοθηλίου της αρτηρίας και δημιουργία θρόμβου τοπικά πάνω σ' αυτό).

Ο κύριος στόχος της θεραπείας του οξέος, με ανάσπαση του ST τμήματος, εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) είναι η ταχεία, πλήρης και εμμένουσα αποκατάσταση της στεφανιαίας ροής. Η θρομβολυτική (ινωδολυτική) θεραπεία ως στρατηγική επαναιμάτωσης έχει οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου για θάνατο στις πρώτες 35 ημέρες μετά από OEM κατά 20-30%. (Granger et al., 1992).

Το μέγεθος της νέκρωσης στο έμφραγμα εξαρτάται από 3 παράγοντες. Τη θέση δημιουργίας του θρόμβου στην στεφανιαία αρτηρία (όσο πιο κοντά στην έκφυση της, τόσο μεγαλύτερη η έκταση του), το χρόνο που διαρκεί η απόφραξη (όσο περισσότερος, τόσο μεγαλύτερη η έκταση του) και από την ύπαρξη ή όχι, παράπλευρης κυκλοφορίας (επιπλέον αιμάτωση του μυοκαρδίου και από άλλη στεφανιαία αρτηρία).

Η φαρμακευτική αγωγή με την χορήγηση β-αναστολέων και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης έχει σαν αποτέλεσμα μικρότερο κίνδυνο ισχαιμικών επιπλοκών και βελτίωση της μηχανικής αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά από OEM. Η ευρεία χρήση των φαρμακευτικών αυτών παραγόντων και το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία επαναιμάτωσης, έχει οδηγήσει σε επιπλέον μείωση του κινδύνου για θάνατο μετά από OEM κατά 25% περίπου την τελευταία δεκαετία (Dauerman et al., 2000).

Παρά όμως την πρόοδο στη θεραπεία του OEM, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα παραμένει υψηλή (6-10%) και ο κίνδυνος των απώτερων επιπλοκών (νέα ισχαιμικά επεισόδια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) είναι σημαντικός. Καθοριστικός παράγοντας πρόγνωσης αποτελεί η βατότητα του επικαρδιακού

αγγείου μετά το OEM, ιδίως όταν αυτή συνδυάζεται με ικανοποιητική ροή (ροή TIMI 3: σκιαγράφιση της υπεύθυνης αρτηρίας καθ' όλο το μήκος της ταυτόχρονα με τη σκιαγράφιση των υπολοίπων επικαρδιακών αγγείων) (Lincoff et al., 1995; Gibson et al., 1995; Simes et al., 1995).

Η ιστική αιμάτωση εξαρτάται κύρια από δύο παράγοντες: τη μικροαγγειακή απόφραξη που συνεπάγεται η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (θρόμβος, σπασμός από διάφορες ουσίες που εκκρίνουν μετά την ενεργοποίησή τους κλπ) και τη βλάβη από επαναιμάτωση που ακολουθεί χρονικά τη μικροαγγειακή απόφραξη (οίδημα, φλεγμονώδεις διεργασίες - συσσώρευση ουδετεροφίλων, βλάβη ενδοθηλίου κλπ). Παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την προφύλαξη από τη μικροαγγειακή απόφραξη αποτελούν οι αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων IIb/IIIa των αιμοπεταλίων. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι ενθαρρυντικά (de Lemos et al., 2000).

Οποιαδήποτε στρατηγική επαναιμάτωσης επιλεγεί ως θεραπεία στο OEM, πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία, πλήρη και εμμένουσα επαναιμάτωση που να οδηγεί σε καλύτερη επικαρδιακή ροή, προφύλαξη της ιστικής αιμάτωσης και τελικά σε καλύτερη κλινική έκβαση. Σήμερα υπάρχουν διάφορες φαρμακευτικές και μηχανικές στρατηγικές επαναιμάτωσης ή συνδυασμός αυτών.

Στους ανθρώπους που προσέρχονται στον γιατρό ή στο νοσοκομείο με οξύ πόνο στο στήθος, περίπου το 7.5% έχει STEMI το 17.5% έχει N-STEMI, το 10% έχει ασταθή στηθάγχη, το 15% άλλες καρδιακές παθήσεις και το 50% έχει πόνο που οφείλεται σε εξωκαρδιακές αιτίες (πρέπει πάντα να έχουμε στο νου το διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής, την πνευμονική εμβολή και τον πνευμοθώρακα) (ESC Guidelines, 2015)

3.3 Έμφραγμα NSTEMI

Η ασταθής στηθάγχη (UA) και το NSTEMI έμφραγμα είναι δύο δυσδιάκριτες μεταξύ τους οντότητες και η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι το NSTEMI χαρακτηρίζεται από περισσότερο εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη, με απελευθέρωση στην κυκλοφορία τροπονίνης (TnT ή TnI) ή CK-MB.

Στο έμφραγμα NSTEMI, συνήθως η νέκρωση συμβαίνει στο εσωτερικό τμήμα του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Λέγεται N(on)-STEMI γιατί δεν υπάρχει επίμονη

ανάσπαση του κύματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Σ' αυτό παρατηρείται είτε πτώση του κύματος ST είτε αρνητικό κύμα T , είτε παροδική (λιγότερο από 20 λεπτά) ανάσπαση του κύματος ST είτε και φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Αυτό συνήθως δημιουργείται από κερματισμό θρόμβου (κυρίως αιμοπεταλιακού θρόμβου) και εμβολική απόφραξη μικρότερης στεφανιαίας αρτηρίας περιφερικά, από κομμάτι του θρόμβου. Κερματισμός του θρόμβου συμβαίνει συχνότερα σε θρόμβο που δημιουργήθηκε σε πλάκα με διαβρωμένο ενδοθήλιο. Επίσης μπορεί να δημιουργηθεί από πλήρη απόφραξη μικρού κλάδου στεφανιαίας αρτηρίας από θρόμβο ή από μερική απόφραξη επικάρδιας στεφανιαίας αρτηρίας από θρόμβο και σπασμό. Αυτός κυρίως δημιουργείται από κάπνισμα, αυξημένη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, κοκαΐνη και εφεδρίνη.

Περίπου 22.000 άνθρωποι στην Ελλάδα παρουσιάζουν έμφραγμα NSTEMI κάθε χρόνο. Αυτό αποτελεί περίπου το 70% των περιπτώσεων με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Λέγεται N(on)-STEMI γιατί δεν υπάρχει επίμονη ανάσπαση του κύματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αντίθετα με το STEMI όπου παρατηρείται ανάσπαση (ανύψωση) του ST διαρκείας μεγαλύτερης των 20 λεπτών (Καραγκούνης - Ντουλούλης, 2008).

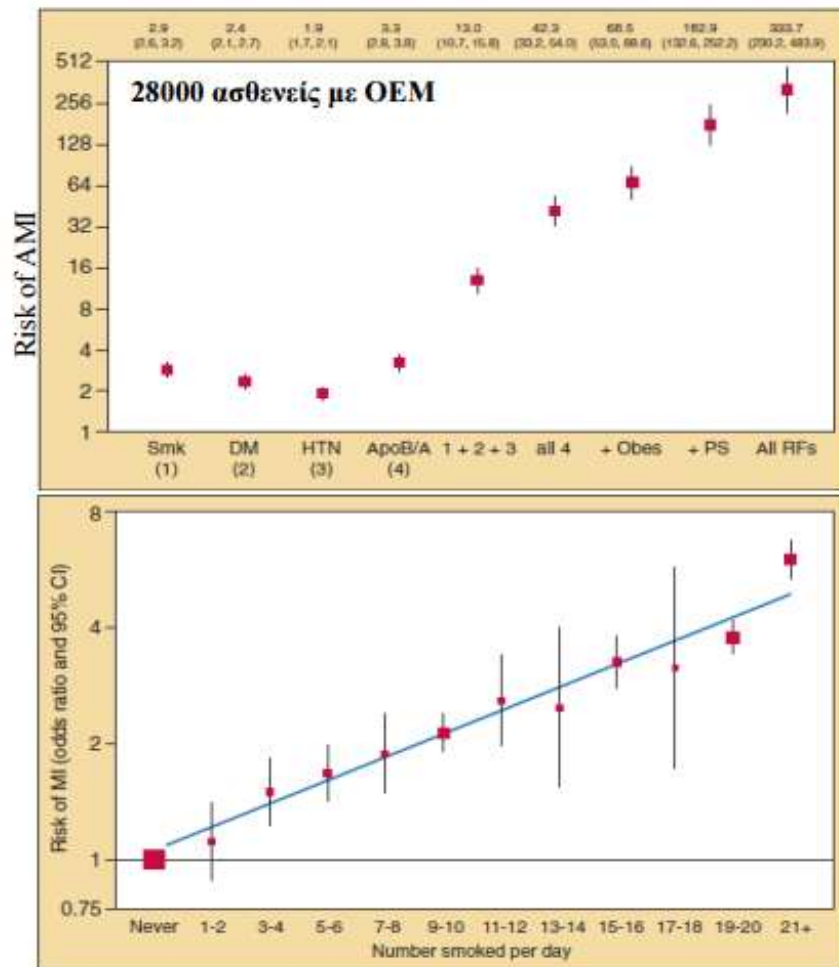
Κατά την αρχική προσέλευση του ανθρώπου με πόνο στο θώρακα, το NSTEMI και η Ασταθής Στηθάγχη (UA), είναι δύσκολο να διαχωριστούν μόνο από το ηλεκτροκαρδιογράφημα. Αντιλαμβανόμαστε ότι είναι NSTEMI αργότερα, όταν έχουμε το αποτέλεσμα της αιματολογικής εξέτασης **Τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας**. Μόλις τεκμηριωθεί η διάγνωση του NSTEMI αρχίζουμε τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής / αντιπηκτικής θεραπείας και επίσης αντιστηθαγικής θεραπείας.

3.4 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Η κύρια αιτία της στεφανιαίας νόσου είναι η αρτηριοσκλήρυνση (Keys, 1970; Fuster et al., 1992). Πολλαπλές διεργασίες εκτός από το κάπνισμα εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρυνσης (Stary, 1989; Ross, 1999). Πολλές μελέτες που εξετάζουν την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου έχουν επικεντρωθεί στο πώς μπορεί να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης.

Εννέα απλοί παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, αυξημένο κλάσμα ApoB/ApoA1, ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη, παχυσαρκία, ψυχολογικοί παράγοντες, καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, τακτική κατανάλωση αλκοόλ, τακτική φυσική δραστηριότητα) ευθύνονται για πάνω από το 90% του αποδοτέου κινδύνου σε επίπεδο πληθυσμού παγκοσμίως (εικόνα 12).

Τα ευρήματα αυτά είναι σταθερά σε όλες τις περιοχές, εθνικές ομάδες, φύλα και ηλικιακές ομάδες. Τα λιπίδια και το κάπνισμα ευθύνονται για τα δύο τρίτα του συνολικού κινδύνου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η τροποποίηση των υγιεινοδιαιτητικών συνηθειών (διατροφή, φυσική δραστηριότητα και διακοπή καπνίσματος) έχουν τεράστια επίδραση στην μείωση της εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Yusuf et al., 2004).



Εικόνα 12: Κίνδυνος εμφάνισης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου με βάση τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου (Yusuf et al., 2004).

Τα τελευταία χρόνια, το μεταβολικό σύνδρομο και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι στο επίκεντρο της προσοχής ως νέοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Μελέτες έχουν δείξει ότι το μεταβολικό σύνδρομο και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αυξάνουν ατομικά τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Lakka et al., 2002; Gami et al., 2007; Anavekar et al., 2004; Go et al., 2004).

3.4.1 Διαβήτης και στεφανιαίο σύνδρομο

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται και χωρίς την παρουσία βλαβών στις επικάρδιες στεφανιαίες αρτηρίες κάτι που ενδεχομένως να σημαίνει ότι ο διαβήτης προκαλεί νόσο στα μικρά αγγεία. Στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα συνιστάται ως ιδανική θεραπεία η επιθετική επεμβατική αντιμετώπιση.

Οι επιλογές επαναγγείωσης στους σακχαροδιαβητικούς αποτελούν μείζον θέμα συζητήσεων αλλά και έντονων διαφωνιών τα τελευταία χρόνια. Οι σακχαροδιαβητικοί είναι γεγονός ότι παρουσιάζουν υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με τους μη σακχαροδιαβητικούς. Οι σακχαροδιαβητικοί παρουσιάζουν πιο εκτεταμένη στεφανιαία αθηρωμάτωση, περιφερική αγγειοπάθεια και διαταραγμένο αιμοστατικό και ινωδολυτικό μηχανισμό (Πατσουράκος κ.ά., 2011).

3.4.2 Μικρολευκωματινουρία και στεφανιαίο σύνδρομο

Η μικρολευκωματινουρία αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο σε άτομα με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Εν τούτοις, η φύση αυτής της συσχέτισης παραμένει αδιευκρίνιστη. Πολλές μελέτες διερεύνησαν την υπόθεση ότι ένας κοινός παράγοντας είναι υπεύθυνος για τη συσχέτιση μεταξύ μικρολευκωματινουρίας και καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά, και πάλι, ο παράγοντας αυτός και οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι (Ζαγοριανάκος κ.ά., 2013).

Η πιθανότερη άποψη είναι ότι η αθηρωμάτωση και η μικρολευκωματινουρία αποτελούν την έκφραση μιας γενικευμένης διαταραχής της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας η οποία ευθύνεται για την βλάβη του ηθμού διήθησης στους νεφρούς και ταυτόχρονα συνεπάγεται αυξημένη διαπερατότητα του αγγειακού τοιχώματος σε μακρομόρια που οδηγεί στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης (Ζαγοριανάκος κ.ά., 2013).

Δεδομένου ότι σε πολλές μελέτες, οι περισσότερες από τις οποίες είναι διαστρωματικές, η μικρολευκωματινουρία συσχετίστηκε με πολλούς κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (ηλικία, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, διαβήτη, υπερομοκυστεϊναιμία) διατυπώθηκε η άποψη πως η συσχέτιση της μικρολευκωματινουρίας με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι

αποτέλεσμα αλληλεπίδρασής της με διάφορους άλλους παράγοντες κινδύνου (Stehouwer & Smulders, 2006).

3.4.3 Νεφροπάθεια και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι παρούσα στο 30-40% των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίς ανάσπαση του ST. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση και είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας και μείζονος αιμορραγίας.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια πιο συχνά παρουσιάζονται με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και χωρίς τυπικό στηθαγχικό πόνο. Οι ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια συχνά δε λαμβάνουν αγωγή με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες (Langston, et al., 2003).

3.4.4 Υπερλιπιδαιμία και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η δυσλιπιδαιμία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Πολλές φορές, μάλιστα, είναι τα συμπτώματα της επιβαρυνμένης καρδιαγγειακής λειτουργίας αυτά που έμμεσα κάνουν γνωστή την υπερλιπιδαιμία του ατόμου (Άθυρος – Κοντόπουλος, 1998).

Τα χαμηλά επίπεδα της καλής χοληστερόλης (HDL) στο αίμα φαίνεται να είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, ιδιαίτερα σε ηλικίες άνω των 65 ετών. Τα υψηλά επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι άλλος ένας παράγοντας κινδύνου στις γυναίκες. Η αυξημένη LDL χοληστερόλη, η οποία συσσωρεύεται στα τοιχώματα των στεφανιαίων αρτηριών είναι μια σημαντική και θετική δήλωση της στεφανιαίας νόσου, έτσι συμπερασματικά η αυξημένη HDL χοληστερόλη θεωρείται προστατευτική κατά της στεφανιαίας νόσου (Dewit et al., 2009).

3.4.5 Υπέρταση και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μείζων παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων, και ειδικά της στεφανιαίας νόσου (Collins – McMahon, 1994) που είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και αναμένεται δυστυχώς να αυξηθεί τις επόμενες δεκαετίες, παρά τις προόδους της ιατρικής (Anonymous, 1999). Μεταξύ των διαφόρων παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου η αρτηριακή υπέρταση

παίζει σημαντικό ρόλο λόγω της μεγάλης συχνότητας και παθογένειάς της. Είναι ποσοτικά ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου για τη συχνότερη αιτία θανάτου (στεφανιαία νόσος) και αυξάνει τον κίνδυνο κατά 2-3 φορές. Έτσι, περίπου 15%-20% του ενήλικου γενικού πληθυσμού παγκοσμίως, ειδικά του ανδρικού, πάσχει από αρτηριακή υπέρταση και το 25% των ασθενών με στεφανιαία νόσο έχουν αρτηριακή υπέρταση (Collins – McMahon, 1994). Σύμφωνα με τη μελέτη Euroaspire στο σύνολο των ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, μυοκαρδιακή ισχαιμία, CABG, PTCA) παρατηρείται αρτηριακή υπέρταση ($>140/90$) σε υψηλό ποσοστό ($>50\%$) συγκριτικά με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου (Euroaspire, 1997).

Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου (δηλ. μεγαλύτερο συνολικό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου) από τους νορμοτασικούς ασθενείς (Kaplan, 1995). Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι άλλοι δυο κύριοι παράγοντες κινδύνου, το κάπνισμα και η υπερχοληστερολαιμία, αυξάνουν τον κίνδυνο από την αρτηριακή υπέρταση κατά τρόπο πολλαπλασιαστικό παρά αθροιστικό (McInnes, 1995). Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου συσχετίζεται ισχυρά με τις τιμές της αρτηριακής πίεσης. Δηλαδή, όσο υψηλότερη είναι η αρτηριακή πίεση τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αυτό ισχύει και για τις δυο πιέσεις, συστολική και διαστολική, και για όλες τις ηλικίες, ακόμα και στο επίπεδο της υψηλής φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης. Ειδικά η συστολική αρτηριακή πίεση είναι πιο ακριβής δείκτης στεφανιαίας νόσου, επειδή οι υψηλές αρτηριακές πιέσεις κατά τη συστολή επιβαρύνουν άμεσα την καρδιά (π.χ. για κάθε αύξηση 1 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης $>110/70$ mmHg - προκαλείται αύξηση της συνολικής θνητότητας 1%).

3.4.6 Οικογενειακό ιστορικό και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η ύπαρξη περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου σε συγγενικά πρόσωπα πρώτου βαθμού (γονείς και αδέρφια), ειδικά με πρόιμη εμφάνιση (αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ή έμφραγμα σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών για άνδρες και 65 ετών για γυναίκες), αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου.

