



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Διευθυντής:
Καθηγητής Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης**

***Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ
ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ ΣΕ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ
ΠΟΥ ΕΝΤΑΣΣΟΝΤΑΙ ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ***

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΜΑΡΙΝΟΥ ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ-ΧΡΙΣΤΙΝΑ**

ΑΘΗΝΑ 2018

Εγκρίθηκε στις 15/07/2013 και τελείωσε στις 31/10/2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΕΚΑΚΗΣ (Επιβλέπων καθηγητής Καρδιολογίας)

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ (Καθηγητής Καρδιολογίας)

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΙΔΗΣ (Καθηγητής Καρδιολογίας)

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΕΚΑΚΗΣ (Επιβλέπων καθηγητής Καρδιολογίας)

ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ (Καθηγητής Καρδιολογίας)

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΙΔΗΣ (Καθηγητής Καρδιολογίας)

ΒΑΙΑ ΛΑΜΠΑΔΙΑΡΗ (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας)

ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΡΙΣΗΣ (Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας)

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΡΑΠΤΗΣ (Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας)

ΚΙΜΩΝΑΣ ΣΤΑΜΑΤΕΛΟΠΟΥΛΟΣ (Αναπληρωτής Καθηγητής Θεραπευτικής)

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΣΦΗΚΑΚΗΣ ΠΕΤΡΟΣ, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

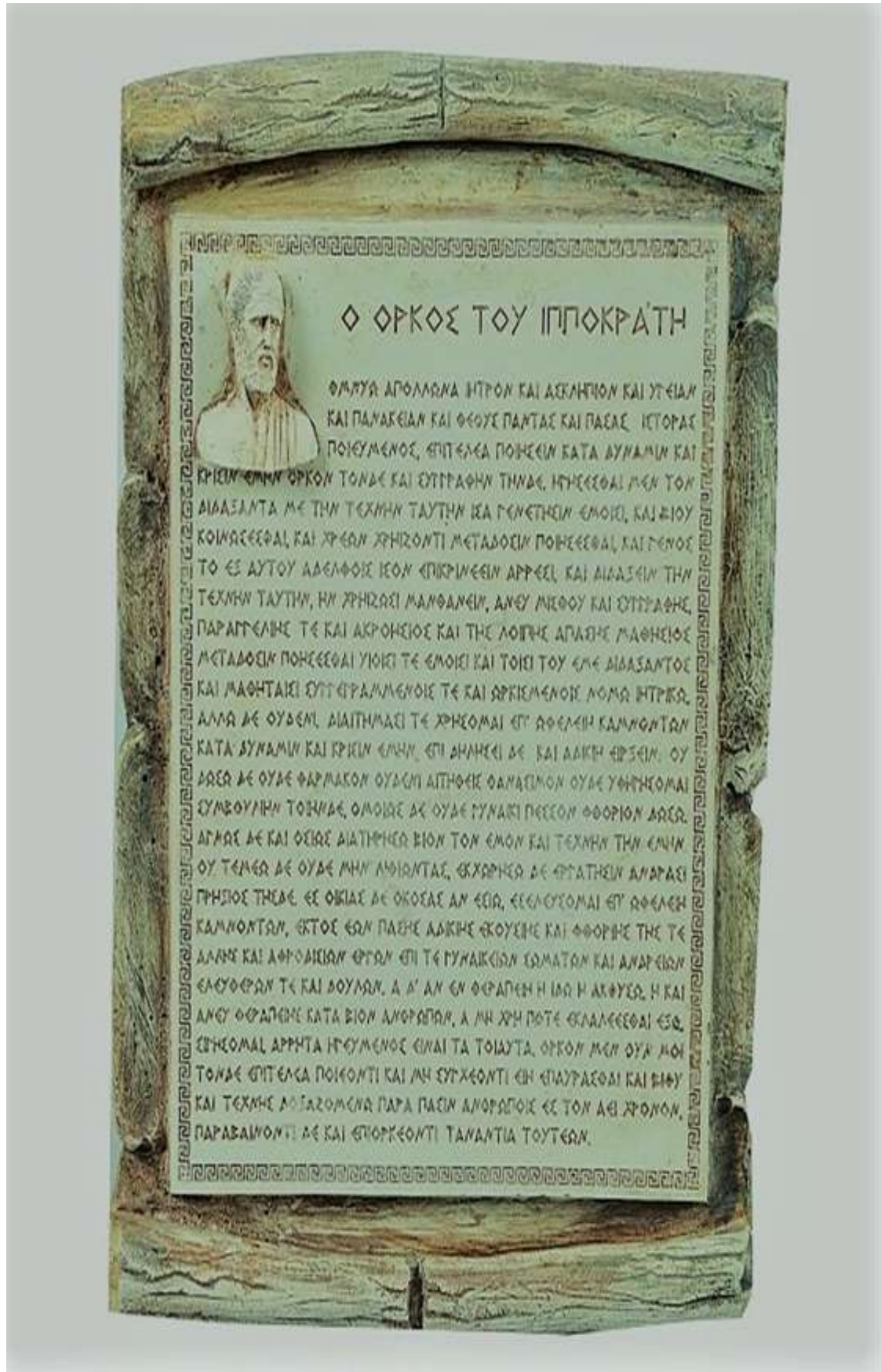
μου

Αφιερώνεται στους γονείς και την οικογένειά

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2).

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ (μετάφραση)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ-ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πριν από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας διατριβής αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά ορισμένους ανθρώπους, που συνεργάστηκα μαζί τους και έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην πραγματοποίηση της .

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Ιωάννη Λεκάκη, για την πολύτιμη βοήθεια, παρότρυνση και ανάθεση του θέματος της διατριβής μου. Με τη συνεχή επιστημονική και ηθική συμπαράστασή του, η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε και ολοκληρώθηκε με επιτυχία και ως οφείλω, του απευθύνω από καρδιάς ένα μεγάλο ευχαριστώ.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους Καθηγητές και Διευθυντές της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κ. Μαρία Αναστασίου - Νανά και κ. Ευστάθιο Ηλιοδρομίτη, τον Καθηγητή κ. Ιωάννη Παρασκευαΐδη καθώς και τους Αναπληρωτές Καθηγητές κ. Ιωάννη Παρίση, κ. Βάια Λαμπαδιάρη, κ. Αθανάσιο Ράπτη και κ. Κίμων Σταματελόπουλο για τη συμβολή τους και τη στήριξη αυτού του πρωτοκόλλου.