Σε σχετικές επί του αντικειμένου μελέτες έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος προσβολής από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ένα άτομο με θετικό κληρονομικό ιστορικό, είναι

περίπου 2,2 φορές μεγαλύτερος. Επειδή τουλάχιστον σήμερα δεν είναι δυνατή κάποιας μορφής διορθωτική παρέμβαση στο γενετικό υλικό, συνιστάται στα άτομα με βεβαρημένο κληρονομικό ιστορικό να ελέγχουν επιμελώς τους παράγοντες κινδύνου που ίσως συνυπάρχουν, όπως η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα (Στεφανάδης, 2005).

Η μελέτη των Παναγιωτάκος κ.ά., (2002) που εκπονήθηκε κατά τη διάρκεια 2000-2002 όπου συμμετείχαν 700 άνδρες μέσου όρου ηλικίας 59 $\pm$ 10 χρόνων και 148 γυναίκες μέσου όρου ηλικίας 65 $\pm$ 9 χρόνων που είχαν υποστεί πρώτο επεισόδιο οξέως στεφανιαίου συνδρόμου έδειξε ότι, ότι το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα, η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλ και τα επεισόδια κατάθλιψης σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΟΣΣ συμπεριλαμβάνονται η συστηματική αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία-δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η διατροφή, το κάπνισμα, η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλ, η καθιστική ζωή και η παχυσαρκία. Η ηλικία, το ανδρικό φύλο και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας πρώιμης νόσου αποτελούν τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου (Στεφανάδης, 2005; Καλιαμπάκος, 2004).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η επιβλαβής δράση του καπνού στις αρτηρίες αποδίδεται στις εξής διαταραχές που προκαλεί: α) ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, β) αύξηση του ινωδογόνου στην κυκλοφορία του αίματος (γεγονός που διευκολύνει τη δημιουργία θρόμβου, αφού είναι πρωτεΐνη που συμμετέχει στην πήξη του αίματος), γ) αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης.

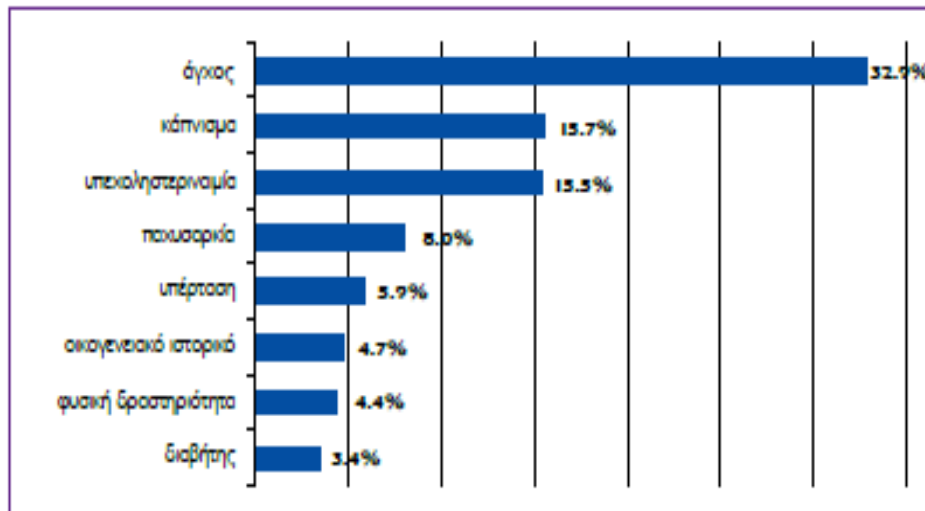
Ο κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου μειώνεται με τη διακοπή του καπνίσματος. Ενώ γενικότερα ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων μειώνεται κατά 50% εντός των πρώτων 2-4 ετών διακοπής του καπνίσματος. Ωστόσο παραμένει αυξημένος σε σχέση με τον κίνδυνο που αντιστοιχεί σε μη καπνιστές.

Ο κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνεται με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα (Friedman *et al.*, 1981; Willett *et al.*, 1987; Teo *et al.*, 2006). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο στεφανιαίο επεισόδιο μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μειώνεται επίσης με τη διακοπή του καπνίσματος (Teo *et al.*, 2006; Rosenberg *et al.*, 1990, 1985; Rea *et al.*, 2002; Critchley & Capewell, 2003).

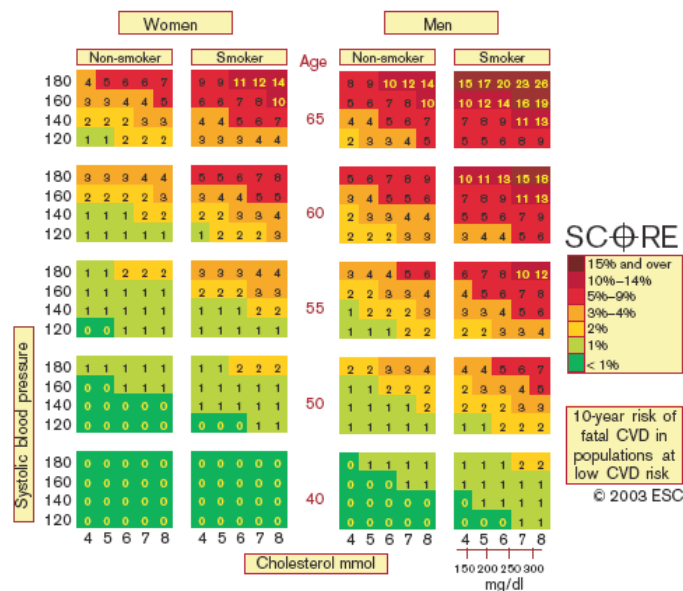
Οι καπνιστές έχει αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλότερη θνησιμότητα μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σχέση με τους μη καπνιστές. Αυτό έχει αποδοθεί στη νεαρότερη ηλικία, στη χαμηλότερη συννοσηρότητα, στην πιο επιθετική αγωγή και στο προφίλ χαμηλότερου κινδύνου για τον καπνιστή. Ορισμένες μελέτες, ωστόσο, έχουν χρησιμοποιήσει πολυπαραγοντικές αναλύσεις για να δείξουν ένα υπολειμματικό όφελος επιβίωσης για τους καπνιστές, το επονομαζόμενο "παράδοξο του καπνιστή" (Andrikopoulos *et al.*, 2001; Ruiz *et al.*, 2004; Barbash *et al.*, 1995; Bettencourt *et al.*, 2004; Gaspar *et al.*, 2009).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε άτομα που ξεκινούν το κάπνισμα σε πολύ μικρή ηλικία, ενώ επιβαρυντικό ρόλο παίζει προφανώς ο συνολικός χρόνος που καπνίζει ένα άτομο και ο αριθμός των τσιγάρων ανά ημέρα -κάτι που συνυπολογίζεται με την εκτίμηση των πακετο-ετών (packyears). Τα ευεργετικά αποτελέσματα της διακοπής του καπνίσματος αποδεικνύονται από διάφορες μελέτες που καταδεικνύουν τη βελτίωση της πρόγνωσης της στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τους νοσούντες που συνεχίζουν να καπνίζουν. Είναι

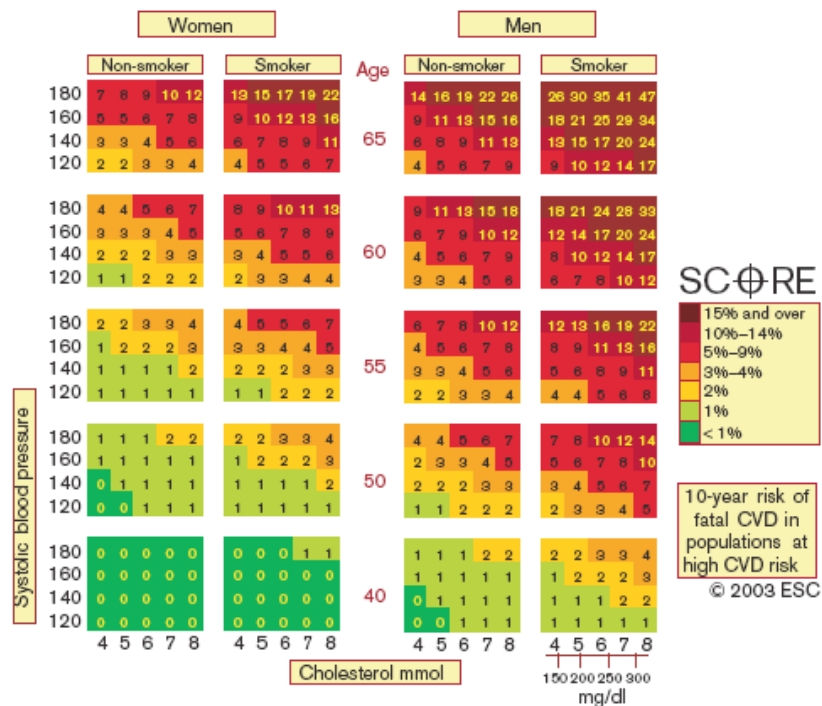
χαρακτηριστικό ότι σε ασθενείς με τεκμηριωμένη, στεφανιογραφικά, στεφανιαίο νόσο, οι καπνιστές διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο 22-47% για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και αιφνίδιο θάνατο σε σχέση με τους μη καπνιστές, ενώ μετά από εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ο κίνδυνος διπλασιάζεται.



Εικόνα 13: Αυτοεκτίμηση των παραγόντων που συνεισφέρουν στην πρόκληση ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου (Πηγή: Fourth Joint Task Force of the ESC 2007)



Εικόνα 14: 10-ετής κίνδυνος για θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια (σε συνάρτηση με την ηλικία, το φύλο, του ιστορικού καπνίσματος, των επιπέδων χοληστερόλης πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης) σε Ευρωπαϊκές χώρες χαμηλού κινδύνου (European Society of Cardiology, 2003).



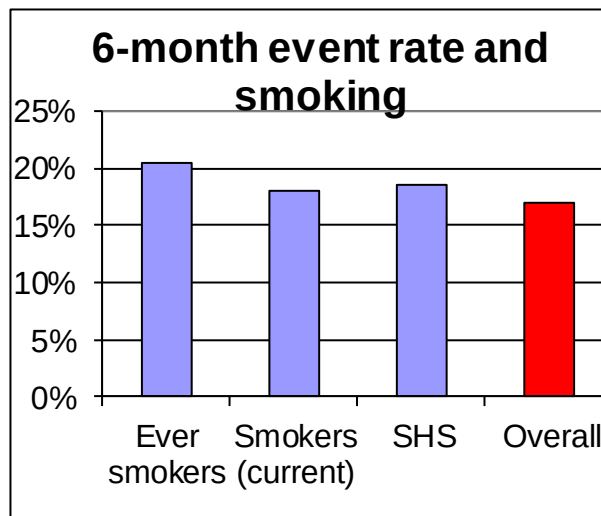
Εικόνα 15: 10-ετής κίνδυνος για θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια (σε συνάρτηση με την ηλικία, το φύλο, του ιστορικού καπνίσματος, των επιπέδων χοληστερόλης πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης) σε Ευρωπαϊκές χώρες υψηλού κινδύνου (European Society of Cardiology, 2003).

4.1 Παθητικό κάπνισμα & Στεφανιαία νόσος

Μη καπνιστές που ζουν με καπνιστές έχουν 25-30% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Το παθητικό κάπνισμα είναι γεγονός ότι αυξάνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα κατά 20-25%. Στις ΗΠΑ περίπου 33.951 καρδιαγγειακοί θάνατοι/ ετησίως αποδίδονται στο παθητικό κάπνισμα (Panagiotakos et al., 2007).

Πιθανοί μηχανισμοί:

- Πτώση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης & της οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης
- Αύξηση των επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών (CRP)
- στένωση του αγγειακού τοιχώματος
- αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων ριζών που οδηγεί σε οξειδωτικό στρες



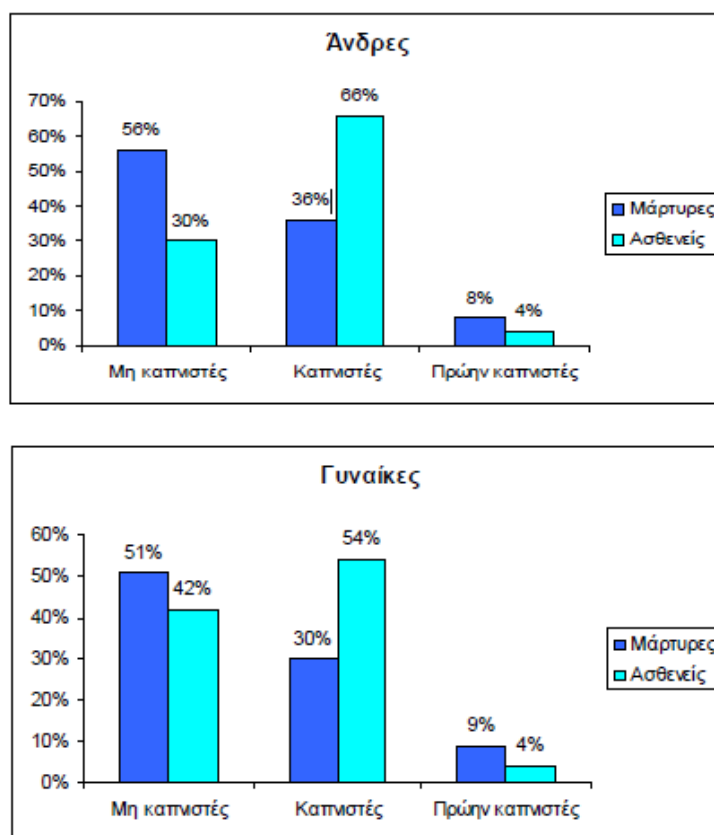
Εικόνα 16: Παθητικό κάπνισμα και πρόγνωση 6-μηνών, σε ασθενείς με ΟΣΣ (Panagiotakos et al., Heart 2007)

Επίσης η μελέτη Cardio2000 έδειξε ότι 86% των ασθενών και 56% των μαρτύρων δήλωσαν ότι ήταν εκτεθειμένοι σε καπνό του περιβάλλοντός τους για τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα, ανεξάρτητα από τις καπνιστικές τους συνήθειες (ενεργοί καπνιστές, πρώην ή ποτέ καπνιστές) (εικόνα 17). Εξ αυτών, 27% εκ των ασθενών και 17% εκ των μαρτύρων εκτίθονταν σχεδόν καθημερινά (>3 ημέρες /εβδομάδα). (Pitsavos et al., 2002).

Η έκθεση των μη καπνιστών σε καπνό του περιβάλλοντός τους σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα εκδήλωσης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, αφού ληφθούν υπόψη οι διερευνώμενοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου), το μορφωτικό επίπεδο, το εισόδημα, καθώς επίσης η παρουσία κατάθλιψης και άγχους (Pitsavos et al., 2002).

Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η συχνή έκθεση σε καπνό του περιβάλλοντος σχετίζεται με 47% και 56% αύξηση του σχετικού κινδύνου στους άνδρες και τις γυναίκες, αντιστοίχως (99% υψηλότερος κίνδυνος, συνολικά), ενώ ακόμα και η περιστασιακή έκθεση σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου, ίση με 25% στους άνδρες και 29% στις γυναίκες (26% υψηλότερος κίνδυνος, συνολικά) (Pitsavos et al., 2002).

Το 32% των μη καπνιστών που εκτίθεται σε καπνό του περιβάλλοντος θα εκδηλώσουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κάποια στιγμή στη ζωή τους εξαιτίας της έκθεσής τους (αποδοτέος κίνδυνος) (Pitsavos et al., 2002).



Εικόνα 17: Κατανομή καπνιστικών συνηθειών στους άνδρες και τις γυναίκες της μελέτης Cardio2000.

4.2 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η μελέτη Framingham Heart Study ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 1950 στην πόλη Framingham των ΗΠΑ (Kannel et al., 1976). Είναι γεγονός ότι η μελέτη αυτή αποτέλεσε την πρωτοπόρο επιδημιολογική μελέτη αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο και συνεισέφερε στην αποτίμηση και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης της νόσου. Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 μια ομάδα ερευνητών από το Πανεπιστήμιο του Harvard πρότειναν ένα μοντέλο εκτίμησης του 10ετούς κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου με βάση κλασικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα κ.ά. Ο υπολογισμός του στεφανιαίου κινδύνου βασίζεται

στους πίνακες του Framingham Sheet που αναφέρονται σε πληθυσμό λευκών Αμερικανών της δεκαετίας του 1950. Παράδειγμα των πινάκων αυτών φαίνονται στην εικόνα 18.

Step 1

Age	Points
30-34	-1
35-39	0
40-44	1
45-49	2
50-54	3
55-59	4
60-64	5
65-69	6
70-74	7

Step 2

Total Cholesterol (mg/dL)	(mmol/L)	Points
<160	<4.14	-3
160-199	4.15-5.17	0
200-239	5.18-6.21	1
240-279	6.22-7.24	2
≥280	≥7.25	3

Step 3

HDL Cholesterol (mg/dL)	(mmol/L)	Points
<35	<0.90	2
35-44	0.91-1.16	1
45-49	1.17-1.29	0
50-59	1.30-1.55	0
≥60	≥1.56	-2

Step 4

Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)			
	<80	80-84	85-89	90-99
<120	0			
120-129	0 pts		1	
130-139				2
140-159				
≥160				3 pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

Step 5

Diabetes	Points
No	0
Yes	2

Step 6

Smoker	Points
No	0
Yes	2

Risk estimates were derived from the experience of the NHLBI's Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

Step 7 (sum from steps 1-6)

Adding up the points	
Age	
Total Cholesterol	
HDL Cholesterol	
Blood Pressure	
Diabetes	
Smoker	
Point Total	

Step 8 (determine CHD risk from point total)

Point Total	10 Yr CHD Risk
<-1	2%
0	3%
1	3%
2	4%
3	5%
4	7%
5	8%
6	10%
7	13%
8	16%
9	20%
10	25%
11	31%
12	37%
13	45%
≥14	≥53%

Step 9 (compare to man of the same age)

Age (years)	Comparative Risk	
	Average 10 Yr CHD Risk	Low* 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	2%
35-39	5%	2%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

*Low risk was calculated for a man the same age, normal blood pressure, total cholesterol 160-199 mg/dL, HDL cholesterol 45 mg/dL, non-smoker, no diabetes

Εικόνα 18: Παράδειγμα των πινάκων του μοντέλου της Framingham Heart Study.

Για παράδειγμα με βάση αυτό το μοντέλο άνδρας 55 ετών, με ολική χοληστερόλη 250 mg/dL, HDL-χοληστερόλη 39 mg/dL, συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση 146/88 mmHg, διαβητικός και μη καπνιστής έχει 31% 10ετή απόλυτο κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Αν λάβουμε υπόψη ότι ένα άτομο της ίδιας ηλικίας και φύλου, με φυσιολογικά τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά έχει 7% 10ετή απόλυτο κίνδυνο για εκδήλωση της νόσου, εύκολα συμπεραίνουμε ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι 31% διά 7%, δηλαδή 4,4, που σημαίνει ότι ο άνδρας που περιγράφηκε διατρέχει περίπου 4πλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου στην επόμενη 10ετία σε σύγκριση με έναν άλλον άνδρα με φυσιολογική χοληστερόλη, αρτηριακή πίεση, σακχαρώδη διαβήτη και μη καπνιστή.

Το μοντέλο αυτό έχει και άλλο ένα σημαντικό πλεονέκτημα, εκτιμά συνολικά τον κίνδυνο και όχι μεμονωμένα ανά παράγοντα κινδύνου. Ας θεωρήσουμε το ακόλουθο παράδειγμα: Άνδρας 50 ετών, με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m^2 , μέτρια σωματική άσκηση (4–7 kcal/min), συστολική πίεση 120 mm Hg και διαστολική πίεση 70 mm Hg, ολική χοληστερόλη 300 mg/dL, HDL-χοληστερόλη 50 mg/dL, μη καπνιστής, και μη διαβητικός, έχει 10ετή απόλυτο κίνδυνο εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου 9/1000. Άλλος άνδρας 50 ετών, με δείκτη μάζας σώματος 25 kg/m^2 , μέτρια σωματική άσκηση (4–7 kcal/min), συστολική πίεση 140 mm Hg και διαστολική πίεση 85 mm Hg, ολική χοληστερόλη 200 mg/dL, HDL-χοληστερόλη 50 mg/dL, κάπνισμα 5 τσιγάρων την ημέρα, και μη διαβητικός, έχει 10ετή απόλυτο κίνδυνο εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου 9/1000.

Είναι γεγονός ότι ο πρώτος άνδρας αποτελεί στόχο για την καθημερινή κλινική πράξη, ενώ ο δεύτερος δεν θα αποτελούσε μιας και τα επίπεδα όλων των παραμέτρων του είναι «φυσιολογικά». Διατρέχει όμως και αυτός τον ίδιο κίνδυνο με τον πρώτο και θα έπρεπε να αποτελεί στόχο παρέμβασης. Το παράδειγμα αυτό αναδεικνύει τη χρησιμότητα των μοντέλων συνολικής εκτίμησης του κινδύνου στον πληθυσμό μιας και διευρύνει το δείγμα των ανθρώπων που αποτελούν στόχο παρέμβασης.

Σύμφωνα με τις πρώτες αναλύσεις των δεδομένων της μελέτης GREECS φαίνεται ότι οι ενεργοί καπνιστές είναι πιο πιθανό να πάσχουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου παρά από ασταθή στηθάγχη, σε σχέση τόσο με τους μη καπνιστές όσο και με τους πρώην καπνιστές (Κουρλαμπά, 2005).

Σε μία Πανελλαδική μελέτη που είχε πραγματοποιηθεί το 1993-1994, είχε βρεθεί ότι η ενδο-νοσοκομειακή θνησιμότητα των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν μικρότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές (το φαινόμενο αυτό

χαρακτηρίστηκε ως «Το παράδοξο των καπνιστών»). Αυτό το φαινόμενο, όμως, έπαψε να ισχύει όταν ελήφθησαν υπόψη και άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο (Andrikopoulos et al., 2001).

Ο σκοπός της μελέτης των Dominguez-Rodriguez et al., (2013) ήταν να συγκρίνουν τα κλινικά χαρακτηριστικά νέων γυναικών (<40 ετών) με αυτά μεγαλύτερων (≥ 40 ετών), οι οποίες είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο ως έκτακτα περιστατικά με διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) και να προσδιορίσουν ποιοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι δείκτες εμφάνισης ΟΣΣ στην ομάδα των νεαρών γυναικών.

Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν γυναίκες που εισήχθησαν διαδοχικά στο νοσοκομείο με διάγνωση ΟΣΣ. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 118 γυναίκες με διάγνωση ΟΣΣ. Οι νεαρές γυναίκες είχαν περισσότερες πιθανότητες να καπνίζουν και είχαν υψηλότερο ποσοστό στεφανιαίας νόσου ενός αγγείου. Η πολυπαραγοντική παλινδρομική ανάλυση έδειξε ότι το κάπνισμα ήταν η μόνη μεταβλητή που σχετίζεται ανεξάρτητα με την παρουσία ΟΣΣ σε νεαρές γυναίκες. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι το κάπνισμα είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για ΟΣΣ σε γυναίκες κάτω των 40 ετών.

Στην μελέτη των Hidenori et al., (2010) διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΟΣΣ. Με άλλα λόγια, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το κάπνισμα είναι το απόλυτο έναυσμα για την έναρξη ΟΣΣ και όχι στηθάγχης. Επίσης, από την διακοπή του καπνίσματος μετά από διάγνωση στεφανιαίας νόσου, οι ασθενείς μπορεί να αποφύγουν δευτερογενή καρδιακά επεισόδια σχετικά νωρίς.

Σε γενικές γραμμές, για μείωση του κινδύνου αθηροσκλήρωσης, όλοι οι συμβατικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και ο διαβήτης, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και το κάπνισμα πρέπει να διακόπτεται (Lakka et al., 2002; Gami et al., 2007; Anavekar et al., 2004; Go et al., 2004).

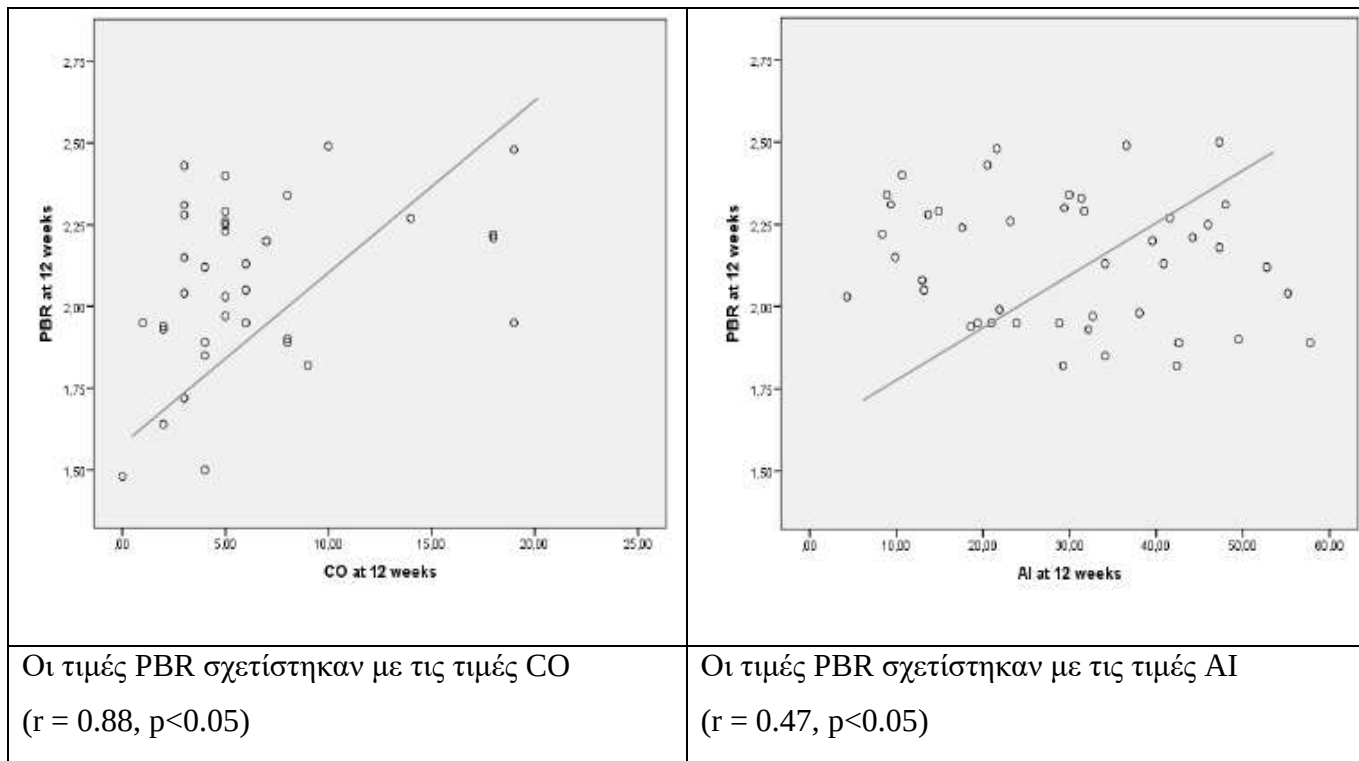
Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί λόγοι κάπνισμα είναι τόσο επιβλαβές στην εμφάνιση ΟΣΣ. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολλά βλαβερά συστατικά, όπως νικοτίνη, μονοξείδιο του άνθρακα, πίσσα και καρβονυλικές ενώσεις (Ambrose – Barua, 2004). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το κάπνισμα από μόνο του δεν προκαλεί την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Willet et al., 1987). Στην πραγματικότητα, το κάπνισμα δρα με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερχοληστερολαιμία για την επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης ((Willet et al., 1987; Holbrook et al., 1984; Gotto, 1986).

Η διακοπή του καπνίσματος έχει αναφερθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο επακόλουθων καρδιακών επεισοδίων και τον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Rosenberg et al., 1985, 1990; Rea et al., 2002). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται για διακοπή του καπνίσματος. Ωστόσο, το 42,3% των ασθενών με στεφανιαία νόσο που κάπνιζαν στη μελέτη των Hidenori et al. (2010) δε μπόρεσαν να σταματήσουν το κάπνισμα. Στο δεύτερο μέρος της μελέτης, παρακολούθηθηκε η κατάσταση καπνίσματος των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό των επακόλουθων καρδιακών επεισοδίων μειώθηκε σημαντικά σε πρώην καπνιστές κατά τη σύντομη περίοδο παρακολούθησης 3 ετών. Πιθανόν αυτό το ευνοϊκό αποτέλεσμα να οφείλεται στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μέσω της διακοπής του καπνίσματος.

Έτσι, επειδή το κάπνισμα είναι ο μόνος παράγοντας κινδύνου που οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορούν να αποφύγουν κατ' επιλογή, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο θα πρέπει να ενθαρρύνονται να σταματήσουν το κάπνισμα όσο το δυνατόν νωρίτερα για τη δευτερογενή πρόληψη καρδιακών επεισοδίων. Σε άτομα τα οποία καπνίζουν ο γλυκοκάλυκας είναι σε χειρότερη κατάσταση καθώς το PBR είναι μεγαλύτερο. Επίσης παρατηρείται ότι 12 εβδομάδες μετά την διακοπή του καπνίσματος ο γλυκοκάλυκας βελτιώνεται και αυτό συνοδεύεται και με καλύτερη αποβολή του μονοξειδίου του άνθρακα. (Πίνακας 1) Επίσης εάν ένας ασθενής αρχίσει πάλι να καπνίζει καταστρέφεται και πάλι ο γλυκοκάλυκας, ενώ αν συνεχίσει να απέχει από το κάπνισμα οι καλές τιμές βελτιώνονται ακόμα περισσότερο (Ikonomidis et al., 2013).

Πίνακας 1: Ο ρόλος της μείωσης καπνίσματος στην κατάσταση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (Ikonomidis et al., 2013)

	SMOKERS (N=180)		p*	NON-SMOKERS (n=40)	p#
	BASELINE	12 WEEKS			
Cigarettes, n	31±8	6±9	<0.05	0	<0.05
CO, ppm	32±18	10±13	<0.05	4.3±1.1	<0.05
PBR, microns	2.03±0.17	1.93±0.24	<0.05	1.89±0.14	<0.05
PWVc, m/sec	10±2	10±2	NS	8.5±2	<0.05
AI, %	33±18	15±10	<0.05	15±10	<0.05



Διάγραμμα 1: Αποτελέσματα ελέγχου ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, 3 μήνες μετά από διακοπή καπνίσματος (Ikonomidis et al., 2013).

Σύμφωνα με το παραπάνω διάγραμμα (διάγραμμα 1) προκύπτει προφανώς ότι το πάχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα είναι μειωμένο σε καπνιστές σε σύγκριση με μη καπνιστές.

Η ιατρικώς υποβοηθούμενη μείωση του καπνίσματος συμβάλλει στην αποκατάσταση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και στη μείωση των μη φυσιολογικών αντανάκλασεων κύματος. Η βελτίωση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα συνδέεται με τη βελτίωση της αρτηριακής ελαστικότητας κατά τη διάρκεια της διακοπής του καπνίσματος.

Ο στόχος της μελέτης των Aune et al. (2011) ήταν η εκτέλεση μιας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και των αποδεικτικών στοιχείων που περιβάλλουν την ύπαρξη του «παράδοξου του καπνιστή».

4.3 Το παράδοξο του καπνιστή

Μεταξύ των συμπεριφορικών παραγόντων κινδύνου για δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία, το κάπνισμα ξεχωρίζει ως αντίκτυπο στη δημόσια υγεία, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν 500.000 (ή 1 στα 5) θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες ετησίως (U.S. Health and Human Services, 2014). Στον απόηχο πολλών νομικών διαμαχών με την καπνοβιομηχανία, η αιτιότητα μεταξύ του καπνίσματος και των δυσμενών καρδιαγγειακών εκδηλώσεων έγινε αναμφισβήτητη και η διακοπή του καπνίσματος είναι ένας σημαντικός στόχος της κλινικής θεραπείας που ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Ο όρος «παράδοξο καπνιστή» εισήχθη στην επιστημονική βιβλιογραφία περισσότερο από 25 χρόνια πριν, ακολουθώντας παρατηρήσεις ότι οι καπνιστές (σε σύγκριση με τους μη καπνιστές) βιώνουν μειωμένη θνησιμότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Helmerts, 1973; Kelly et al., 1985; Sparrow – Dawber, 1978; Weinblatt et al., 1968).

Οι καπνιστές έχει αποδειχθεί ότι έχουν χαμηλότερη θνησιμότητα μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο από τους μη καπνιστές. Αυτό έχει αποδοθεί στη νεότερη ηλικία, τη χαμηλότερη συννοσηρότητα, την πιο επιθετική θεραπεία και το χαμηλότερο προφίλ κινδύνου του καπνιστή. Ορισμένες μελέτες, ωστόσο, έχουν χρησιμοποιήσει πολυπαραγοντικές αναλύσεις για να επιδείξουν ένα υπολειμματικό όφελος επιβίωσης για τους καπνιστές, δηλαδή, το «παράδοξο καπνιστή».

Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στις πρώτες μελέτες για την φυσική ιστορία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Kitchin - Pocock, 1977) και αργότερα επιβεβαιώθηκε σε μελέτες της ινωδόλυσης, όπως στη μελέτη GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) (Barbash et al., 1995). Πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ένα παρόμοιο φαινόμενο μεταξύ των ασθενών με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Ali et al., 2013) ή καρδιακή προσβολή (Pollock et al., 2014).

Το «παράδοξο του καπνιστή» συχνά χρησιμοποιείται για να απεικονίσει τις διαφορές μεταξύ σχέσης και αιτιότητας στην κλινική επιδημιολογία. Για παράδειγμα, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, οι καπνιστές που παρουσιάζουν οξύ έμφραγμα

του μυοκαρδίου είναι νεότεροι και έχουν λιγότερους αθηρωματικούς παράγοντες κινδύνου και άλλες συνθήκες συνοσηρότητας, όπως διαβήτης και υπέρταση.

Έτσι, ένα μέρος από την μη προσαρμοσμένη συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και βελτιωμένων αποτελεσμάτων σαφώς οφείλεται σε σύγχυση: όταν η πολυπαραγοντική ανάλυση δικαιολογεί γνωστούς παράγοντες σύγχυσης, το εμφανές όφελος του καπνίσματος είναι ομοιόμορφα εξασθενημένο. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης, ωστόσο, έχουν βρει ένα υπολειμματικό πλεονέκτημα επιβίωσης μεταξύ των καπνιστών, ακόμα και μετά από πολυμεταβλητή προσαρμογή.

Στη μελέτη GUSTO-I, για παράδειγμα, οι πιθανότητες θνησιμότητας 30 ημερών ήταν 25% χαμηλότερες στους καπνιστές, ακόμη και μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την αρτηριακή πίεση, τον χρόνο θεραπείας, και άλλους συμπαράγοντες (Barbash et al., 1995). Ένα παρόμοιο φαινόμενο που συσχετίζει το κάπνισμα με τη βελτίωση της νοσηλευτικής θνησιμότητας σημειώθηκε μεταξύ σχεδόν 300.000 ασθενών στο Εθνικό Μητρώο της βάσης δεδομένων για έμφραγμα του μυοκαρδίου (Gourlay et al., 2002).

Φυσικά, η σημαντική αύξηση της μακροχρόνιας θνησιμότητας που αποδίδεται στο κάπνισμα θα αναιρούσε πλήρως οποιαδήποτε μέτρια βελτίωση των βραχυπρόθεσμων αποτελεσμάτων: οι καπνιστές χάνουν, κατά μέσο όρο, μία δεκαετία ζωής (Jha et al., 2013). Παρ' όλα αυτά, το παράδοξο του καπνιστή εγείρει ενδιαφέροντα παθοφυσιολογικά ερωτήματα: Πρώτον, μήπως υποδηλώνει έναν μηχανισμό με τον οποίο οι καπνιστές αποκομίζουν κάποιο βραχυπρόθεσμο όφελος; Δεύτερον, θα είχε ένας τέτοιος μηχανισμός θέση στην εποχή των σύγχρονων αντιθρομβωτικών θεραπειών;

Όσον αφορά το πρώτο ερώτημα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ινωδολυτική θεραπεία αποδίδει καλύτερη επικαρδιακή διαπερατότητα αγγείου (de Chillou et al., 1996) και αιμάτωση του μυοκαρδίου (Kirtane et al., 2005) μεταξύ των καπνιστών σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Ως εκ τούτου, το κάπνισμα μπορεί να οδηγήσει είτε σε απόφραξη της στεφανιαίας που είναι πλουσιότερη σε θρόμβο και πιο επιδεκτική σε ινωδόλυση ή, με κάποιον άλλο τρόπο, να ενισχύσει την αποκρισιμότητα σε αυτά τα φάρμακα. Αυτός ο μηχανισμός είναι λιγότερο σημαντικός στην εποχή της πρωτογενούς διαδερμικής αγγειοπλαστική στεφανιαίας (PCI) ως κυρίαρχη θεραπεία επαναιμάτωσης για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Weisz et al., 2005).