Ιδιαίτερα αναγκαία και τους ευχαριστώ, κρίνεται η αναφορά στους ερευνητές ιατρούς της ομάδας κ. Κ. Κουρέα, κ. Γ. Παυλίδη που με την αδιάκοπη εργασία και συμβολή τους ολοκληρώθηκε η παρούσα έρευνα.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή, αποτελεί μια προσπάθεια μελέτης και συσχέτισης των φαρμακευτικών σκευασμάτων διακοπής καπνίσματος στη βελτίωση της αγγειακής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε < καπνιστές-ασθενείς >.

Η μελέτη διενεργήθηκε και διεκπεραιώθηκε αποκλειστικά στα τμήματα της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» και κυρίως στο Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος και στο Εργαστήριο Προληπτικής Καρδιολογίας (Αγγειολογικού ελέγχου) υπό τη συνεχή επίβλεψη και καθοδήγηση του Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας Ι. Οικονομίδη.

Πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που επισκέφθηκαν το εξωτερικό ιατρείο διακοπής καπνίσματος και το εργαστήριο αγγειολογικού ελέγχου της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής του Νοσοκομείου "Αττικόν" από το 2013-2017.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την παρούσα διατριβή, δείχνουν την ιδιαίτερη και μείζονα σημασία της μακρυχρόνιας και εμμοτικής προσπάθειας που γίνεται για να στηρίξει και να παροτρύνει μεγάλο αριθμό ασθενών στη διακοπή καπνίσματος και να τους τονίσει τα ωφέλη που απορρέουν από μία τέτοια παρέμβαση. Η διακοπή καπνίσματος με τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων συμβάλλει στην ελάττωση των παθολογικών ανακλώμενων κυμάτων.

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόιμη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Η ελάττωση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα από το κάπνισμα οδηγεί στη ρήξη της ισορροπίας του αγγειακού τοιχώματος, με αποτέλεσμα οι αγγειακές περιοχές αυτές να είναι περισσότερο επιρρεπείς σε προφλεγμονώδεις και αθηροσκληρωτικές βλάβες. Πολλοί ερευνητές αφιερώνουν ατελείωτες ώρες εργασίας για να κατανοήσουν και να μελετήσουν τη φυσιοπαθολογική οδό της αθηρογένεσης, Η βλάβη του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα αποτελεί αντικείμενο μελέτης όπου εργαστηριακοί και κλινικοί επιστήμονες πρέπει

να ενωθούν, να επικεντρωθούν και να παρέμβουν με προληπτικά, υποστηρικτικά αλλά και θεραπευτικά μέσα κατά του καπνίσματος που αποτελεί πρώτιστο παράγοντα αθηρωματικής νόσου και κατ' επέκταση οδηγεί στην εκδήλωση καρδιαγγειακών παθήσεων.

Μαρίνου Μαργαρίτα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΕΛ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.		ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
10			
2.	ΑΓΓΕΙΑΚΗ-ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ	ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	
12			
2.1	ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ ΑΓΓΕΙΩΝ		14
2.2	ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ		15
3.	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ		
3.1	ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΑΝΘΡΑΚΑ		17
3.2	ΝΙΚΟΤΙΝΗ		18
3.3	ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ		20
4.	ΠΑΘΗΤΙΚΟ	ΚΑΠΝΙΣΜΑ	
23			
5.	ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ		24
5.1	ΟΙ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ		24
5.2	ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ		30
5.3	ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ		30
5.4	ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ		32
5.4.1	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΝΙΚΟΤΙΝΗ		32
5.4.2	ΒΑΡΕΝΥΚΛΙΝΗ		35
6.	ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ		36

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	41
2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	42
2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	42
2.2 ΑΟΡΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ - ΑΚΕΡΑΙΟΤΗΤΑ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ-ΠΡΟΦΙΛ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ - ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ	43
2.3 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ	44
2.4 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ	45
2.5 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	46
2.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	47
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	49
3.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	49
3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ CO	50
3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	50
3.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ CO ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	51
3.5 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	51
3.6 ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ 12 ΜΗΝΩΝ	52
4. ΕΡΜΗΝΕΙΑ	53
4.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	57
4.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	57
5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	59

6. ABSTRACT	61
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	63
8. ΠΙΝΑΚΕΣ- ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ	77

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάπνισμα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου (από αυτές που υπάρχει δυνατότητα πρόληψης) και αναμφισβήτητα η διακοπή του καπνίσματος είναι η σημαντικότερη παρέμβαση για αποτροπή της νοσηρότητας και της θνησιμότητας^{1,2} στον δυτικό κόσμο. Παγκοσμίως, ο αριθμός των καπνιστών συνεχίζει να αυξάνεται και υπολογίζεται ότι θα φτάσει το 1,7 δισεκατομμύριο μέχρι το 2025^{1,2}. Περίπου το 50 % των μακρόχρονων καπνιστών θα υποστούν στη ζωή τους νόσο σχετιζόμενη με το κάπνισμα^{1,2}. Μεταξύ των καπνιστών με στεφανιαία νόσο η διακοπή καπνίσματος σχετίζεται με 36 % μείωση της ολικής θνησιμότητας κάτι το οποίο δεν επιτυγχάνεται ούτε με τη χρήση τη ασπιρίνης ή των στατινών-της υπολιπιδαιμικής αγωγής³. Δυστυχώς βέβαια ενώ ένα οξύ στεφανιαίο συμβάν οδηγεί αρχικά στην διακοπή του καπνίσματος οι περισσότεροι ασθενείς ξαναρχίζουν να καπνίζουν αποδεικνύοντας πάλι πως το κάπνισμα είναι και ο κυριότερος λόγος υποτροπής οξέος στεφανιαίου συμβάντος^{4,5}. Το 2000, οι καρδιαγγειακές παθήσεις ήταν άμεσα υπεύθυνες για πάνω από 4,35 εκατομμύρια θανάτους στην Ευρώπη, 1,9 εκατομμύρια από αυτούς στην Ευρωπαϊκή Ένωση, υπολογίζοντας το 43% όλων των θανάτων σε άντρες και 55% όλων των θανάτων στις γυναίκες^{4,5}. Το κάπνισμα είναι ένας από τους 6 σοβαρότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές ασθένειες². Αντιστρόφως, οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου εξαιτίας του καπνίσματος^{1,3}. Επίσης το κάπνισμα φαίνεται να είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση οξέος στεφανιαίου επεισοδίου

ακόμη και σε μικρές ηλικίες⁶. Ακόμη και το παθητικό κάπνισμα θεωρείται δεδομένο πως έχει αρνητική επίπτωση στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου⁷. Δυστυχώς οι Έλληνες είναι από τους βαρύτερους καπνιστές παγκοσμίως με 3000 τσιγάρα/ετησίως ανά καπνιστή. Η διακοπή του καπνίσματος σχεδόν ολοκληρωτικά αντιστρέφει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου, καθιστώντας το δυνητικά την πιο αποτελεσματική και σωτήρια παρέμβαση διαθέσιμη ειδικά για αυτούς που πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο. Η απότομη διακοπή μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και των θανατηφόρων γεγονότων⁶. Αυτό υποδηλώνει ότι τα οφέλη της διακοπής αρχίζουν να πραγματοποιούνται σχεδόν αμέσως αφού ο καπνιστής σταματήσει το κάπνισμα και επομένως είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε αυτούς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή πάθηση⁶. Τα οφέλη συντελούνται για όλες τις ηλικιακές ομάδες, καθώς και μεταξύ των ασθενών με προηγούμενο ΟΕΜ και εγκεφαλικό επεισόδιο και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διαδικασίες επαναγγείωσης.