Οι Zhang et al. (2015) εξέτασαν την κατάσταση καπνίσματος και τα αποτελέσματα μεταξύ 1.800 ασθενών στη μελέτη SYNTAX, η οποία τυχαιοποίησε ασθενείς με

σοβαρή στεφανιαία νόσο με τη PCI ή την επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG). Οι συγγραφείς δε βρήκαν καμία επίδραση από την αρχική κατάσταση του καπνίσματος στα ποσοστά 5 ετών στους θανάτους / έμφραγμα μυοκαρδίου / εγκεφαλικό επεισόδιο σε μη προσαρμοσμένες αναλύσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι, στην καλύτερη περίπτωση, οι καπνιστές είχαν τον ίδιο κίνδυνο όπως και οι μη καπνιστές, που ήταν μια δεκαετία μεγαλύτεροι και πιο πιθανό να έχουν διαβήτη και υπέρταση.

Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, ωστόσο, αυτοί οι ερευνητές ανέφεραν την κατάσταση καπνίσματος, όχι μόνο κατά την έναρξη, αλλά και μετά από 6 μήνες, 1, 3, και 5 έτη. Η δυναμική φύση του καθεστώτος καπνίσματος σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με πολύπλοκο στεφανιαίο σύνδρομο είναι από μόνο του αξιοσημείωτο.

Κατά την παρουσίαση, το 20,2% των ασθενών ήταν ενεργοί καπνιστές. Μέσα σε αυτά τα 5 έτη, οι περισσότεροι καπνιστές το έκοψαν, συνήθως πριν από 6 μήνες παρακολούθησης, αλλά από εκείνους που ανέφεραν διακοπή στους 6 μήνες, ένα ποσοστό > 25% ξανάρχισε το κάπνισμα κατά τη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης.

Τα ευρήματα αυτά είναι απογοητευτικά και τονίζουν ότι οι προσπάθειες των γιατρών για διακοπή του καπνίσματος στους ασθενείς με το πιο σοβαρό στεφανιαίο σύνδρομο CAD πρέπει να είναι συνεχείς, και όχι μυωπικά στοχευμένες μόνο στο χρόνο της αρχικής επαναγγείωσης.

Επειδή η διακοπή του καπνίσματος μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας (Jha et al., 2013), ιδίως μεταξύ των νεότερων ασθενών, η αποτυχία των προηγούμενων μελετών να συμπεριλάβουν τις μετέπειτα εκτιμήσεις της κατάστασης του καπνίσματος μπορεί να έχουν συμβάλει στο φαινομενικό όφελος επιβίωσης μεταξύ των καπνιστών αρχικής τιμής, οι οποίοι μπορεί να είχαν κόψει το κάπνισμα μετά το περιστατικό και να ήταν νεότεροι και πιο υγιείς από τους μη καπνιστές αρχικής τιμής.

Πράγματι, όταν το κάπνισμα θεωρήθηκε ως μια χρονικά μεταβαλλόμενη συμμεταβλητή στη μελέτη SYNTAX (που επιτρέπει για τους καπνιστές που διέκοψαν να αναλυθούν ως μη καπνιστές κατά το χρονικό διάστημα στο οποίο σταμάτησαν), το κάπνισμα σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά θανάτου / εμφράγματος μυοκαρδίου / εγκεφαλικού επεισοδίου στα 5 χρόνια.

Η μελέτη SYNTAX εξέτασε έναν πληθυσμό ασθενών με, κατά κύριο λόγο, σταθερό στεφανιαίο σύνδρομο. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα αυτά δεν μπορούν να

συγκριθούν άμεσα με τις μελέτες οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, που πρώτες περιέγραψαν το «παράδοξο του καπνιστή». Επιπλέον, επειδή οι καπνιστές που απαιτούν επαναγγείωση συνήθως έχουν λιγότερο εκτεταμένη νόσο από τους μη καπνιστές (Hasdai et al., 1997) οι καπνιστές με πολυαγγειακή νόσο που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη SYNTAX πιθανόν είχαν χειρότερα αποτελέσματα από ό,τι οι καπνιστές σε άλλες δοκιμές.

Παρ' όλα αυτά, η ανάλυση αυτή παρέχει πειστικές αποδείξεις ότι για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιαία επαναγγείωση, η συνέχιση του καπνίσματος αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για μετέπειτα αρνητικές εκβάσεις, ειδικά για έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Καθώς οι επιστήμονες, συχνά εστιάζουν στα συγκριτικά πλεονεκτήματα της ιατρικής και των θεραπειών που βασίζονται στις συσκευές, οι πραγματικές επιπτώσεις αυτών των οριακών διαφορών είναι πιθανόν πολύ λιγότερες από ό,τι θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω των επιτυχών παρεμβάσεων που μειώνουν το ποσοστό του καπνίσματος.



Εικόνα 19: Συσκευές για την αξιολόγηση της διακοπής του καπνίσματος. Επάνω: CO Sleuth και SJ1402: Μέση: συσκευές MicroMedical – Smoke Check, Micro-CO και Baby-CO: Τελευταίες 2 σειρές: συσκευές Bedfond - PiCO, Microsmokerlyzer, Mini2 Smokerlyzer, COmpact Smokerlyzer και LungLife

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Σκοπός μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του καπνίσματος στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Ειδικότερα, θα μελετήσουμε καπνίζοντες και μη καπνίζοντες που έχουν υποστεί ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μετρώντας και καταγράφοντας και στις δύο αυτές ομάδες, τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, καθώς επίσης και τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών.

Εδώ και πολλά χρόνια είναι γνωστό ότι το κάπνισμα αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Κάνοντας λοιπόν μια λεπτομερή βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικών μελετών που έχουν δημοσιευτεί παγκοσμίως για το συγκεκριμένο θέμα επιχειρούμε να δείξουμε στην περίπτωση καπνιστών ασθενών, πώς μπορούμε μέσω της χρήσης απεικονιστικών μεθόδων για τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, να εκτιμήσουμε τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίου συνδρόμου.

Πρόκειται για μια μελέτη η οποία θα διενεργηθεί στο χρονικό διάστημα 2015-2016 και θα αφορά ασθενείς που νοσηλεύονται, για το παραπάνω διάστημα, στο Αττικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών με Ο.Σ.Σ (STEMI). Ο πληθυσμός που θα συμπεριληφθεί στην παραπάνω μελέτη θα είναι ενήλικες, ανεξαρτήτου φύλου, ηλικίας, προδιαθεσικών παραγόντων.

Το δείγμα υπολογίζεται να είναι περίπου 80 ασθενείς, 40 μη καπνιστές (control) και 40 ασθενείς καπνιστές με Ο.Σ.Σ. Σε αυτούς τους ασθενείς θα συμπληρωθεί κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους ειδικό ερωτηματολόγιο.

Εν συνεχεία, σε όλους τους ασθενείς θα πραγματοποιηθεί στο ιατρείο προληπτικής καρδιολογίας, αγγειολογικός έλεγχος και ειδικότερα μέτρηση ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και των δεικτών που αφορούν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, καθώς και μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα (CO). Για την στατιστική ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το στατιστικό πρόγραμμα SPSS.

5.2 Μεθοδολογία

Οι ασθενείς βρέθηκαν στην Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του νοσοκομείου «Αττικόν» και ενημερώθηκαν για την κλινική διαδικασία, δίνοντας τη συγκατάθεσή τους, με συμπλήρωση ειδικού εντύπου, ότι οι απαντήσεις τους θα χρησιμοποιηθούν για ερευνητικό σκοπό. Σε όλους τους ασθενείς ξεκίνησε η ερευνητική διαδικασία αυστηρά 3-4 ημέρες μετά την εκδήλωση του επεισοδίου ώστε να έχει γίνει κάποια παρέμβαση και να έχει ο ασθενής καλύτερο αιμοδυναμικό προφίλ. Επίσης αυτή η καθυστέρηση των λίγων ημερών αποφασίστηκε ώστε να γίνει αναφορά και σε τυχόν επιπλοκές του εμφράγματος, όπως αρρυθμίες, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή.

Αρχικά πραγματοποιήθηκε αιμοληψία σε όλους τους ασθενείς στο εργαστήριο προληπτικής καρδιολογίας για γενικές αιματολογικές εξετάσεις και στη συνέχεια ακολουθήθηκε η τυπική ερευνητική διαδικασία στα πλαίσια του αγγειολογικού ελέγχου δηλαδή μέτρηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, complior test, μέτρηση με arteriograph και μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα.

Συγκεκριμένα ο έλεγχος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα έγινε με χρήση ειδικής κάμερας για εκτίμηση 4 παραμέτρων (δεικτών) που είναι οι PBR5-25, PBR5-9, PBR10-19, PBR29-25. Η συσκευή Microscan τοποθετήθηκε υπογλώσσια και με τη χρήση μικρο-κάμερας ολοκληρώθηκε η απεικόνιση των αγγείων του γλυκοκάλυκα (εικόνα 20).

Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε και στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής μελέτης ήταν το Arteriograph (εικόνα 21). Αυτή η συσκευή μετρά όλες τις σχετικές παραμέτρους της αρτηριακής λειτουργίας, όπως την αορτική ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWVao), τον αυξητικό δείκτη (Aix) και τις τιμές της κεντρικής αρτηριακής πίεσης ταυτόχρονα με την περιφερειακή αρτηριακή πίεση (<http://www.tensiomed.com/en/product-arteriograph-en>). Στον αρτηριογράφο στα πλαίσια της παρούσας μελέτης μετρήθηκαν οι εξής δείκτες: BP (s/d), Aix αορτική, PWVao, PPao, SBPao, ED και RT.



Εικόνα 20: Χρήση κάμερας στα πλαίσια της μεθόδου SDF για εκτίμηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα σε καπνιστές και μη καπνιστές ασθενείς με ΟΣΣ

Το σφυγμικό κύμα είναι κύμα πίεσης στο τοίχωμα της αρτηρίας και δεν ταυτίζεται με τη ροή του αίματος στο εσωτερικό της. Η ταχύτητα του κύματος σφυγμού δηλαδή η ταχύτητα με την οποία το κύμα σφυγμού ταξιδεύει στην αορτή, εξαρτάται από τις ελαστικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος. Ως επακόλουθο, η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής προκαλεί αύξηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού και το αντίστροφο. Η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής προκαλεί αύξηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού (PWV) (Παπαζαφειροπούλου κ.ά., 2006).



Εικόνα 21: Συσκευή Arteriograph για αγγειολογικό έλεγχο των ασθενών (Πηγή: Η εικόνα έχει ληφθεί από το αρχείο του Εργαστηρίου Προληπτικής Καρδιολογίας του Αττικού Νοσοκομείου Αθηνών)

Αποτελεί παγιωμένη γνώση ότι οι παθολογικές μεταβολές των ελαστικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών αποτελούν ένα από τους παράγοντες της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η αρτηριακή σκληρία (arterial stiffness) εκφράζεται μεταξύ άλλων μέσω της ταχύτητας αγωγής του σφυγμικού κύματος (**pulse wave velocity**), η οποία έχει βρεθεί πως μπορεί να αποτελεί ένα - επιπλέον των καθιερωμένων - δείκτη για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η ταχύτητα του καρωτιδο-μηριαίου σφυγμικού κύματος (carotid-femoral pulse wave velocity, PWVc-f) αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση της αορτικής σκληρίας. Η αορτική PWV εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την ηλικία και την αρτηριακή πίεση.

- **Αορτική PWV:** δίνει πληροφορίες σχετικά με την πιθανή ακαμψία της αορτής (σκληρία), όταν το τοίχωμα της αορτής γίνεται άκαμπτο και προκαλεί αυξημένη ταχύτητα στην αορτή. Όσο υψηλότερη είναι η PWV τόσο πιο άκαμπτη είναι η αορτή. Η μέτρηση της αγγειακής σκληρίας παρέχει έγκαιρη προειδοποίηση σχετικά με την αθηροσκληρωτική διαδικασία.
- **RT:** χρόνος επιστροφής (ms) είναι ο χρόνος του κύματος παλμού που ταξιδεύει από την αορτική ρίζα μέχρι το τέλος της διακλάδωσης
- **Αυξητικός Δείκτης (Aix):** παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον τόνο (αγγειοδιαστολή) των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων. Όσο πιο χαμηλός είναι ο δείκτης Aix, τόσο πιο διεσταλμένες είναι οι μικρές αρτηρίες και αρτηρίδια. Κατά συνέπεια, τόσο χαμηλότερο είναι και το επακόλουθο καρδιακό φορτίο. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβαδίζει πάντα με αυξημένο αγγειοκινητικό τόνο δηλαδή αύξηση του Aix.
- **SBPao:** κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg), η οποία είναι φυσιολογικά χαμηλότερη από την περιφερειακή αρτηριακή πίεση. Η αυξημένη κεντρική (αορτική) πίεση του αίματος προκαλεί αυξημένο καρδιακό φορτίο και φορτίο πίεσης στα κεντρικά αγγεία (στεφανιαίες αρτηρίες, καρωτίδες αρτηρίες και την αορτή)
- **PPao:** αορτική πίεση σφυγμού (mmHg)
- **ED:** Χρόνος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ms) Είναι η περίοδος της μηχανικής συστολής, δηλαδή το χρονικό διάστημα μεταξύ ανοίγματος και κλεισίματος των αορτικών βαλβίδων.

Η αρτηριακή σκληρία μετρήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής με τη χρήση της συσκευής Complior. Η συσκευή COMPLIOR (εικόνα 22) επιτρέπει την ταυτόχρονη καταγραφή του σφυγμικού κύματος τόσο της κοινής καρωτίδας όσο και της μηριαίας αρτηρίας. Όσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα των ανακλώμενων κυμάτων, τόσο μεγαλύτερη είναι η αρτηριακή σκληρία. Η απόσταση που διανύει το σφυγμικό κύμα μετριέται πάνω στην επιφάνεια του σώματος και υπολογίζεται σαν απόσταση προς τον χρόνο (m/s). Στο Complior Test έγιναν μετρήσεις σε 3 παραμέτρους, ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος PWV (m/sec), χρόνος (msec) και ανοχή (%).



Εικόνα 23: Συσκευή Complior για μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας (Πηγή: Η εικόνα έχει ληφθεί από το αρχείο του Εργαστηρίου Προληπτικής Καρδιολογίας του Αττικού Νοσοκομείου Αθηνών)

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας / Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης, παρόλο που η ευρύτερη κλινική χρήση της αορτικής PWV μπορεί να συμβάλλει στην ακριβέστερη εκτίμηση της σχετιζόμενης με την αρτηριακή υπέρταση αρτηριακής βλάβης, ωστόσο η διαθεσιμότητα της μεθόδου μάλλον είναι περιορισμένη σε ερευνητικό επίπεδο (Mitchell et al., 2010).

Ένα από αυτά τα εργαλεία είναι το Fagerstrom Test, που αποτελείται από έξι ερωτήσεις και δίνει ένα τελικό σκορ που χαρακτηρίζει το μέγεθος της εξάρτησης. Το αποτέλεσμα του Fagerstrom τεστ αξιολογείται ως εξής (εικόνα 24):

- Σκορ 1-2 υποδεικνύει χαμηλή εξάρτηση και σε αυτή την περίπτωση είναι πιθανόν να μη χρειάζεται θεραπεία υποκατάστασης, ωστόσο, ο καπνιστής θα πρέπει να ενημερωθεί ότι μπορεί να παρουσιαστούν συμπτώματα στέρησης εάν αποφασίσει να σταματήσει το κάπνισμα.
- Σκορ 3-4 υποδεικνύει χαμηλή έως μέτρια εξάρτηση
- Σκορ 5-7 μέτρια εξάρτηση και
- Σκορ ≥ 8 υψηλή εξάρτηση

Fagerstrom Test Score		
Πόσο σύντομα μετά το πρωινό ξύπνημα καπνίζετε το πρώτο τσιγάρο;	Εντός 5 λεπτών	3
	5-30 λεπτά	2
	31-60 λεπτά	1
Βρίσκετε δύσκολο να μην καπνίσετε σε χώρους που απαγορεύεται το κάπνισμα;	Ναι	1
	Όχι	0
Ποιο τσιγάρο της ημέρας θα είχατε μεγάλο πρόβλημα να σταματήσετε;	Το πρώτο μετά το ξύπνημα	1
	Οποιοδήποτε άλλο	0
Πόσα τσιγάρα καπνίζετε σε μια μέρα;	≤ 10	0
	11-20	1
	21-30	2
	≥ 30	3
Καπνίζετε πιο συχνά/ περισσότερο το πρωί;	Ναι	1
	Όχι	0
Καπνίζετε ακόμα κι όταν είστε άρρωστος στο κρεβάτι;	Ναι	1
	Όχι	0
Σύνολο		

Εικόνα 24: Το Fagerström test για την εκτίμηση του βαθμού εξάρτησης σε καπνιστές (www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook12/Tobacco_vol12_appendices.pdf)

5.3 Βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης

Η μυοσφαιρίνη αρχίζει να αυξάνεται αρκετά πρώιμα μετά το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, την 1-4η ώρα, πριν την αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK-MB) και των τροπονινών. Είναι ένας ευαίσθητος αλλά μη ειδικός δείκτης, επειδή αυξάνεται και σε πολλές άλλες εξωκαρδιακές παθήσεις, ιδιαίτερα των σκελετικών μυών γι' αυτό η χρησιμότητά της στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αμφισβητείται από πολλούς. Παρ' όλα αυτά, ένα αρνητικό αποτέλεσμα τη 4η ώρα μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων, μπορεί να αποκλείσει πρώιμα και με ασφάλεια το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και να μικρύνει την παραμονή του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Gibler et al., 1987).