Συνεπώς η διακοπή του καπνίσματος με τη χρήση φαρμάκων και συμπεριφοριστικής προσέγγισης και υποστήριξης καθίσταται ζωτικής σημασίας. Τρεις είναι οι κύριες εμποδισμένες φαρμακευτικές αγωγές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε συνδυασμό, η μία είναι η βαρενικλίνη ένας μερικός αγωνιστής των $\alpha 4\beta 2$ νικοτινικών υποδοχέων, η δεύτερη τα νικοτινικά υποκατάστατα σε διάφορες μορφές οδών χορήγησης με κυριότερες το διαδερμικό επίθεμα και την τσίγλα και η βουπροπριόνη, γνωστό νεότερο αντικαταθλιπτικό ένας αγωνιστής των υποδοχέων σεροτονίνης-ντοπαμίνης^{8,9,10}, ωστόσο στη φαρμακευτική φάρετρα υπάρχουν ακόμη ένα αντικαταθλιπτικό η νοτριπτυλίνη και ένας $\alpha 2$ -αδρενεργικός αγωνιστής, η κλονιδίνη¹¹. Ενώ είναι γνωστή η χρήση των φαρμακευτικών ουσιών πάντα βέβαια με συμπεριφοριστική υποστήριξη στη διακοπή του καπνίσματος δεν έχει υπάρξει μέχρι

στιγμής άμεση σύγκριση των ουσιών αυτών στη δομή και τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου^{12,13,14}. Το ενδοθήλιο των αγγείων μέσω των ουσιών που εκκρίνει ουσιαστικά είναι ο καθρέφτης της υγείας ενός ατόμου διαδραματίζοντας καίριο ρόλο στην υπέρταση, στον σακχαρώδη διαβήτη, στο μεταβολικό σύνδρομο, στην στεφανιαία νόσο και στην καρδιακή ανεπάρκεια^{12,17}. Υπάρχουν δημοσιεύσεις σε πειραματικά μοντέλα ζώων με τοξική δράση της νικοτίνης στο ενδοθήλιο των αγγείων και μείωση της παραγωγής του κυριότερου αγγειοδιασταλτικού παράγοντα του μονοξειδίου του αζώτου (NO)^{18,22}.

Σκοπός της μελέτης μας είναι η σύγκριση δύο φαρμακευτικών θεραπειών των νικοτινικών υποκατάστατων και της βαρενικλίνης όχι τόσο όσον αφορά την επιτυχία στη διακοπή καπνίσματος κάτι το οποίο είναι γνωστό αλλά στις μεταβολές που επέρχονται στο ενδοθήλιο των αγγείων μετρώντας αναίμακτα ποσοτικούς δείκτες στους μήνες (0,1,2,3,6,12) που περιγράφουν την δομή του ενδοθηλίου όπως τον γλυκοκάλυκα, την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος(pulse wave velocity) και το δείκτη ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος (augmentation index) σε 188 «ασθενείς», από 27 έως 72 ετών χωρίς στεφανιαία νόσο ή άλλη αγγειακή νόσο που προσήλθαν στο διάστημα 2013-2017 στο ιατρείο διακοπής καπνίσματος της πανεπιστημιακής καρδιολογικής κλινικής του νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ και έλαβαν 94 υποκατάστατα νικοτίνης(50 %) και 94 βαρενικλίνης (50%).

2. ΑΓΓΕΙΑΚΗ –ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Μια πρόσφατη έρευνα για τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που προκαλείται από το κάπνισμα περιλάμβανε μείωση στεφανιαίας ροής αίματος και μειωμένη

μεταφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο, δυσμενείς επιπτώσεις στα επίπεδα των λιπιδίων, αρτηριακή υπέρταση και αντίσταση στην ινσουλίνη, και μειωμένη δραστηριότητα του μονοξειδίου του αζώτου στο ενδοθηλιακό σύστημα²³. Το ενδοθήλιο είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση της ακεραιότητας του αγγείου και ελέγχει τον αγγειακό τόνο και τις φλεγμονώδεις διαδικασίες. Η ενδοθηλιακή βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ικανότητα διαστολής του και να αυξήσει τη σύσπαση του αγγείου, οδηγώντας σε προθρομβωτικές και προ-φλεγμονώδεις καταστάσεις και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα¹⁵. Και στους ενεργούς και στους πρώην καπνιστές, η παραγωγή του NO στο ενδοθήλιο είναι μειωμένη²⁴. Η παραγωγή του NO ρυθμίζει την ικανότητα του ενδοθηλίου για αγγειοδιαστολή σε απάντηση στις αιμοδυναμικές αλλαγές και θεωρείται πλέον βασικής σημασίας και για την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης όπως και γενικότερα στα αίτια για τις απορρυθμίσεις καρδιακής ανεπάρκειας και το πνευμονικό οίδημα²⁴. Το ενδοθήλιο είναι σημαντικό και για τα οξέα στεφανιαία συμβάντα σε νέα άτομα αλλά και γυναίκες κυρίως μέσης ηλικίας με άτυπη συμπτωματολογία με λανθάνοντα ή μη σακχαρώδη διαβήτη, υπέρβαρες (μεταβολικό σύνδρομο) και υπέρταση με τις στεφανιογραφίες χωρίς σημαντικές βλάβες στα μεγάλα επικαρδιακά αγγεία. Το κάπνισμα τσιγάρων έχει δείξει ότι προκαλεί μορφολογική ζημιά μέσω της επαγωγής μεταλλοπρωτεϊνών και βιοχημική ζημιά στο ενδοθήλιο αγγείων. Φυσιολογικά στον έσω χιτώνα των αγγείων τα κύτταρα είναι διατεταγμένα με συνδέσμους μεταξύ τους και δεν επιτρέπουν την διείσδυση μακρομορίων όπως η LDL-c χωρίς να οξειδωθεί ή να γλυκοζυλιωθεί, διατηρώντας φυσιολογικό τόνο²⁵. Το ενδοθήλιο υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγει μονοξείδιο του αζώτου, προστακυκλίνη, βραδυκινίνη, σεροτονίνη επικρατώντας των αγγειοσυσπαστικών ουσιών αγγειοτανσίνης II, ενδοθηλίνης I, θρομβοξάνης στοιχεία που ανατρέπονται στην αθηροσκλήρωση των αγγείων, στην