Τα επίπεδα της CK-MB συνήθως αυξάνονται πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα 4 ώρες μετά την έναρξη της μυοκαρδιακής βλάβης και διαδοχικά δείγματα αυτής για μια περίοδο 12 έως 24 ώρες επιτρέπει την ανίχνευση ουσιαστικά όλων των οξέων μυοκαρδιακών εμφραγμάτων. Η CK-MB έχει ορισμένα μειονεκτήματα. Αφ' ενός βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στο αίμα υγιών ατόμων και αφ' ετέρου αυξάνεται σε σοβαρές βλάβες των σκελετικών μυών με αποτέλεσμα τη μείωση της ειδικότητάς της. Επιπλέον, η γνώση των επιπέδων CK-MB δεν είναι χρήσιμη για τον καθορισμό της πρόγνωσης των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Adams et al., 1993).

Τις πρώτες 6 ώρες μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ο λόγος των CK-MB υποφορμών εμφανίζεται περισσότερο ευαίσθητος και ειδικός από την απλή μέτρηση της CK-MB. Στο αίμα η CK-MB αποτελείται από δύο κλάσματα τη CK-MB2 και CK-MB1 που βρίσκονται στην ίδια αναλογία (λόγος CK-MB2/CK-MB1 περίπου ίσος με 1). Ο καρδιακός μυς παράγει μόνο τη μητρική μορφή CK-MB2 η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε CK-MB1. Η απελευθέρωση της CK-MB2 από τη μυοκαρδιακή βλάβη αυξάνει το λόγο CK-MB2/CK-MB1.

Η αύξηση του λόγου πάνω από 1,5 αποτελεί έναν ευαίσθητο και ειδικό δείκτη της μυοκαρδιακής νέκρωσης ο οποίος μάλιστα αυξάνεται πρωιμότερα από τη CK-MB. Έτσι μπορεί να διαγνώσει ή να αποκλείσει οριστικά τη μυοκαρδιακή νέκρωση την 6η ώρα μετά την εμφάνιση του θωρακικού πόνου (Puleo et al., 1994).

Οι καρδιακές τροπονίνες T και I αυξάνονται παράλληλα με τη CK-MB. Απελευθερώνονται μόνο από τον καρδιακό μυ, έτσι έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν μικρές μυοκαρδιακές βλάβες ακόμα και στις περιπτώσεις που η CK-MB παραμένει φυσιολογική. Η ευαισθησία και η ειδικότητα τους είναι μεγαλύτερη

από τη CK-MB. Η ευαισθησία τους είναι 50% την 4-6η ώρα και πάνω από 95% μετά τη 12η ώρα από την έναρξη του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου. Επειδή παραμένουν αυξημένες για 10-14 ημέρες μετά το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου είναι χρήσιμες στην αναγνώριση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου σε άτομα που παρουσιάζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αρκετές ημέρες μετά την εμφάνιση ενός επεισοδίου θωρακικού πόνου.

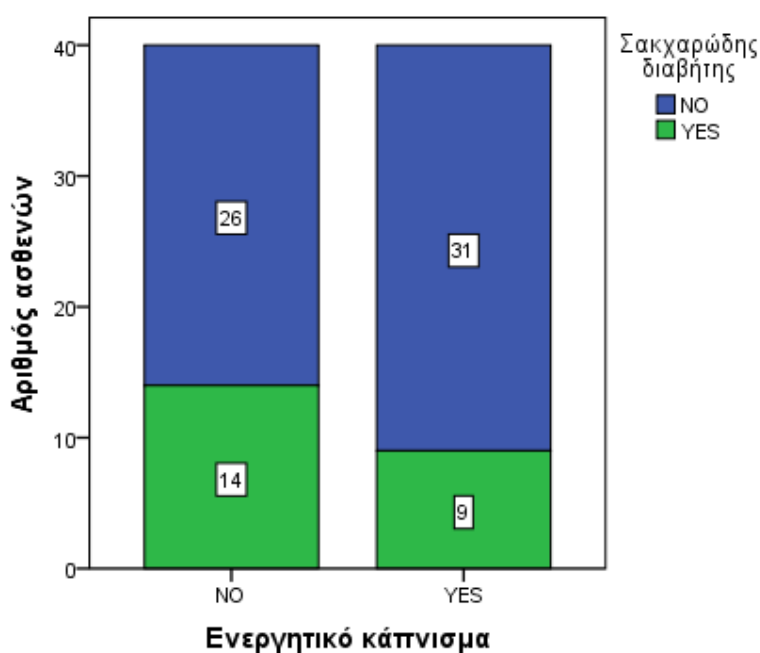
Οι καρδιακές τροπονίνες εκτός της συμβολής τους στη διάγνωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης είναι χρήσιμες στη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αφού αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι και η μικρή αύξηση των επιπέδων τους είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για μελλοντικά καρδιακά συμβλήματα.

Συμπερασματικά η καλύτερη στρατηγική για τη χρήση των καρδιακών ενζύμων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών παραμένει αβέβαιη. Αν και οι American College of Cardiology/American Heart Association (Puleo et al., 1994) προτείνουν τη μέτρηση της τροπονίνης, σαν πρώτη και αναγκαία επιλογή σε όλους τους ασθενείς, τη δε CK-MB σαν μια εναλλακτική αποδεκτή μέθοδο, τα περισσότερα τμήματα επειγόντων περιστατικών χρησιμοποιούν τη CK-MB και την τροπονίνη σαν ρουτίνα σε όλους τους ασθενείς με θωρακικό πόνο και μάλιστα σε διαδοχικά δείγματα.

Ένα πρώτο δείγμα λαμβάνεται κατά την εμφάνιση του ασθενούς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και ένα δεύτερο τουλάχιστον 6-8 ώρες μετά, εάν δε οι προηγούμενες μετρήσεις είναι αρνητικές και οι κλινικές υποψίες υψηλές για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, λαμβάνεται και τρίτο δείγμα 9-24 ώρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Οι ίδιοι βιοχημικοί δείκτες χρησιμοποιήθηκαν και στα πλαίσια της ερευνητικής διαδικασίας αυτής της διπλωματικής μελέτης.

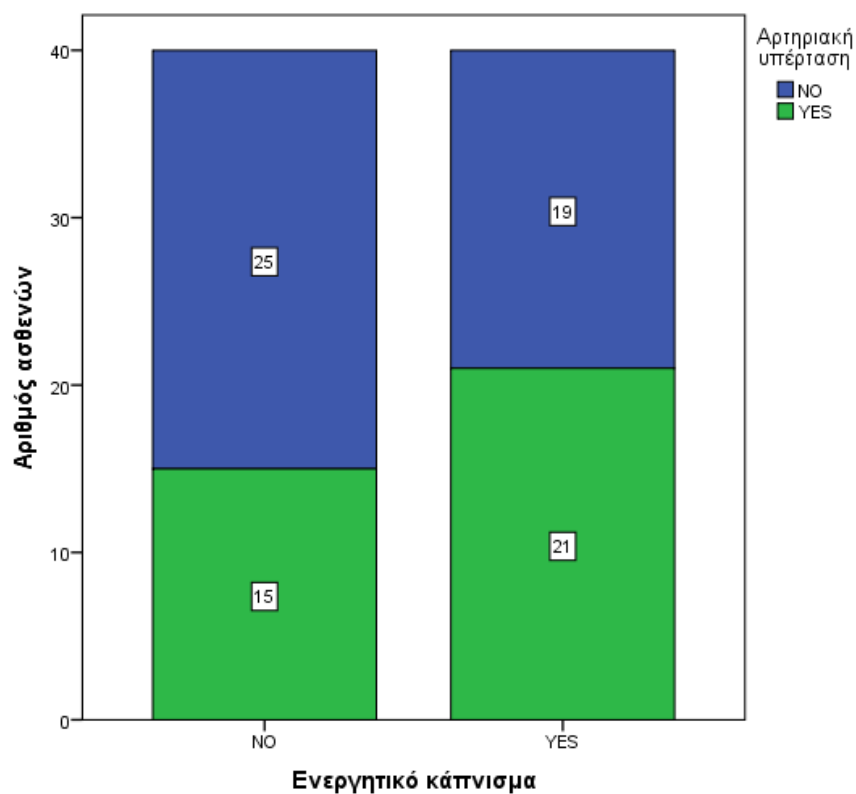
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής μελέτης, στο συνολικό δείγμα των 80 CAD ασθενών οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες (ομάδα ελέγχου, ομάδα καπνιστών), έγινε εκτίμηση ορισμένων παραγόντων κινδύνου που είναι γνωστό ότι συνυπάρχουν συχνά κατά την εκδήλωση ΟΣΣ. Ένας από αυτούς ήταν η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη. Από το παρακάτω διάγραμμα (διάγραμμα 2) φαίνεται ότι στην περίπτωση των μη-καπνιστών ασθενών η συχνότητα συνύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη είναι σημαντικά μεγαλύτερη από ότι στην ομάδα καπνιστών.



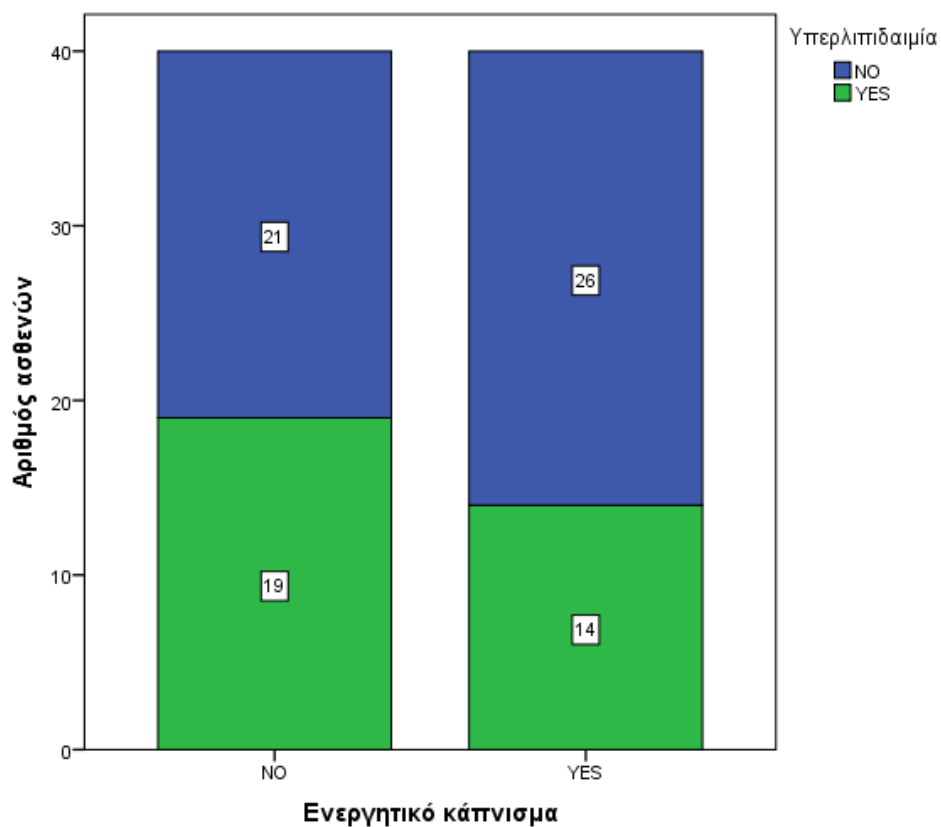
Διάγραμμα 2: Ποσοστά συνύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη στις 2 ομάδες ασθενών CAD

Αντίστοιχα στο διάγραμμα 3 φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς που είχαν εμφανίσει και αρτηριακή υπέρταση εκτός από το επεισόδιο ΟΣΣ ανήκαν στην ομάδα των καπνιστών.

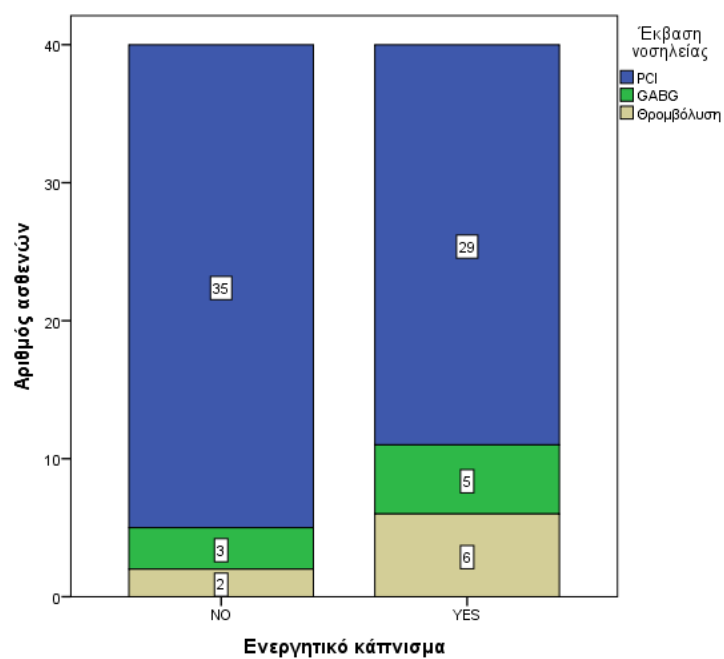


Διάγραμμα 3: Ποσοστά συνύπαρξης αρτηριακής υπέρτασης στις 2 ομάδες ασθενών CAD

Επίσης στο διάγραμμα 4 φαίνεται ότι περισσότεροι ασθενείς από την ομάδα-μάρτυρα (μη καπνιστές) εμφάνισαν υπερλιπιδαιμία σε σχέση με την ομάδα καπνιστών.



Διάγραμμα 4: Ποσοστά συνύπαρξης υπερλιπιδαιμίας στις 2 ομάδες ασθενών CAD



Διάγραμμα 5: Έκβαση της νοσηλείας στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD (καπνιστές και μη καπνιστές)

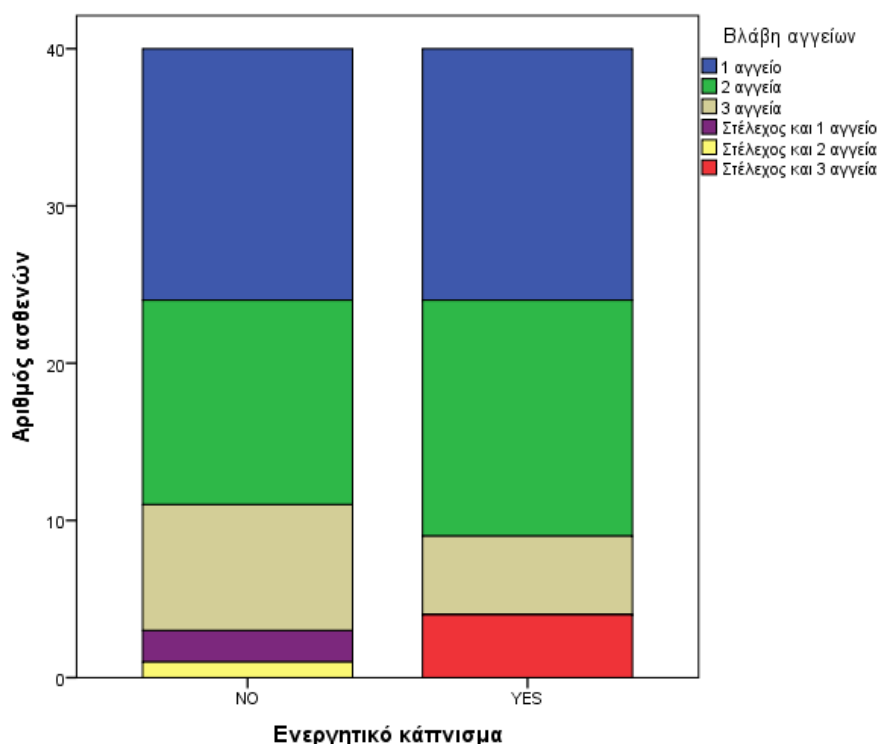
Έκβαση νοσηλείας * Ενεργητικό κάπνισμα Crosstabulation

Count

		Ενεργητικό κάπνισμα		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Έκβαση νοσηλείας	PCI	35	29	64
	GABG	3	5	8
	Θρομβόλυση	2	6	8
Σύνολο		40	40	80

Στο παραπάνω διάγραμμα (διάγραμμα 5) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την έκβαση της νοσηλείας των μελετώμενων ασθενών. Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών η παρέμβαση που έγινε ήταν η αγγειοπλαστική (PCI) καθώς σε αρκετούς ασθενείς ένα ή περισσότερα αγγεία είχαν υποστεί σοβαρή βλάβη.

Η σύγχρονη αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) με ανάσπαση του ST (STEMI) επικεντρώνεται στην όσο το δυνατόν ταχύτερη επαναιμάτωση του μυοκαρδίου. Μεταξύ των τεχνικών επαναιμάτωσης, η πρωτογενής αγγειοπλαστική (PPCI) υπερέχει της θρομβόλυσης, αλλά υπάρχουν πρακτικά προβλήματα στην άμεση και έγκαιρη εφαρμογή της, ενώ η θρομβόλυση είναι άμεσα και ευρύτερα διαθέσιμη.



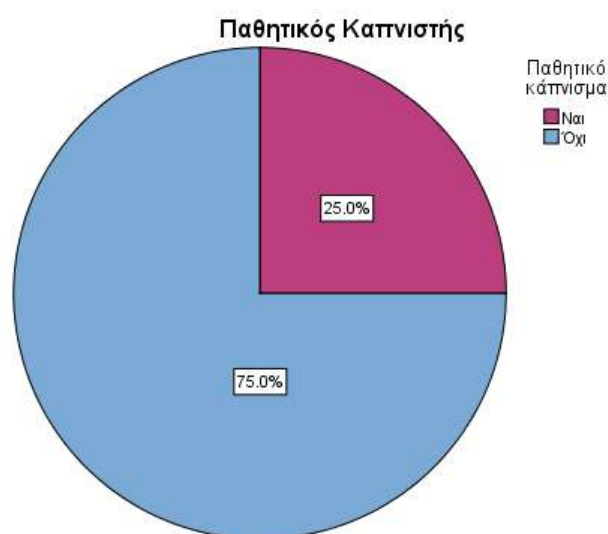
Διάγραμμα 6: Έκβαση της νοσηλείας στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD (καπνιστές και μη καπνιστές)

Στο παραπάνω διάγραμμα φαίνεται η κατανομή των βλαβών στα αγγεία κατά την εκδήλωση ΟΣΣ για τις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών. Προκύπτει ότι όσον αφορά τη βλάβη σε 1 αγγείο υπάρχει ίση συχνότητα εμφάνισης και στις 2 ομάδες. Σχετικά με τη βλάβη σε 2 αγγεία υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα των καπνιστών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στην περίπτωση πολλαπλής βλάβης αγγείων (στέλεχος και 3 αγγεία) υπήρξαν περιστατικά μόνο για την ομάδα των καπνιστών ασθενών. Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2) παρατίθενται λεπτομερώς στοιχεία για τον αριθμό των ασθενών που εμπίπτουν σε κάθε κατηγορία.

Πίνακας 2: Συχνότητες εμφάνισης διαφόρων τύπων βλαβών στα αγγεία στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD

Βλάβη αγγείων * Ενεργητικό κάπνισμα Crosstabulation

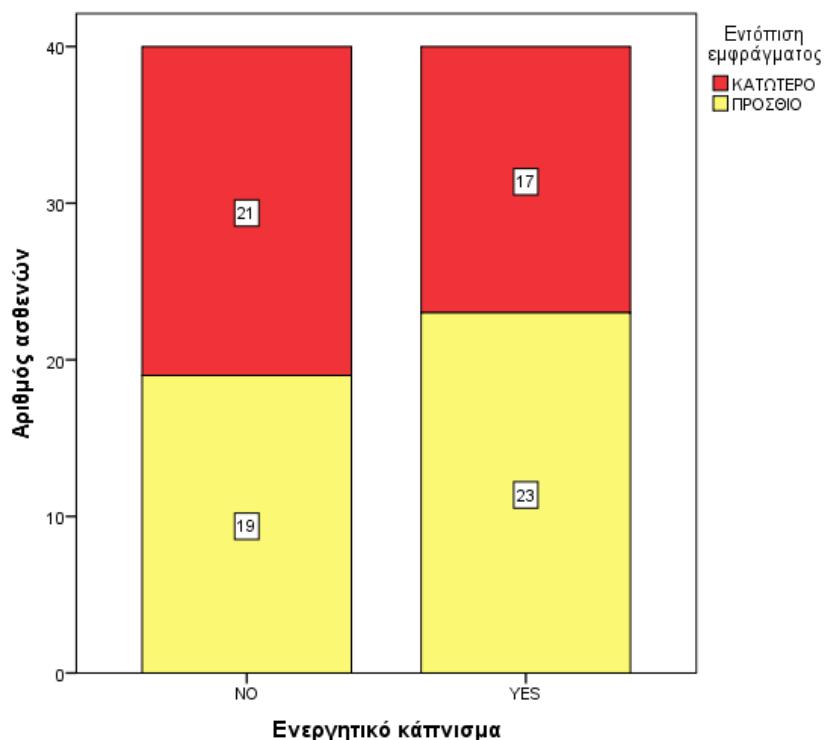
Count		Ενεργητικό κάπνισμα		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Βλάβη αγγείων	1 αγγείο	16	16	32
	2 αγγεία	13	15	28
	3 αγγεία	8	5	13
	Στέλεχος και 1 αγγείο	2	0	2
	Στέλεχος και 2 αγγεία	1	0	1
	Στέλεχος και 3 αγγεία	0	4	4
Σύνολο		40	40	80



Διάγραμμα 7: Ποσοστά παθητικού καπνίσματος στην ομάδα των καπνιστών ασθενών CAD

Στο διάγραμμα 7 φαίνεται ότι το ¼ των μελετώμενων ασθενών ήταν και παθητικοί καπνιστές εκτός από ενεργοί. Όπως προκύπτει από τη μελέτη των Pitsavos et al. (2002) το 32% των μη καπνιστών που εκτίθεται σε καπνό του περιβάλλοντος θα εκδηλώσουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κάποια στιγμή στη ζωή τους εξαιτίας της έκθεσής τους. Και στην παρούσα μελέτη, προκύπτει ότι ο παράγοντας «παθητικό κάπνισμα» είναι αρκετά σημαντικός για την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στο υπό μελέτη δείγμα.

Από το διάγραμμα 8 προκύπτει ότι η πλειοψηφία των μελετώμενων καπνιστών ασθενών εμφάνισε πρόσθιο έμφραγμα ενώ στην ομάδα ελέγχου οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν κατώτερο έμφραγμα. Το πρόσθιο έμφραγμα αναφέρεται στο πρόσθιο τοίχωμα της καρδιάς και οφείλεται σε απόφραξη του προσθίου κατιόντα, του μεγαλύτερου δηλαδή από τα τρία κύρια στεφανιαία αγγεία.



Διάγραμμα 8: Εντοπισμός του εμφράγματος STEMI στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD

Εντόπιση εμφράγματος * Ενεργητικό κάπνισμα Crosstabulation

Count		Ενεργητικό κάπνισμα		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Εντόπιση εμφράγματος	ΚΑΤΩΤΕΡΟ	21	17	38
	ΠΡΟΣΘΙΟ	19	23	42
Σύνολο		40	40	80

Το πρόσθιο έμφραγμα συμβαίνει όταν αποφραχθεί το υπεύθυνο στεφανιαίο αγγείο δηλαδή ο πρόσθιος κατιόντας για χρονική διάρκεια τέτοια (περισσότερο των 20 λεπτών) ώστε να προκληθεί μη αναστρέψιμη ισχαιμία, δηλαδή νέκρωση σε κάποιο κομμάτι του πρόσθιου τοιχώματος της καρδιάς. Η απόφραξη αυτή γίνεται όταν στον πρόσθιο κατιόντα υπάρχει στένωση πάνω στην οποία δημιουργείται θρόμβος που αποφράσσει πλήρως το αγγείο (<http://cardio.med.uth.gr/>).

Αντίστοιχα το κατώτερο έμφραγμα αναφέρεται στο οπίσθιο τοίχωμα της καρδιάς και οφείλεται σε απόφραξη της περισπωμένης ή της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. Το κατώτερο έμφραγμα παρουσιάζεται με πόνο στο στήθος ή απλά δυσφορία, παρατεταμένα (>30 λεπτά) που ενίοτε αντανακλά στα χέρια, τους αγκώνες, την ωμοπλάτη, ή την κάτω γνάθο (<http://cardio.med.uth.gr/>).

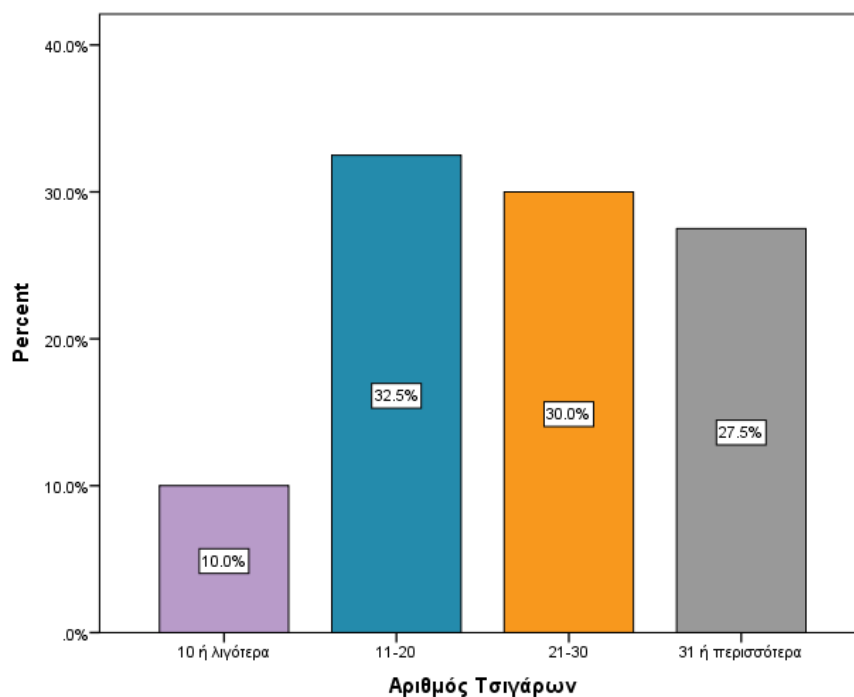
Σύμφωνα με το διάγραμμα 9 η πλειοψηφία των ασθενών (32.5%) δήλωσε ότι καπνίζει 11-20 τσιγάρα ανά ημέρα, ενώ ένα εξίσου σημαντικό ποσοστό (27.5%) καπνίζει καθημερινά 31 τσιγάρα ή και περισσότερα. Μόλις ένα 10% απάντησε ότι καπνίζει λιγότερο από 10 τσιγάρα ανά ημέρα.

Πρώιμες μελέτες έχουν συσχετίσει τις πακετο-ώρες του καπνίσματος με τη σοβαρότητα αθηροσκλήρωσης που προσδιορίζεται αγγειογραφικά (Herbert, 1975; Ramsdale et al., 1985; Wang et al. 1994). Συγκεκριμένα ο κίνδυνος προσβολής από στεφανιαία νόσο είναι στους καπνιστές περίπου 2-3 φορές υψηλότερος από ότι στους μη καπνιστές. Ο σχετικός κίνδυνος είναι υψηλότερος στις ηλικίες κάτω των 55 ετών (US Department of Health and Human Services 2004).

Υπάρχει πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών που στηρίζουν τις αρνητικές επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία (US Department of Health and Human Services 2004). Ο κίνδυνος αυξάνει δραματικά όταν η έναρξη του καπνίσματος γίνεται πριν από την ηλικία των 16 ετών (Kawachi et al. 1993). Επίσης ο κίνδυνος

εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα (Wilhelmsen, 1998).

Από διάφορες έρευνες φαίνεται, ότι αυτοί που καπνίζουν μέχρι 10 τσιγάρα την ημέρα έχουν 25-30% μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου από τους μη καπνιστές, αυτοί που καπνίζουν 10-20 τσιγάρα την ημέρα έχουν 30-50% μεγαλύτερη πιθανότητα, αυτοί που καπνίζουν 20-40 τσιγάρα έχουν 75% μεγαλύτερη πιθανότητα και αυτοί που καπνίζουν πάνω από 40 τσιγάρα πιθανότητα 100% μεγαλύτερη από τους μη καπνιστές (Fielding, 2002).



Διάγραμμα 9: Αριθμός κατανάλωσης τσιγάρων/ημέρα για την ομάδα των καπνιστών ασθενών CAD

Στους παρακάτω πίνακες παρατίθενται οι συχνότητες εμφάνισης των 4 παραγόντων κινδύνου (ΣΔ, αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) στους 80 μελετώμενους ασθενείς CAD.

Πίνακας 3: Συχνότητα εμφάνισης (%) σακχαρώδη διαβήτη στις 2 μελετώμενες ομάδες ασθενών CAD

Σακχαρώδης διαβήτης * Ενεργητικό κάπνισμα Crosstabulation

Count

		Ενεργητικό κάπνισμα		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	26	31	57
	Ναι	14	9	23
Σύνολο		40	40	80

Πίνακας 4: Συχνότητα εμφάνισης (%) αρτηριακής υπέρτασης στο δείγμα των καπνιστών ασθενών

Αρτηριακή υπέρταση * Ενεργητικό κάπνισμα Crosstabulation

Count

		Ενεργητικό κάπνισμα		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	25	19	44
	Ναι	15	21	36
Σύνολο		40	40	80

Πίνακας 5: Συχνότητα εμφάνισης (%) υπερλιπιδαιμίας στο δείγμα των καπνιστών ασθενών

Υπερλιπιδαιμία * Ενεργητικό κάπνισμα Crosstabulation

Count

		Ενεργητικό κάπνισμα		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Υπερλιπιδαιμία	Όχι	21	26	47
	Ναι	19	14	33
Σύνολο		40	40	80

Πίνακας 6: Μέσος όρος τιμών PBR5-25 (έλεγχος γλυκοκάλυκα) για την ομάδα ελέγχου (μη-καπνιστές) και την ομάδα καπνιστών ασθενών

One-Sample Statistics - Μη καπνιστές				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
PBR5-25 (microns)	40	2.0364	.30197	.03419

One-Sample Statistics - Καπνιστές				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
PBR5-25 (microns)	40	2.0596	.31148	.05053

Με βάση τα δεδομένα των πινάκων 6-9 προκύπτει ότι για τους μη καπνιστές ο μέσος όρος των τιμών και για τους 4 δείκτες PBR (έλεγχος ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα) είναι μικρότερος σε σχέση με την ομάδα των καπνιστών, που σημαίνει ότι και η βλάβη στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα είναι μικρότερη. Είναι ξεκάθαρο λοιπόν ότι το κάπνισμα σχετίζεται άμεσα με μεγαλύτερη βλάβη στον γλυκοκάλυκα σε CAD ασθενείς που έχουν υποστεί είτε πρόσθιο είτε κατώτερο έμφραγμα.

Πίνακας 7: Μέσος όρος τιμών PBR5-9 (έλεγχος γλυκοκάλυκα) για την ομάδα ελέγχου (μη-καπνιστές) και την ομάδα καπνιστών ασθενών

One-Sample Statistics – Μη καπνιστές				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
PBR5-9 (microns)	40	1.1390	.15650	.01772

One-Sample Statistics - Καπνιστές				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
PBR5-9 (microns)	40	1.1637	.32009	.05193

Πίνακας 8: Μέσος όρος τιμών PBR10-19 (έλεγχος γλυκοκάλυκα) για την ομάδα ελέγχου (μη-καπνιστές) και την ομάδα καπνιστών ασθενών

One-Sample Statistics - Μη καπνιστές				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
PBR10-19 (microns)	40	2.1831	.34743	.03934

One-Sample Statistics - Καπνιστές				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
PBR10-19 (microns)	40	2.1989	.33536	.05440

Πίνακας 9: Μέσος όρος τιμών PBR20-25 (έλεγχος γλυκοκάλυκα) για την ομάδα ελέγχου (μη-καπνιστές) και την ομάδα καπνιστών ασθενών

One-Sample Statistics - Μη καπνιστές				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
BR20-25 (microns)	40	2.5236	.49141	.05564

One-Sample Statistics - Καπνιστές				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
BR20-25 (microns)	40	2.5653	.45407	.07366

Στον Πίνακα 10 φαίνεται ότι ο μέσος όρος ηλικίας έναρξης καπνίσματος των μελετώμενων ασθενών είναι περίπου τα 24 έτη, που είναι μια αρκετά μικρή ηλικία. Επίσης στον Πίνακα 11 φαίνεται ότι ο μέσος όρος του Fagestrom test που χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια της μελέτης για την εκτίμηση του βαθμού εξάρτησης των ασθενών από την νικοτίνη, είναι σχεδόν 6 βαθμοί που σημαίνει ότι πρόκειται για ένα αρκετά μεγάλο εξάρτησης.

Πίνακας 10: Ηλικία έναρξης καπνίσματος για το δείγμα των καπνιστών ασθενών CAD

One-Sample Statistics				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
Έναρξη καπνίσματος	40	24.15	9.206	1.456

Πίνακας 11: Μέσος όρος για το Fagestrome test που χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια ερωτηματολογίου στο δείγμα καπνιστών ασθενών

One-Sample Statistics				
	N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
Fagestrome test	40	5.78	2.236	.354

Πίνακας 12: Μέσος όρος της ηλικίας εμφάνισης του εμφράγματος στις 2 μελετώμενες ομάδες (ομάδα control-μη καπνιστές και ομάδα καπνιστών)

Report			
Ηλικία			
Ενεργητικό κάπνισμα	Μέσος όρος	N	Τυπική απόκλιση
Όχι	61.20	40	12.468
Ναι	61.97	40	11.276

Είναι προφανές ότι η ηλικία εμφάνισης του επεισοδίου OEM στην ομάδα των μη καπνιστών είναι ελαφρώς μικρότερη (πίνακας 12). Αν και ήταν αναμενόμενο ο παράγοντας «κάπνισμα» να λειτουργήσει επιβαρυντικά στην εμφάνιση επεισοδίου OEM, παρόλα αυτά η ομάδα καπνιστών παρουσίασε το επεισόδιο σε μεγαλύτερη ηλικία. Αυτά τα αποτελέσματα βέβαια μπορούν να ερμηνευτούν ίσως και από το γεγονός ότι πρόκειται για ένα σχετικά μικρό δείγμα πληθυσμού (συνολικά μόλις 80 ασθενείς συνολικά και στις 2 μελετώμενες ομάδες) οπότε ενδεχομένως να υπάρχουν και σημαντικές αποκλίσεις.

Πίνακας 13: Μέσοι όροι της συγκέντρωσης μονοξειδίου του άνθρακα για την ομάδα καπνιστών ασθενών.

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Μονοξείδιο (ppm)	40	5.10	3.177	.502

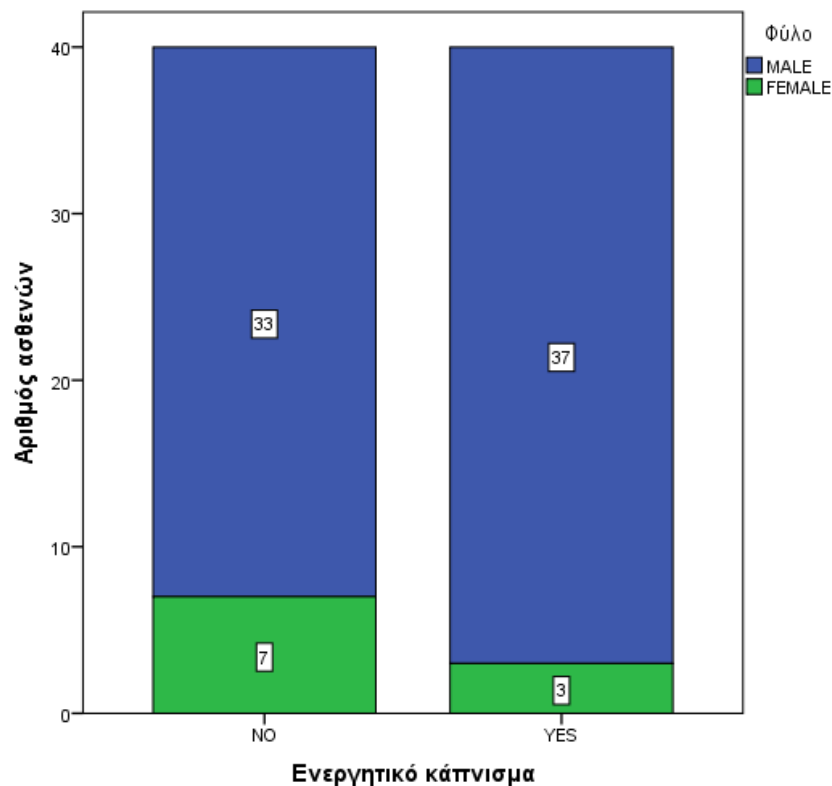
Στον πίνακα 13 φαίνεται ότι ο μέσος όρος μονοξειδίου του άνθρακα στην ομάδα των καπνιστών ήταν 5.10 ppm. Στον Πίνακα 14 φαίνεται ότι ο μέσος όρος για την PWV είναι μεγαλύτερος στην ομάδα των καπνιστών ασθενών, δηλαδή υπάρχει μεγαλύτερη

αλλοίωση στις ελαστικές ιδιότητες των αορτών και αρτηριών σε αυτήν την ομάδα. Υπάρχει λοιπόν μια πιθανή συσχέτιση του καπνίσματος με τον μηχανισμό αλλοίωσης της ελαστικότητας των αρτηριών με αποτέλεσμα τη γρηγορότερη φθορά τους.