υπέρταση, στο σακχαρώδη διαβήτη²⁶. Στο ενδοθήλιο οι παράγοντες αυτοί έχουν πλειοτρόπο δράση όπως πχ στην θρόμβωση, παραγωγή ελευθέρων ριζών, υπεροξειδωση, φλεγμονή με παραγωγή κυττοκινών όπως ο TNF-α όπως η ινωδολυτική δράση του NO, στην αποτροπή της οξειδωσης της LDL-c, αλλά και στη παραγωγή, μετακίνηση, συσσώρευση λείων μυικών κυττάρων από την ενδοθηλίνη και την αγγειοτασίνη^{28,30}. Ένας δείκτης που αντικατοπτρίζει την φλεγμονώδη κατάσταση στο ενδοθήλιο είναι η hs-CRP. Ακριβώς στην αποκατάσταση της ισορροπίας αυτής στοχεύουν μεταξύ των άλλων με την πλειοτρόπο δράση τους οι στατίνες, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ρενίνης αγγειοτασίνης και οι νεότεροι β-αναστολείς τρίτης γενεάς με περιφερική-αγγειοδιασταλτική δράση, όπως επίσης και η αερόβια άσκηση. Το ενδοθήλιο και συγκεκριμένα ο χιτώνας του γλυκοκάλυκα παίζουν βασικό ρόλο στην πρόιμη αθηροσκλήρωση.

2.1 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ

Ο γλυκοκάλυκας αποτελεί τον ανατομικό και λειτουργικό φραγμό του ενδοθηλίου και συμβάλλει στις ομοιοστατικές λειτουργίες του^{14-17,29-30}. Παράγεται από το ενδοθήλιο και διαχωρίζει τα έμμορφα συστατικά του αίματος από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αποτελείται από γλυκοπρωτείνες και πρωτεογλυκάνες-γλυκοζαμινογλυκάνες με τις οποίες προσδένονται πρωτείνες του αίματος και επηρεάζουν το σύστημα θρόμβωσης - ινωδόλυσης καθώς πρωτείνες της πήξης όπως οι παράγοντες IX,X και η αντιθρομβίνη III³¹. Αλλαγές στη δομή του γλυκοκάλυκα από φλεγμονώδεις ουσίες όπως ο TNF-α επηρεάζουν τη στεγανότητά του κάνοντάς τον πιο διαπερατό στα έμμορφα συστατικά του αίματος προάγοντας την φλεγμονή εκθέτοντας και εκφράζοντας διάφορες ιντεγκρίνες όπως τα μόρια προσκόλλησης

ICAM-VCAM, αυξάνοντας την πηκτικότητα, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, την σύνδεση με τον παράγοντα von-Willebrand, επάγοντας την έκφραση αυξητικών παραγόντων όπως των ινοβλαστών, τροποποιώντας τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και της σύνδεσης της LDL και κυρίως μειώνοντας την παραγωγή του κυριότερου αγγειοδιασταλτικού παράγοντα του NO³². Επηρεάζεται από την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και υπεργλυκαιμίας, την ισχαιμία των αγγείων και την αθηροσκλήρυνση όπως έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα ζώων καθώς την υπερογκαιμία και την υποαλβουμιναιμία. Οι αλλαγές του γλυκοκάλυκα είναι το πιο πρώιμο σημείο έναρξης αθηροσκλήρυνσης γεγονός που καθιστά σημαντική την αξία του ιδίως στην πρόληψη³³.

Συνοψίζοντας το ενδοθήλιο μέσω κυρίως της παραγωγής της ισχυρής αγγειοδιασταλτικής ουσίας του μονοξειδίου του αζώτου και ο γλυκοκάλυκας διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρώιμη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.

2.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ-ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΣΦΥΓΜΙΚΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ (Pulse wave velocity) – ΔΕΙΚΤΗΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΣΦΥΓΜΙΚΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ (Augmentation index)

Η εξέταση του σφυγμού αποτελούσε από την αρχαιότητα ακρογωνιαίο λίθο της σημειολογίας. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος αποτελεί έναν σχετικά νέο αναίμακτο-μη επεμβατικό δείκτη μέτρησης της αντίστασης-ελαστικότητας των κεντρικών μεγάλων αρτηριών που ξεκινούν από την καρδιά. Υψηλότερες ταχύτητες σημαίνει μικρότερη ελαστικότητα των αγγείων δηλαδή μεγαλύτερη αντίσταση (νόμος Ohm) κάτι που συμβαίνει στις μεγαλύτερες ηλικίες με το φαινόμενο της

αρτηριοσκλήρυνσης και της συστολικής υπέρτασης. Αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη μέτρησης της αρτηριακής πίεσης διότι μετρά την κεντρική πίεση της αορτής και των μεγάλων αρτηριών που "βλέπει" η καρδιά κατά τη συστολή της, στο γεγονός αυτό έχουν στηριχτεί και πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές αντιυπερτασικών φαρμάκων για να αναδείξουν την υπεροχή των φαρμάκων του άξονα ρενίνης -αγγειοτανσίνης και των διυδροπυρινικών αναστολέων ασβεστίου και την κατωτερότητα στην ανυπερτασική τους δράση των παλαιών ωστόσο β-αναστολέων (ατενολόλη)¹². Για το λόγο αυτό θεωρείται έως και 50 % αναξιόπιστη η μέτρηση της περιφερικής βραχιόνιας πίεσης στα νέα άτομα καθώς παρατηρείται ψευδώς υψηλότερη σε σχέση με την κεντρική πίεση κάτι που τείνει να εξισωθεί στις μεγαλύτερες ηλικίες³³. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος σχετίζεται με την υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας που παρατηρείται στην υπέρταση λόγω του αυξημένου μεταφορτίου και αποτελεί έναν απλό ακριβή, φθηνό, αναπαραγωγίμο δείκτη υποκλινικής αθηρωματικής νόσου που έχει ενταχθεί και επισήμως στις κατευθυντήριες οδηγίες υπέρτασης³⁴.