Πίνακας 14: Μέσοι όροι της PWV στις 2 μελετώμενες ομάδες (ομάδα control-μη καπνιστές και ομάδα καπνιστών)

Report			
PWV			
Ενεργητικό κάπνισμα	Μέσος όρος	N	Τυπική απόκλιση
Όχι	11.3109	40	2.92407
Ναι	11.5938	40	2.98723
Σύνολο	11.4523	80	2.94050

Στο διάγραμμα 10 είναι εμφανές ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών και στις 2 ομάδες CAD ασθενών ήταν άντρες. Στην ομάδα των μην καπνιστών η συχνότητα εκδήλωσης ΟΣΣ στις γυναίκες είναι διπλάσια από ότι στην ομάδα των καπνιστών.



Διάγραμμα 10: Συχνότητα εκδήλωσης για τις 2 ομάδες ασθενών με κριτήριο το φύλο

Φύλο * Ενεργητικό κάπνισμα Crosstabulation

Count

		Ενεργητικό κάπνισμα		Σύνολο
		Όχι	Ναι	
Φύλο	Άρρεν	33	37	70
	Θήλυ	7	3	10
Σύνολο		40	40	80

Στους παρακάτω πίνακες (15-18) μπορεί να γίνει εύκολα μία σύγκριση στις παρατηρούμενες τιμές μεταξύ των 2 ομάδων, για τα 2 κυριότερα ένζυμα-δείκτες που εκτιμούνται στην περίπτωση ενός επεισοδίου OEM. Πρόκειται για τα ένζυμα τροπονίνη και CK-MB τα οποία πάντα είναι αυξημένα σε ένα οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

Και για τα 2 ένζυμα, οι υψηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν στην ομάδα των καπνιστών ασθενών. Στην περίπτωση του δείκτη CRP παρατηρήθηκαν σχεδόν διπλάσιες τιμές στην ομάδα των καπνιστών, ενώ όσον αφορά τον δείκτη WBC που εκτιμά τον βαθμό φλεγμονής οι μεγαλύτερες τιμές παρατηρήθηκαν επίσης στην ομάδα των καπνιστών.

Πίνακες 15-18: Μελέτη επίδρασης καπνίσματος σε CRP, τροπονίνη, CK-MB, WBC

Report

CRP

Ενεργητικό κάπνισμα	Μέσος όρος	N	Τυπική απόκλιση
Όχι	85.0298	40	171.24248
Ναι	159.5530	40	802.26048
Σύνολο	122.2914	80	577.59829

Report

Ένζυμο τροπονίνη

Ενεργητικό κάπνισμα	Μέσος όρος	N	Τυπική απόκλιση
Όχι	4381.0978	40	3779.08711
Ναι	4851.2150	40	7481.00228
Σύνολο	4616.1564	80	5893.62355

Report

Ένζυμο CK-MB

Ενεργητικό κάπνισμα	Μέσος όρος	N	Τυπική απόκλιση
Όχι	1297.1725	40	1297.90524
Ναι	1356.6750	40	1427.73048
Σύνολο	1326.9238	80	1356.03075

Report

WBC

Ενεργητικό κάπνισμα	Μέσος όρος	N	Τυπική απόκλιση
Όχι	8.1490	40	2.11844
Ναι	9.0690	40	2.27738
Σύνολο	8.6090	80	2.23387

Πίνακας 16: Συγκεντρωτικός με τιμές CRP, WBC, Τροπονίνη, CK-MB, PWV για σύγκριση μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ασθενών.

Κάπνισμα		N	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό σφάλμα
CK-MB	NO	40	1297.1725	1297.90524	205.21684
	YES	40	1356.6750	1427.73048	225.74401
	Σύνολο	80	1326.9238	1356.03075	151.60885
Τροπονίνη	NO	40	4381.0978	3779.08711	597.52614
	YES	40	4851.2150	7481.00228	1182.85032
	Σύνολο	80	4616.1564	5893.62355	658.92714
CRP	NO	40	85.0298	171.24248	27.07581
	YES	40	159.5530	802.26048	126.84852
	Σύνολο	80	122.2914	577.59829	64.57745
WBC	NO	40	8.1490	2.11844	.33495
	YES	40	9.0690	2.27738	.36008
	Σύνολο	80	8.6090	2.23387	.24975
PWV	NO	40	11.3109	2.92407	.46234
	YES	40	11.5937	2.98723	.47232
	Σύνολο	80	11.4523	2.94050	.32876

Στη μελέτη των Πεππέ κ.ά (2009) πραγματοποιήθηκε μια προοπτική μελέτη που αφορούσε σε πληθυσμό 124 ασθενών, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στη Θεραπευτική Κλινική του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» μεταξύ 2005–2007. Σε αυτούς περιλαμβάνονταν 66 περιπτώσεις ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM), 27 περιπτώσεις ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα στεφανιαία νόσο χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου και 31 ασθενείς-μάρτυρες, με αρνητική στεφανιογραφία, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Στους ασθενείς με OEM λοιπόν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της CRP και των λευκών αιμοσφαιρίων του περιφερικού αίματος συγκριτικά με τους ασθενείς των υπολοίπων ομάδων. Φαίνεται ότι η ιστική νέκρωση και οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις είναι άρρηκτα συνδεδεμένες, σε βαθμό που ερμηνεύει την παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων των δεικτών φλεγμονής (CRP, ινωδογόνου, ΤΚΕ και περιφερικών λευκοκυττάρων) που διαπιστώθηκε στους

ασθενείς με OEM, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΝ χωρίς EM και τους μάρτυρες (Brunetti et al., 2006).

Η τροπονίνη συνήθως εξετάζεται μαζί με άλλους βιοχημικούς δείκτες ενδεικτικούς μυοκαρδιακής βλάβης {όπως την κρεατινική φωσφοκινάση (CK), την CK-MB και την μυοσφαιρίνη} και χρησιμοποιείται στη διάγνωση και παρακολούθηση της πορείας του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, στην εκτίμηση της θρομβολυτικής θεραπείας και την εκτίμηση της πρόγνωσης σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη.

Ακόμα και μικρή άνοδος των τιμών της cTnT και της cTnI (Cardiac Troponin I, Cardiac Troponin T) σημαίνει μυοκαρδιακή βλάβη προσφέροντας καλύτερη ευαισθησία και απόλυτη ειδικότητα σε σύγκριση με την ισομορφή MB της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CK-MB). Η τροπονίνη I αυξάνει σε 3-6 ώρες, οι μέγιστες τιμές της εμφανίζονται σε 14-20 ώρες και επιστρέφει στα φυσιολογικά όρια σε 5-7 ημέρες. Η τροπονίνη T αυξάνει σε 3-12 ώρες, οι μέγιστες τιμές της εμφανίζονται σε 12-24 ώρες και επιστρέφει στα φυσιολογικά όρια σε 10-15 ημέρες (Wilson, 2008).

Οι καρδιακές τροπονίνες (δεν είναι απαραίτητη η μέτρηση και των δύο - επιλέγεται μία) σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, το ιστορικό του ασθενούς, την κλινική εξέταση, το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και τους υπόλοιπους βιοχημικούς δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης, θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα σε κάθε ασθενή που προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, με πόνο στο στήθος και στην συνέχεια να επανεξετάζονται 2 έως 3 φορές κατά το πρώτο 12 -16ώρο (συνήθως στις 6 και 12 ώρες) για τον αποκλεισμό ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (Wilson, 2008)

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πλειοψηφία των ασθενών (32.5%) δήλωσε ότι καπνίζει 11-20 τσιγάρα ανά ημέρα, ενώ ένα εξίσος σημαντικό ποσοστό (27.5%) καπνίζει καθημερινά 31 τσιγάρα ή και περισσότερα. Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προέκυψε ότι το ¼ των μελετώμενων ασθενών ήταν και παθητικοί καπνιστές εκτός από ενεργοί.

Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών CAD η παρέμβαση που έγινε για την αποκατάστασή τους ήταν η αγγειοπλαστική (PCI) καθώς σε αρκετούς ασθενείς ένα ή περισσότερα αγγεία είχαν υποστεί σοβαρή βλάβη.

Αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών αναδεικνύει την υπεροχή της έγκαιρης πρωτογενούς αγγειοπλαστικής έναντι της ενδονοσοκομειακής θρομβόλυσης σε μεγάλα κέντρα με ικανή εμπειρία, όσον αφορά την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου βλάβης, την επαναστένωση του αγγείου και την υπολειπόμενη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (Keeley et al., 2003). Το σχετικό όφελος από την εφαρμογή της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής είναι έκδηλο όταν οι ασθενείς θεραπεύονται νωρίς μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και αυξάνει όσο μεγαλύτερη είναι η καθυστέρηση άφιξης στο νοσοκομείο (Boersma, 2006).

Το επιπλέον πλεονέκτημα της αγγειοπλαστικής έναντι της θρομβόλυσης είναι ότι τα αποτελέσματά της είναι ευνοϊκά ακόμη και στις 12 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ενώ της θρομβόλυσης περιορίζονται στις 6 ώρες (Τσιάμης κ. ά., 2005). Σε ασθενείς που αποτυγχάνει ή δεν είναι κατάλληλη η αγγειοπλαστική για την επαναιμάτωση, έχει θέση η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αλλά με πιθανότερο μεγαλύτερο κίνδυνο.

Το 2009 έγιναν 2.056 πρωτογενείς αγγειοπλαστικές στην Ελλάδα (η πλειονότητα στην περιοχή της Αθήνας) σε σύνολο 8.000 οξέων εμφραγμάτων. Ο χρόνος εφαρμογής τους ήταν κοντά στους προτεινόμενους από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (Andrikopoulos et al., 2007; Pipilis et al., 2008).

Οι Zijlstra et al εξέτασαν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με PCI ή θρομβόλυση και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, σε 5 έτη μετά την επέμβαση, η αγγειοπλαστική προσφέρει μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας, με λιγότερους θανάτους (13% έναντι 24%) και μείωση της επανέμφραξης (Zijlstra et al., 1999).

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών και στις 2 ομάδες CAD ασθενών ήταν άντρες. Στην ομάδα των μην καπνιστών η συχνότητα εκδήλωσης ΟΣΣ στις γυναίκες είναι διπλάσια από ότι στην ομάδα των καπνιστών. Επίσης η πλειοψηφία των μελετώμενων καπνιστών ασθενών εμφάνισε πρόσθιο έμφραγμα ενώ στην ομάδα ελέγχου οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν κατώτερο έμφραγμα

Σχετικά με τον βαθμό και την έκταση της βλάβης σε αγγεία, προέκυψε ότι η βλάβη σε 2 αγγεία υπάρχει σε μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα των καπνιστών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στην περίπτωση πολλαπλής βλάβης αγγείων (στέλεχος και 3 αγγεία) υπήρξαν περιστατικά μόνο για την ομάδα των καπνιστών ασθενών.

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο SDF, στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής μελέτης, για την απεικόνιση και εκτίμηση της κατάστασης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα προκύπτει ότι και για τους 4 δείκτες PBR (έλεγχος ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα που έγινε με ειδική κάμερα) οι τιμές είναι μεγαλύτερες στην ομάδα των καπνιστών ασθενών CAD, που σημαίνει μεγαλύτερο βαθμό αλλοίωσης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Εκτιμώντας επομένως την κατάσταση του γλυκοκάλυκα σε συνδυασμό με ορισμένες άλλες παραμέτρους όπως ύπαρξη ΣΔ, αρτηριακής υπέρτασης, ή υπερλιπιδαιμίας μπορεί να εκτιμηθεί ο βαθμός κινδύνου για την εκδήλωση ενός δεύτερου επεισοδίου OEM.

Προκύπτει ότι ο μέσος όρος για τον δείκτη PWV είναι μεγαλύτερος στην ομάδα των καπνιστών ασθενών, δηλαδή υπάρχει μεγαλύτερη αλλοίωση στις ελαστικές ιδιότητες των αορτών και αρτηριών σε αυτήν την ομάδα.

Και για τα 2 μελετώμενα ένζυμα (τροπονίνη και CK-MB) οι υψηλότερες τιμές παρατηρήθηκαν στην ομάδα των καπνιστών ασθενών. Στην περίπτωση του δείκτη CRP παρατηρήθηκαν σχεδόν διπλάσιες τιμές στην ομάδα των καπνιστών, ενώ όσον αφορά τον δείκτη WBC που εκτιμά τον βαθμό φλεγμονής οι μεγαλύτερες τιμές παρατηρήθηκαν επίσης στην ομάδα των καπνιστών.

Η CRP δεν αποτελεί απλά δείκτη φλεγμονής αλλά φαίνεται να συμμετέχει ενεργά στη διαδικασία της αθηροθρόμβωσης. Προοπτικές μελέτες παρατήρησης αποδεικνύουν ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ακόμη και μεταξύ υγιών ατόμων (Ursella et al., 2005).

Επειδή πολλά πράγματα μπορούν να προκαλέσουν αυξημένη CRP, η CRP δεν είναι πολύ συγκεκριμένος προγνωστικός δείκτης. Ωστόσο, ένα επίπεδο πάνω από 2,4 mg/L

έχει συσχετισθεί με ένα διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τα επίπεδα κάτω από 1 mg/L, όπου οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με ασταθή στηθάγχη. Ωστόσο, αν τα αυξημένα επίπεδα CRP έχουν κάποια προγνωστική αξία για τα οξέα στεφανιαία επεισόδια στο γενικό πληθυσμό όλων των ηλικιών παραμένει ασαφής.

Υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων του περιφερικού αίματος και της θνητότητας εντός 30 ημερών μεταξύ των ασθενών που υφίστανται OEM. Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες όλων των ηλικιακών ομάδων, ανεξάρτητα από την εφαρμογή θεραπείας επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου (Barron et al., 2001). Υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων σχετίζονται με εκτεταμένη μυνέκρωση και αυξημένη θνητότητα (Prasad et al., 2007).

Τα τελευταία έτη, ως πιο ειδικοί δείκτες της νέκρωσης του μυοκαρδίου έχουν επικρατήσει οι τροπονίνες T και I. Υπάρχουν ενδείξεις για το ότι με βάση τα επίπεδα των τροπονινών, το τυπικό έμφραγμα μπορεί να διακριθεί τόσο από την ελάχιστο μυοκαρδιακή βλάβη (minimal myocardial damage), που αποδίδεται σε περιφερικές εμβολές αιμοπεταλίων που συσσωρεύονται πάνω στην ασταθή πλάκα, όσο και από την κλασική ασταθή στηθάγχη. Στην κλασική ασταθή στηθάγχη οι τροπονίνες δεν αυξάνουν, ενώ κατά τον Fox (2000) η ελάχιστη μυοκαρδιακή βλάβη χαρακτηρίζεται από επίπεδα TnT < 0,2 ng/dl και TnI < 1,0 ng/dl και το έμφραγμα από υψηλότερα, αντιστοίχως, επίπεδα.

Εν κατακλείδι μπορεί να ειπωθεί ότι πρόγνωση άμεσα επιζώντων ασθενών από καρδιακή ανακοπή παραμένει ανεπαρκής, καθώς η πλειοψηφία αυτών των ασθενών αναπτύσσει φλεγμονώδη διαταραχή. Ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας διπλωματικής μελέτης, προκύπτει ότι ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας μπορεί να αποτελέσει έναν εν δυνάμει βασικό δείκτη της αγγειακής διαπερατότητας και της φλεγμονής, που να βοηθά στην πρόγνωση και στο βαθμό επικινδυνότητας εκδήλωσης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Παρόλα αυτά κρίνεται επιτακτική η ανάγκη μελέτης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, μελλοντικά, σε ευρεία κλίμακα, με μεγάλο ασθενών και σε πανελλαδική κλίμακα. Ιδανικά το δείγμα θα μπορούσε να προέρχεται από διάφορα κοινωνικά στρώματα, λαμβάνοντας υπόψη και λοιπούς παράγοντες όπως διατροφικές συνήθειες και τρόπο ζωής.

ΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Adams JE III, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993;88:750-763).

Ali S.F., Smith E.E., Bhatt D.L., Fonarow G.C., Schwamm L.H.; Paradoxical association of smoking with in-hospital mortality among patients admitted with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. (2004), Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 36:959—69.

Alphonsus C. S. and R. N. Rodseth (2014), The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier, *Anaesthesia* 2014, 69, 777–784

Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731—7.

Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. (2004), Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 351: 1285—95.

Andrikopoulos G. et al., (2001), In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction. The “smokers paradox” in a countrywide study, *Eur Heart J.*; (22):776-784

Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, et al; HELIOS Investigators. Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece. The Hellenic Infarction Observation Study (HELIOS). *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 325-334.

Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE, Pipilis A, Zaharoulis A, Gialafos JE, Toutouzas PK, Chimonas ET: In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the “smoker’s paradox” in a countrywide study. *Eur Heart J* 2001, 22:776-784

Anonymous. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999; 17:151-183.

Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Loss of flow-dependent coronary artery dilation in patients with hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1624-1628.