Ακριβώς λόγω της αυξημένης ταχύτητας του σφυγμικού κύματος παρατηρείται γρήγορη επιστροφή του σφυγμικού κύματος λόγω της ανάκλασης στο μυοκάρδιο ήδη κατά τη διάρκεια συστολής αυξάνοντας έτσι το μεταφόρτιο στο μυοκάρδιο άρα την κατανάλωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο οδηγώντας σε υπερτροφικά τοιχώματα και σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο αρχικά κλάσμα εξώθησης (φαινοτυπικά) ενώ αντίθετα πέφτει η πίεση στη διαστολή με αποτέλεσμα την υποάρδευση των στεφανιαίων αγγείων (augmentation index=augmentation pressure/pulse pressure)³⁵. Συνεπώς αυξημένος δείκτης ενίσχυσης σφυγμικού κύματος σημαίνει παραπάνω φορτίο και έργο στην καρδιά. Παρότι η αντίσταση των μεγάλων ελαστικών αγγείων δύσκολα επηρεάζεται στα μικρά αγγεία και τα αρτηριόλια τα φαινόμενα είναι πιο

δυναμικά και εξαρτώνται σε μεγαλύτερο βαθμό από τον μυϊκό τόνο και το μέγεθος των αγγείων. Εξαρτάται βέβαια η μέτρηση από την καρδιακή συχνότητα (αυτόματη διόρθωση), την ηλικία, το κάπνισμα, την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, την ρευματοειδή αρθρίτιδα, την παχυσαρκία και την φαρμακευτική αγωγή ιδίως με φάρμακα που αλλάζουν το μεταφόρτιο όπως οι διυδροπυριδινικοί αναστολείς ασβεστίου, τα νιτρώδη, τα φάρμακα του άξονα ρενίνης- αγγειοτασίνης και οι νεότεροι β-αναστολείς με αντιυπερτασική περιφερική δράση, την κατανάλωση αλκοόλ και την αερόβια άσκηση^{33,35}.

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

3.1 ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ

Άλλο ένα συστατικό του καπνού του τσιγάρου που ενοχοποιείται για την παθογένεια καρδιαγγειακών παθήσεων είναι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO). Δεσμεύεται ταχύτατα με την αιμοσφαιρίνη μειώνοντας την ποσότητα του οξυγόνου που μεταφέρεται και κυρίως εμποδίζει την απελευθέρωση του οξυγόνου που δεν έχει δεσμευτεί με το μονοξείδιο του άνθρακα. Τα επίπεδα καρβοξυαιμοσφαιρίνης στους καπνιστές κατά μέσο όρο είναι 5%, αλλά μπορεί να είναι έως 10%, συγκρινόμενο με επίπεδα μόνο 0,5-2% στους μη-καπνιστές. Η σχετική υποξαιμία οδηγεί σε μία αντισταθμιστική αύξηση στη μάζα των ερυθρών κυττάρων και στο ιξώδες του αίματος δηλαδή στην ανάπτυξη μιας υπερπηκτικής κατάστασης που οδηγεί στη θρόμβωση³⁶. Επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι το κάπνισμα τσιγάρου αυξάνει τον κίνδυνο ενός οξέος εμφράγματος και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, που

οφείλονται στη θρόμβωση, περισσότερο απ' ότι αυξάνει τον κίνδυνο της στηθάγχης, η οποία προκαλείται πρωταρχικά από αιμοδυναμικούς παράγοντες³⁶. Το κάπνισμα τσιγάρου συνεισφέρει στη θρόμβωση προωθώντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και συνάθροιση τους και έτσι θέτει σε λειτουργία προ-θροβωτικές αλλαγές στους παράγοντες πήξης³⁷. Τα επίπεδα του κυκλοφορούμενου ινωδογόνου είναι αυξημένα στους καπνιστές^{38,39}. Οι αυξήσεις στα επίπεδα του ινωδογόνου είναι ανάλογα με την αυξημένη μάζα των ερυθρών κυττάρων από τη μακροχρόνια έκθεση στο CO, αυξάνοντας το ιξώδες του αίματος και ενισχύοντας την ενεργοποίηση πλακιδίων, το οποίο, με τη σειρά του, προωθεί την αθηρογένεση^{39,40}. Το ινωδογόνο μπορεί επίσης να συντελέσει στην αθηροσκλήρωση μέσω μιας άμεσης επίδρασης στα αιμοπετάλια⁴⁰.

3.2 ΝΙΚΟΤΙΝΗ

Η νικοτίνη είναι μία συμπαθητικομιμητική χημική ουσία που προάγει την απελευθέρωση των κατεχολαμινών και άλλων νευροδιαβιβαστών που δρουν κεντρικά και περιφερικά. Έτσι η νικοτίνη αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση ενώ ταυτόχρονα επιφέρει και μεταβολικές επιπτώσεις προάγοντας την λιπόλυση³⁹. Η λιπόλυση αυξάνει τα επίπεδα των λιπαρών οξέων και οδηγεί σε μεγαλύτερες απαιτήσεις οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Η εισπνεόμενη νικοτίνη διανέμεται άμεσα στο μυοκάρδιο ενώ η ταχύτητα απορρόφησης και το peak των συγκεντρώσεων είναι καταλυτικά για τις καρδιαγγειακές επιπτώσεις. Σε άτομα χωρίς γνωστή αθηρωματική νόσο οι επιπτώσεις μάλλον δεν είναι τόσο καταστροφικές αν και αυτό πλέον βάσιμα αμφισβητείται με την αυξημένη επίπτωση πλέον οξέων στεφανιαίων συμβάντων σε

νέα άτομα ηλικίας μικρότερης των 35 ετών ή ακόμη και των 30 ετών χωρίς ρήξη εμφανή αθηρωματικής πλάκας με στεφανιογραφίες που αναδεικνύουν στεφανιαία αγγεία χωρίς εμφανείς βλάβες^{40,41}.

Υπάρχει μια σαφής αύξηση των οξέων στεφανιαίων συμβάντων μη αθηρωματικής αιτιολογίας σε νέα άτομα με μηχανισμούς όπως της θρόμβωσης και του αγγειόσπασμου αναδεικνύοντας συνέχεια την αξία της ακεραιότητας του ενδοθηλίου και της σωστής ισορροπίας των αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών που παράγονται ανάγοντας κατ'ουσίαν το ενδοθήλιο τρόπον τινά σε μια μορφή ενδοκρινούς-παρακρινούς αδένου με σημαντική επίδραση στην παρουσία της υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη και εν γένει του μεταβολικού συνδρόμου ιδίως στα άτομα με κεντρική παχυσαρκία⁴³. Σίγουρα σε άτομα με γνωστή στεφανιαία νόσο η νικοτίνη ενεργοποιώντας το συμπαθητικό σύστημα οδηγεί σε μεγαλύτερη μυοκαρδιακή απαίτηση οξυγόνου χωρίς αντίστοιχη αύξηση στη ροή του αίματος αυξάνοντας την αγγειοσύσπαση των αγγείων. Με τον τρόπο αυτό πυροδοτείται ισχαιμία με το μηχανισμό του σπασμού των αγγείων. Είναι όμως οι επιδράσεις της νικοτίνης κυρίαρχες στην ενδοθηλιακή βλάβη και στην πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης των αγγείων; Στην πραγματικότητα τα κλινικά στοιχεία δεν υποστηρίζουν έναν πραγματικά κυρίαρχο ρόλο της νικοτίνης στις καρδιαγγειακές παθήσεις^{44,49}.

Έρευνες σε χρήστες μη εισπνεόμενου καπνού κατέδειξαν πως απορροφούν την ίδια ποσότητα νικοτίνης όπως οι καπνιστές τσιγάρων, αλλά δεν είναι εκτεθειμένοι στα προϊόντα καύσης του καπνού. Η νικοτίνη που απορροφάται από τον καπνό του τσιγάρου είναι ταχύτερα απορροφούμενη και ταχύτερα πετυχαίνει την μέγιστη των συγκεντρώσεων στις αρτηρίες συγκρινόμενη με τη νικοτίνη που απορροφάται αργά από τους χρήστες μη εισπνεόμενου καπνού, δίνοντας μια ισοδύναμη καθημερινή

έκθεση. Παρόλα αυτά, στους χρήστες μη εισπνεόμενου καπνού οι συμπαθητικομιμητικές ενέργειες είναι ίδιες με αυτές που παράγονται στους καπνιστές^{44,49}. Η καίρια διαφορά έγκειται στα υπόλοιπα συστατικά του τσιγάρου που είναι υπεύθυνα για όλη την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη φλεγμονώδη, προθρομβωτική κατάσταση, την χημειοταξία, παραγωγή των κυττοκινών και των ελευθέρων ριζών και την κινητοποίηση αιμοπεταλίων και μακροφάγων.

Συνεπώς η νικοτίνη μάλλον δεν είναι πρώτιστης σημασίας στην αθηροσκλήρωση αλλά μάλλον οι καταστροφικές συνέπειές της οφείλονται περισσότερο - καθ' ύπεροχόν στην εξάρτηση και στην έμμεση έκθεση των καπνιστών σε ακόμη πιο επικίνδυνα συστατικά κάτι στο οποίο βασίζεται εξάλλου και η χορήγηση υποκαταστάτων νικοτίνης στα προγράμματα διακοπής καπνίσματος^{46,51}. Ωστόσο υπάρχουν δημοσιεύσεις πειραμάτων σε μοντέλα με ζώα με απευθείας έγχυση νικοτίνης στα εγκεφαλικά αγγεία στα οποία αποδεικνύεται η αύξηση του οξειδωτικού stress των αγγείων διαταρράσσοντας την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) της κυριότερης αγγειοδιασταλτικής ουσίας που διατηρεί τη φυσιολογική λειτουργικότητα του και αυξάνοντας την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίων και ενδοθηλίνης μιας ισχυρά αγγειοσυσπαστικής ουσίας^{19,21}.

3.3 ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Το οξειδωτικό στρες, η οξείδωση των λιπιδίων, πρωτεϊνών και DNA που οδηγεί στην καταστροφή των κυττάρων, είναι τώρα γνωστό ότι είναι ένας ουσιώδης παράγοντας στην αθηρογένεση⁵². Συμβαίνει όταν υπάρχει ανισορροπία στην παραγωγή οξειδωτικών ουσιών και ενδογενών προστατευτικών αντιοξειδωτικών,

όπως το νιτρικό οξύ (NO), ένας παράγοντας κλειδί στη ρύθμιση φυσιολογικού αγγειακού τόνου⁵³. Το κάπνισμα τσιγάρου δεν είναι μόνο μια πλούσια πηγή από οξειδωτικά χημικά, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου, το υπεροξεινιτρικό και το υπεροξειδίο⁴⁷ αλλά επίσης δραστηριοποιεί την παραγωγή των οξειδωτικών *in vivo*⁴⁷. Επιπλέον, τα οξειδωτικά χημικά αυξάνουν την καταστροφή των “προστατευτικών” αντιοξειδωτικών στους καπνιστές, αλλά αυτό είναι αναστρέψιμο με τη χορήγηση αντιοξειδωτικών όπως η βιταμίνη C⁴⁸. Τα αντιοξειδωτικά έχει φανεί ότι αντιστρέφουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁴⁹, και μειώνουν τη φλεγμονή⁵⁰ και άλλες επιβλαβείς αλλαγές συσχετιζόμενες με το κάπνισμα τσιγάρου^{48,49,50}. Η οξείδωση της LDL μπορεί επίσης να προάγει την αθηροσκλήρωση. Οι καπνιστές έχουν υψηλότερα επίπεδα οξειδωμένης LDL, η οποία καταλαμβάνεται προνομιακά από τα μακροφάγα, και οδηγεί στην ανάπτυξη των αφρώδη κυττάρων που απαντώνται στις αθηροσκληρωτικές βλάβες^{50,51}. Οι ουσίες που προάγουν την οξείδωση στον καπνό του τσιγάρου μειώνουν επίσης την απελευθέρωση του NO και τη βιοδιαθεσιμότητα του⁴⁷ ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{47,48}, και μειώνουν τη φλεγμονή⁴⁴ και άλλες επιβλαβείς αλλαγές συσχετιζόμενες με το κάπνισμα τσιγάρου⁴⁹⁻⁵¹. Η οξείδωση της LDL μπορεί επίσης να προάγει την αθηροσκλήρωση. Οι καπνιστές έχουν υψηλότερα επίπεδα οξειδωμένης LDL, η οποία καταλαμβάνεται προνομιακά από τα μακροφάγα, και οδηγεί στην ανάπτυξη των αφρώδη κυττάρων που απαντώνται στις αθηροσκληρωτικές βλάβες⁵²⁻⁵⁵. Οι ουσίες που προάγουν την οξείδωση στον καπνό του τσιγάρου μειώνουν επίσης την απελευθέρωση του NO και τη βιοδιαθεσιμότητα του. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 4.000 χημικές ουσίες, μερικές από τις οποίες έχουν χαρακτηριστεί για τις ερεθιστικές ιδιότητές τους και περίπου 60 είναι γνωστές ή πιθανώς καρκινογόνες ουσίες. Ο καπνός του τσιγάρου περιλαμβάνει : Ακετόνη, Αμμωνία, Αρσενικό, Βουτάνιο, Κάδμιο, Μονοξειδίο του