Aune Erlend, Jo Røislien, Mariann Mathisen, Dag S Thelle and Jan Erik Otterstad (2011), The “smoker’s paradox” in patients with acute coronary syndrome: a systematic review *BMC Medicine*, 9:97

Barbash G.I., Reiner J., White H.D., et al; Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the “smoker's paradox” from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1222-1229.

Barron HY, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Harlan M, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients 65 years of age: Findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:1654–1661

Bettencourt N, Mateus P, Dias C, Santos L, Adao L, Goncalves C, Simoes L, Gama V: The smoker’s—a hemodynamic reality? *Rev Port Cardiol* 2004, 23:547-555.

Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital brinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006; 27:779-788.

Bosello S, Santoliquido A, Zoli A et al. (2008), TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 27(7):833-9.

Broekhuizen L. N., HL Mooij JJP Kastelein, ESG Stroes, H Vink, M Nieuwdorp (2009). Endothelial Glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease *Current Opinion in Lipidology*; 20(1):57-62.

Bruegger D, Rehm M, Jacob M et al., (2008). Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts. *Crit Care*;12(3): R73

Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: Correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2006, 109:248–25
Collins R, McMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-298.

Critchley JA, Capewell S. (2003), Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*; 290:86—97.

Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, et al. (2000), Ten-year trends in the incidence, treatment, and outcome of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*; 86:730-5

David Steinman, University of Western Ontario, Canada
<http://www.imaging.robarts.ca>

de Chillou C., Riff P., Sadoul N., et al; Influence of cigarette smoking on rate of reopening of the infarct-related coronary artery after myocardial infarction: a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1662-1668.

Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. (1989), Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*; 32: 219-226

Dewit SC, Λαμπρινού Α, Λεμονίδου Χ. Παθολογική χειρουργική νοσηλευτική. Αθήνα: Π.Χ. Πασχαλίδης; 2009, Τόμος 1

Dominguez-Rodriguez Alberto, Eduardo Arroyo-Ucar, Pedro Abreu-Gonzalez, Guillermo Burillo-Putze (2013), “Smoking and the risk of acute coronary syndrome in young women treated in an emergency department”, *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 3, p. 9-12

ESC Guidelines for the management of NSTEMI. EHJ (2011) 32, 2999–3054)

EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18(10):1569-1582.

Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) and Heaviness of Smoking (HSI). https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook12/Tobacco_vol12_appendices.pdf, Accessed 10-12-2016

Fielding J. (2002), Smoking: Healthy effects and control. In: Last L. Wallace, R. Public Health and Preventive medicine (15th ed.). Appleton & Lange. p:715-740

Fox KAA. Acute coronary syndromes:presentation-clinical spectrum and management. *Heart* 2000;84:93-100.

Friedman GD, Petitti DB, Bawol RD, Siegelau AB. (1981), Mortality in cigarette smokers and quitters. Effect of base-line differences. *N Engl J Med*; 304: 1407 - 10.

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. (1992), The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*; 326:242—50.

Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. (2007), Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*;49: 403—14.

Gaspar A, Nabalis S, Rocha S, Torres M, Pinto J, Azevedo P, Brandao A, Pereira MA, Correia A: Smoking in acute coronary syndromes—the “smoker’s paradox” revisited. *Rev Port Cardiol* 2009, 28:425-437.

Gibler B, Gibler D, Weinshenker E, et al. Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 1987;16:851-856).

Gibson CM, Cannon CP, Piana RN, et al. (1995), Angiographic predictors of reocclusion after thrombolysis: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol*: 25:582-9

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (2004), Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*;351: 1296—305.

Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. (2005), Rheumatoid Arthritis: A Disease Associated with Accelerated Atherogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* August;35(1):8-17.

Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. (2006), Effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 15;55(1):150-3.

Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. (2004), Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum* June 15;51(3):447- 50.

Gotto Jr AM. Interactions of the major risk factors for coronary heart disease. *Am J Med* 1986;80:48—55.

Gourlay S.G., Rundle A.C., Barron H.V.; Smoking and mortality following acute myocardial infarction: results from the National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRFMI 2). *Nicotine Tob Res.* 2002;4:101-107.

Gouverneur M, Spaan JAE, Pannekoek H, Fontijn RD, Vink H. (2006), Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1;290(1):H458-2.

Granger CB, Califf RM, Topol EJ. (1992), Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. *Drugs*; 44:293-325

Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW et al. Is the Framingham risk function valid for Northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999, 81:40—46

Hasdai D., Garratt K.N., Grill D.E., Lerman A., Holmes D.R. Jr.; Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997;336:755-761.

Helmers C: Short and long-term prognostic indices in acute myocardial infarction. A study of 606 patients initially treated in a coronary care unit. *Acta Med Scand Suppl* 1973, 555:7-26.

Herbert W.H (1975), Cigarette smoking and arteriographically demonstrable coronary artery disease, *Chest*, (67): 49—52

Hidehiko Yagi, Kimiaki Komukai, Koichi Hashimoto, Makoto Kawai, Takayuki Ogawa, Ryuko Anzawa, Kosuke Minai, Tomohisa Nagoshi, Kazuo Ogawa, Ikuo Taniguchi, Michihiro Yoshimura (2010), "Difference in risk factors between acute coronary syndrome and stable angina pectoris in the Japanese: Smoking as a crucial risk factor of acute coronary syndrome", *Journal of Cardiology* 55, 345—353

Hurlimann D, Forster A, Noll G et al. (2002), Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 22;106(17):2184-7.

Ikonomidis I., K. Kourea, G. pavlidis, I. Tsougos, M. Marinou, I. Papadakis, H. Triantafyllidi, M. Anastasiou-Nana, J. Lekakis (2013), *Circulation* 128:A12610, University of Athens Medical School, Attikon Hospital, 2nd department of Cardiology, Athens, Greece

Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M et al., (2008), Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 20;117(20):2662-9.

Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. (1995), Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*; 88: 629-633.

Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V., et al; 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:341-350.

Kannel WB, McGee DL, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976, 38:46–51

Kaplan NM. Multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(suppl 2): S1-S5

Kawachi, I., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., et al. (1993) Smoking cessation in relation to total mortality rates in women: A prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 119, 992-1000.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.

Kelly TL, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J Jr: Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J* 1985, 110:535-541.

Keys A. (1970), Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*; 41: I1—I211.

Kirtane A.J., Martinezclark P., Rahman A.M., et al; Association of smoking with improved myocardial perfusion and the angiographic characterization of myocardial tissue perfusion after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:321-323.

Kitchin A.H., Pocock S.J.; Prognosis of patients with acute myocardial infarction admitted to a coronary care unit. I: survival in hospital. *Br Heart J*. 1977;39:1163-1166.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. (2002), The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*;288: 2709—16.

Langston, R.D., et al., (2003), Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction. *Kidney Int*. 64(4): p. 1398-405.

Lekakis J, Ikonomidis I, Vlachopoulos (2011), *C Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*.18(6):775-89

Liao Y, McGee DL, Cooper RS et al. How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. *Am Heart J* 1999, 137:837–845

Lincoff AM, Topol EJ, Califf RM, et al. (1995), Significance of a coronary artery with thrombolysis in myocardial infarction grade 2 flow 'patency' (outcome in the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction trials). Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *Am J Cardiol*; 75:871-6

McInnes GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens* 1995; 13(suppl 2): S49-S56

Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 ;121(4):505-11

Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol* 2008 March;104(3):845-52.

Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC et al. (2006), Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 55(2):480-6.

Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J et al. (2006), Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 55(4):1127-32.

Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJP, Strokes ES. (2005), The endothelial glycocalix: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 16: 507-511.

Nieuwdorp M, Holleman F, de GE et al. (2007), Perturbation of hyaluronan metabolism predisposes patients with type 1 diabetes mellitus to atherosclerosis. *Diabetologia* 50(6):1288-93

Noble MI, Drake-Holland AJ, Vink H. (2008), Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *QJM* 101(7):513-8.

Pahakis MY, Kosky JR, Dull RO, Tarbell JM. (2007), The role of endothelial glycocalyx components in mechanotransduction of fluid shear stress. *Biochem Biophys Res Commun* 355(1):228- 33.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Prev Med*. 2002;35(6):548-56.

Panagiotakos DB, Pitsavos Ch, Chrysoshoou Ch, Vlismas K, Skoumas Y, Palliou K et al. (2007). Dietary habits mediate the relationship between socio-economic status and CVD factors among healthy adults: the ATTICA study. *Pub Health Nutr* 11, 1342–1349.

Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27

Pipilis A, Andrikopoulos G, Goudevenos J. Strategic steps to improve reperfusion in acute myocardial infarction in Greece. *Hellenic J Cardiol* 2008;49: 123-124.

Pitsavos C. et al., (2002) Association Between Exposure to Environmental Tobacco Smoke and the Development of Acute Coronary Syndromes: The CARDIO2000 Case–control Study, *Tob Control* 11;220-225

Pollock J.S., Hollenbeck R.D., Wang L., Janz D.R., Rice T.W., McPherson J.A.; A history of smoking is associated with improved survival in patients treated with mild therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:99-103.

Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Mehran R, Garcia E. et al. Relation between leukocyte count, myonecrosis, myocardial perfusion and outcomes following primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2007, 99:1067–1071

Proudfoot AE, Handel TM, Johnson Z et al., (2003). Glycosaminoglycan binding and oligomerization are essential for the in vivo activity of certain chemokines. *Proc Natl Acad Sci.*, 18;100(4):1885-90.

Pugsleya M.K., R. Tabrizchib (2000), The vascular system, An overview of structure and function, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 44:333-340

Puleo R, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infraction. *N Engl J Med*. 1994;331:561-566).

Ramsdale D.R, E.B Faragher, C.L Bray, D.H Bennett, C Ward, D.C Beton (1985), Smoking and coronary artery disease assessed by routine coronary arteriography, *BMJ*, (290): 197–200

Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. (2002), Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*.137: 494—500.

Rehm M, Zahler S, Lotsch M, et al. Endothelial glycocalix as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology* 2004; 100: 2111-2113

Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313: 1511—4.

Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 322:213—7.

Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115—26.

Roy MS, Rick ME. Loss of heparan sulphate proteoglycan and retinal microinfarcts in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 766.

Ruiz-Bailen M, de Hoyos EA, Reina-Toral A, Torres-Ruiz JM, Alvarez-Bueno M, Gomez Jimenez FJ: Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register. *Chest* 2004, 125:831-840.

Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol* 2005 17(3):286-92

Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91:1923-28

Simpson LO. Abnormal blood rheology and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1989; 32: 766-767.

Sparrow D, Dawber TR: The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. A report from the Framingham study. *J Chronic Dis* 1978, 31:425-432.

Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9: I19—32.

Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2106-2111.

Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S, INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case—control study. *Lancet* 2006; 368:647—58.

Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116:2634—53.

Toborek M., S. Kaiser (1999), Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis, *Basic Res Cardiol* 94: 295 – 314.

Ursella S, Mazzone M, Portale G, Testa A, Pignataro G. Covino M.et al., (2005). “How to use the C-reactive protein in cardiac disease”. *Minerva Cardioangiol*, 53:59–68

U.S. Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC. Available at: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/>. Accessed November 2, 2014.

Vink H. (2010). The endothelial glycocalyx: Dysfunction in diabetes and premature atherosclerosis. Cardiovascular Research Institute Maastricht, The Netherlands, Department of Physiology

Van den Berg BM, Nieuwdorp M, Stroes ES, Vink H. Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men. *Pharmacol Rep* 2006;58 Suppl:75-80.

Van den Berg, Vin & Spaan (2003), The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circulation Research*, 92: 592-594

Van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, Spaan JA. Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 285(6):H2848-H2856

Van Teeffelen JW, Brands J, Stroes ES, Vink H. Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. *Trends Cardiovasc Med* 2007 April;17(3):101-5

Varki AP, Baum LG, Bellis SL et al. Working Group Report: The Roles of Glycans in Hemostasis, Inflammation and Vascular Biology. *Glycobiology* 2008 July 17.

Wang X.L, C Tam, R.M McCredie, D.E Wilcken (1994), Determinants of severity of coronary artery disease in Australian men and women, *Circulation*, (89): 1974–1981

Weinblatt E, Shapiro S, Frank CW, Sager RV: Prognosis of men after first myocardial infarction: mortality and first recurrence in relation to selected parameters. *Am J Public Health Nations Health* 1968, 58:1329-1347.

Weisz G., Cox D.A., Garcia E., et al; Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction—the smoker's paradox revisited. *Am Heart J*. 2005;150:358-364.

Wilhelmsen L. Effects of cessation of smoking after myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Risk*. 1998;5(3):173–176.

Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317:1303—9.

Wilson Denise D. (2008). McGraw-Hill's - Manual of Laboratory and Diagnostic Tests.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952

Zhang Y.-J., Iqbal J., van Klaveren D., et al; Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1107-1115

Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413 – 1419

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Άθυρος ΒΓ, Κοντόπουλος ΑΓ. Διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Θεσσαλονίκη: University studio press; 1998

Ζαγοριανάκος Α., Α. Σγάτζος, Δ. Νάστου, Β. Κολοβός, Δ. Ζουμπανιώτου, Χ. Κουρβέλου, Σ. Ζιάκκα, Φ. Καρακάσης, Γ. Ντάτσης, Ν. Καπερώνης, Ν. Παπαγαλάνης (2013). Μικρολευκωματινουρία και καρδιαγγειακός κίνδυνος: Πώς και γιατί; Ελληνική Νεφρολογία, 25(2): 113-122

Καλιαμπάκος Σ.Χ. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Εκδ., Παρισιάνος, Αθήνα, 2004.

Καλλικάζαρος Ι.Ε. Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α ΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ (2010), Οξεία στεφανιαία σύνδρομα: Σταθμοί στην διάγνωση και θεραπεία,

Καραγκούνης Λ., Ντουλούλης Χ., (2008). Οι Νέες Κατευθυντήριες Οδηγίες για τα Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα (ACC/AHA 2007)/Χρονισμός Διενέργειας Στεφανιογραφίας στο NSTEMI Υψηλού Κινδύνου (Μελέτη SYNERGY), Hospital Chronicles, SUPPLEMENT: 58–65

Κουρλαμπά Γ. (2005), Επιδημιολογία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε δείγμα Ελληνικού πληθυσμού. ΠΜΣ Βιοστατιστικής, Ιατρική Σχολή Παν/ου Αθηνών.

Μελαχροινού Μ. (2012), Παθολογική ανατομία στεφανιαίας νόσου, Ανακτήθηκε από: <https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/MED867/%CE%9C%CE%95%CE%9B%CE%91%CE%A7%CE%A1%CE%9F%CE%99%CE%9D%CE%9F%CE%A5%20%CE%91%CE%A0%CE%91%CE%A1%CE%A4%CE%99%CE%A9%CE%A3%CE%97%20%CE%9A%CE%91%CE%A1%CE%94%CE%99%CE%9F%CE%9B%CE%9F%CE%93%CE%99%CE%91%CE%A3%202012.pdf>

Παπαζαφειροπούλου Α, Ν. Τεντολούρης, Ν. Κατσιλάμπρος (2006). Οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και οι μέθοδοι εκτίμησής τους, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 23(6): 560-578

Πατσουράκος Ν., Ν. Τσεκές, Μ. Κουρή, Μ. Ζαίρης, Κ. Φακιάλας, Σ. Φούσας (2011). Πρόσφατες Εξελίξεις στην Επαναγγείωση των Στεφανιαίων Αγγείων σε Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου. Καρδιολογικό Τμήμα, «Τζάνειο» ΓΝΠ

Πεππές Β., Γ. Ράμμος, Ε. Μανιός, Ε. Κορομπόκη, Σ. Ρόκας, Ν. Ζακόπουλος (2009), Συσχετισμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με το δείκτη Gensini: Μια ενδονοσοκομειακή μελέτη Ελλήνων ασθενών, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 26(6):787-797

Στεφανάδης Χ, Παθήσεις της καρδιάς, Αθήνα, Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2005

Τσιάμης Ε, Τούτουζας Κ, Στεφανάδης Χ. Οξεία Ισχαιμικά Σύνδρομα. Χ. Στεφανάδης: Παθήσεις της Καρδιάς. Τόμος 1, Κεφάλαιο 20 Β, Αθήνα 2005, σελ. 194-252.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

1) ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- ΟΝΟΜΑ
- ΕΠΩΝΥΜΟ
- ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
- ΤΗΛΕΦΩΝΟ
- ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

2) ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ

- ΦΥΛΟ
- ΥΨΟΣ
- ΒΑΡΟΣ
- ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΜΕΣΗΣ
- ΒΜΙ

3) ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ
- ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
- ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ
- ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

4) ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ

- ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
- STEMI (ΑΝΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ)
- NON-STEMI (ΚΑΤΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ ST ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ)

5) ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

-ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ

-ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

-ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ

6) ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

-ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΣ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ

-ΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΚΑΠΝΙΣΤΗΣ

-ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

-ΓΟΝΕΙΣ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ

-FAGESTROME TEST

Fagerstrom Test Score		
Πόσο σύντομα μετά το πρωινό ξύπνημα καπνίζετε το πρώτο τσιγάρο;	Εντός 5 λεπτών	3
	5-30 λεπτά	2
	31-60 λεπτά	1
Βρίσκετε δύσκολο να μην καπνίσετε σε χώρους που απαγορεύεται το κάπνισμα;	Ναι	1
	Όχι	0
Ποιο τσιγάρο της ημέρας θα είχατε μεγάλο πρόβλημα να σταματήσετε;	Το πρώτο μετά το ξύπνημα	1
	Οποιοδήποτε άλλο	0
Πόσα τσιγάρα καπνίζετε σε μια μέρα;	≤10	0
	11-20	1
	21-30	2
	≥30	3
Καπνίζετε πιο συχνά/ περισσότερο το πρωί;	Ναι	1
	Όχι	0
Καπνίζετε ακόμα κι όταν είστε άρρωστος στο κρεβάτι;	Ναι	1
	Όχι	0
Σύνολο		

ΑΓΓΕΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1. Μέτρηση ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (*Glycocalyx*)

- PBR5-25 (microns)
- PBR5-9 (microns)
- PBR10-19 (microns)
- PBR20-25 (microns)

2. *Complior*

- PVW (m/sec)
- Time (msec)
- Tolerance (%)

3. *Arteriograph*

- BP (s/d): mm Hg
- Aix Aortic (%)
- PWVao (m/sec)
- PPao (mm Hg)
- SBPao (mm Hg)
- ED (msec)
- RT (msec)

ΜΕΤΡΗΣΗ CO (Μονοξείδιο άνθρακα)