άνθρακα, DDT, Υδροκυάνιο, Μεθανόλη, Ναφθαλίνη, Τολουόλη, Χλωριούχο Βινύλιο. Σε γενικές γραμμές, οι καρδιαγγειακοί κίνδυνοι αυξάνονται με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται κάθε μέρα^{56,58}, αλλά η σχέση δεν είναι γραμμική. Καταρχήν, το μέτρο της έκθεσης που χρησιμοποιείται ευρέως σε μελέτες-τσιγάρα ανά ημέρα-είναι αμφίβολης εγκυρότητας. Οι καπνιστές μπορεί να καπνίζουν λιγότερα τσιγάρα ακόμα, προκειμένου να διατηρηθεί το επίπεδο της νικοτίνης του πλάσματος, μπορεί να εισπνέουν πιο βαθιά, με αυτόν τον τρόπο αυξάνουν την έκθεσή τους σε επιβλαβείς τοξίνες του καπνού του τσιγάρου. Δεύτερον, ο τύπος του προϊόντος του καπνού μπορεί να διαστρεβλώσει την έκθεση. Για παράδειγμα, «χαμηλής περιεκτικότητας σε πίσσα» και «χαμηλής νικοτίνης» τσιγάρα καπνίζονται διαφορετικά από τα κανονικά τσιγάρα⁵⁹ και, ενώ ο καπνός του πούρου περιέχει τις ίδιες τοξίνες που βρέθηκαν στον καπνό των τσιγάρων, οι καπνιστές πούρων τείνουν να μην εισπνέουν⁶⁰. Τρίτον, η συσχέτιση του καπνίσματος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι μη γραμμική. Το κάπνισμα σε πολύ χαμηλά επίπεδα έκθεσης (τόσο χαμηλά όσο 1-4 τσιγάρα ημερησίως) προσδίδει σχεδόν τριπλάσιο υψηλότερο κίνδυνο⁶¹ θανάτου από στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με την αποχή από το από το κάπνισμα. Από πέντε ή περισσότερα τσιγάρα ημερησίως η βαθμίδα της καμπύλης έκθεση-κίνδυνος είναι λιγότερο απότομη⁶². Όπως σημειώνεται, υπάρχει μια τριπλή αύξηση στις πιθανότητες να έχει κάποιος ένα μη - θανατηφόρο ΟΕΜ σε καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, καθώς και αυξημένο κίνδυνο ξαφνικού καρδιακού θανάτου.

4 ΠΑΘΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Σε μια περιεκτική μετά-ανάλυση 10 μελετών ομάδας και οκτώ μελέτες ασθενών-μαρτύρων που περιλαμβάνουν περίπου μισό εκατομμύριο συμμετέχοντες, ο He και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα συνδεόταν με 25% αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο και τα επακόλουθα της⁶³. Το παθητικό κάπνισμα επίσης συμβάλλει στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και συνδέεται με αυξημένο μέγεθος εμφράκτου σε καπνιστές που βίωσαν ένα έμφραγμα μυοκαρδίου⁶⁴. Κατά την αξιολόγηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη σύνδεση του παθητικού καπνίσματος με καρδιαγγειακές παθήσεις, ο Law και οι συνάδελφοι του διαπίστωσαν ότι οι μη καπνιστές που εκτίθενται στον καπνό από κάπνισμα συζύγων είχαν κατά μέσο όρο ένα 30% επιπλέον κίνδυνο θανάτου από ισχαιμική καρδιακή νόσο και ενός μη-θανατηφόρου OEM⁶⁵. Το παθητικό κάπνισμα έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας για εγκεφαλικό επεισόδιο σε αρσενικά και θηλυκά σε διάφορες καλά-οργανωμένες επιδημιολογικές μελέτες⁶⁶⁻⁶⁷ αλλά η συσχέτιση με τη διάρκεια και την ποσότητα της έκθεσης είναι ασαφής μέχρι σήμερα⁶⁷. Το παθητικό κάπνισμα προέρχεται σε μεγάλο βαθμό από το ρεύμα καπνού άλλων τσιγάρων και είναι ποιοτικά διαφορετικό από το καπνό που εισπνέεται από τους καπνιστές μέσω των δικών τους τσιγάρων. Το πλευρικό ρεύμα του καπνού είναι πολύ πιο τοξικό, με συγκεντρώσεις γνωστών τοξινών όπως τα οξειδωτικά αέρια που είναι υψηλότερα από αρκετά πολλαπλάσια του καπνού που εισπνέει ο ίδιος ο καπνιστής. Έτσι, οι μηχανισμοί δράσης είναι ίδιοι με αυτούς της έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα όπως εκείνοι στο ενεργητικό κάπνισμα, αλλά τα αποτελέσματα μεγεθύνονται εντελώς δυσανάλογα σε σχέση με την έκθεση: ο επιπλέον κίνδυνος από το παθητικό κάπνισμα, έστω και αν η έκθεση είναι λιγότερο από 1%, είναι όσο το 1/3 του κινδύνου ενός καπνιστή που καπνίζει 20 τσιγάρα την ημέρα⁶⁷.

5.ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

5.1.ΟΙ ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η διακοπή καπνίσματος έχει πολυάριθμα σημαντικά και άμεσα οφέλη στην υγεία ανεξαρτήτως φύλου ή παρουσίας ασθένειας σχετική με το κάπνισμα κατά την διάρκεια της διακοπής⁶⁸. Ίσως το πιο σημαντικό είναι μια οξεία μείωση της θνησιμότητας καθώς, κατά μέσο όρο, οι καπνιστές πεθαίνουν 13 έως 14 έτη νωρίτερα από τους μη καπνιστές⁶⁹. Μετά τη διακοπή, ο κίνδυνος θανάτου μειώνεται σταθερά. Όλες οι αιτίες θνησιμότητας προσεγγίζουν αυτές των ανθρώπων που δεν κάπνισαν καθόλου 10-15 έτη μετά τη διακοπή καπνίσματος⁶⁹. Η αύξηση βάρους μετά τη διακοπή παραμένει ένα σημαντικό εμπόδιο για πολλές προσπάθειες διακοπής και μπορεί να εμφανιστεί σαν άρνηση, εν μέρει, παρά τα πλεονεκτήματα που θα έχει η υγεία από τη διακοπή⁶⁹. Αυτοί που σταμάτησαν επιτυχώς το κάπνισμα κατά μέσο όρο παίρνουν γρήγορα 5 κιλά μέχρι το τέλος του πρώτου χρόνου και επιπρόσθετα 3 κιλά στα 4 επόμενα έτη^{69,71}. Οι διαθέσιμες φαρμακοθεραπείες διακοπής καπνίσματος μπορούν να καθυστερήσουν την αύξηση βάρους αλλά έχουν αποτύχει να αποδείξουν την πρόληψη αύξησης βάρους ένα χρόνο μετά τη διακοπή. Αν και ορισμένες εξατομικευμένες συμπεριφορικές παρεμβάσεις και παρεμβάσεις άσκησης έχουν καταδείξει τη μακροπρόθεσμη πρόληψη αύξησης βάρους, υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία αυτή τη στιγμή για να συστήσουν συγκεκριμένες πρακτικές. Εντούτοις, τα

πλεονεκτήματα της υγείας από τη διακοπή καπνίσματος ξεπερνούν κατά πολύ τους κινδύνους από την αύξηση βάρους που εμφανίζεται μετά από μια επιτυχημένη διακοπή⁶⁹. Η διακοπή του καπνίσματος σχεδόν ολοκληρωτικά αντιστρέφει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου από το κάπνισμα, καθιστώντας το δυνητικά την πιο αποτελεσματική και σωτήρια παρέμβαση διαθέσιμη για αυτούς που διατρέχουν κίνδυνο και με υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο⁷². Η απότομη διακοπή μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων γεγονότων. Η καμπύλη εξομαλύνεται μέσα σε 4 χρόνια μετά τη διακοπή, αλλά ο σχετικός κίνδυνος παραμένει πάνω από 1,0. Αυτό υποδηλώνει ότι τα οφέλη της διακοπής αρχίζουν να πραγματοποιούνται σχεδόν αμέσως αφού ο καπνιστής σταματήσει το κάπνισμα, όπως ήταν αναμενόμενο από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που λαμβάνουν μέρος. Για παράδειγμα, μέσα σε μόλις 2 εβδομάδες διακοπής από πρώην μακροχρόνιους καπνιστές, μειώνονται και η συγκέντρωση του ινωδογόνου και το ποσοστό της σύνθεσης του ινωδογόνου⁷³. Υπάρχει μειωμένος όγκος αιμοπεταλίων⁷⁴ και μειωμένη συγκέντρωση αιμοπεταλίων⁷⁵. Εμφανίζεται μια σημαντική μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων⁷⁶, και ένα πιο ευνοϊκό προφίλ λιπιδίων ξεκινάει να αναπτύσσεται, με αύξηση της HDL, αύξηση της αναλογίας HDL/LDL, και μείωση της LDL^{76,77}. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι επίσης αλλάζουν σε μια ευνοϊκή κατεύθυνση: σημαντικές μειώσεις συμβαίνουν στη ΜΑΠ (μέση αρτηριακή πίεση), την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή συμμόρφωση⁷⁸.

Η διακοπή του καπνίσματος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε αυτούς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή πάθηση. Τα οφέλη συντελούνται για όλες τις ηλικιακές ομάδες, καθώς και μεταξύ των ασθενών με προηγούμενο OEM και εγκεφαλικό επεισόδιο και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διαδικασίες επαναγγείωσης: μια πρόσφατη συστηματική αναθεώρηση παρείχε ισχυρές ενδείξεις

ότι διακόπτοντας το κάπνισμα μετά από OEM ή καρδιοχειρουργική επέμβαση μπορεί να μειώσει το κίνδυνο θανάτου ενός ατόμου κατά τουλάχιστον ένα τρίτο⁷⁹. Οι θετικές επιδράσεις της διακοπής του καπνίσματος μετά από σοβαρή καρδιοπάθεια μπορεί να είναι τόσο μεγάλες ή σπουδαιότερες από άλλες πιθανές παρεμβάσεις και οι μειώσεις των κινδύνων είναι σταθερές, ανεξαρτήτως διαφορών μεταξύ των μελετών σε δείκτες καρδιακών γεγονότων – ηλικία, φύλο, χώρα και χρονική διάρκεια⁸⁰. Επίσης, ο κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου πέφτει γρήγορα, μέσα σε λίγες ώρες. Ο κίνδυνος για OEM μειώνεται σημαντικά μέσα σε λίγα χρόνια διακοπής⁸¹. Η διακοπή επίσης μειώνει τον θάνατο από αρρυθμία για τους ασθενείς με μετά-εμφραγματική αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής καρδιακής ανακοπής⁸¹. Άλλα αγγειακά υπόβαθρα επίσης ωφελούνται.

Όπως επισημάνθηκε προηγουμένως, ο σχετικός κίνδυνος των καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι πολύ μεγαλύτερος σε νεότερους σε αντιπαράθεση με παλαιότερους καπνιστές, κυρίως γιατί τα καρδιαγγειακά επεισόδια είναι σπάνια σε νέους μη καπνιστές⁸¹. Αν και οι σχετικοί κίνδυνοι μειώνονται σημαντικά με την ηλικία, η απόλυτη υπερβολή της θνησιμότητας που οφείλεται στο κάπνισμα αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό για τους κλινικούς ιατρούς να προωθήσουν τη διακοπή του καπνίσματος, ακόμη και σε ηλικιωμένους καπνιστές. Ενώ η διακοπή καπνίσματος είναι μια σημαντική στρατηγική πρόληψης της νόσου στους καπνιστές χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η διακοπή καπνίσματος σε ασθενείς με γνωστή νόσο θα έπρεπε να έχει την υψηλότερη προτεραιότητα. Η οριστική διακοπή του καπνίσματος προσφέρει την μοναδική καλύτερη ευκαιρία για βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας. Η απλή μείωση μπορεί να μην είναι αρκετή για την προστασία από οξεία καρδιαγγειακά επεισόδια⁸². Η διακοπή είναι επίσης πιο αποδοτική από οποιοδήποτε άλλο προληπτικό καρδιολογικό

μέτρο. Για παράδειγμα, από εκτίμηση του κόστους για την τυπική θεραπευτική αγωγή της θεραπείας αντικατάστασης νικοτίνης, με την παροχή τσίγλας ή αυτοκόλλητου, και της σύντομης ιατρικής συμβουλευτικής και βρήκε ότι εξοικονομούνται 2,000– 6,000\$ ανά έτος ζωής σε σύγκριση με καμία θεραπεία⁸³. Ενώ για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής υπέρτασης εξοικονομούνται 9,000– 26,000\$ ανά έτος ζωής, και 50,000–196,000\$ για τη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας⁸⁴.

Δυστυχώς η διακοπή του καπνίσματος δεν είναι μέρος της πρακτικής ρουτίνας για πολλούς γιατρούς. Το κάπνισμα μπορεί να θεωρηθεί απλώς ως μια «κακή συνήθεια» ή «επιλογή τρόπου ζωής» και όχι ως μια διαταραχή της εξάρτησης που απαιτεί θεραπεία κάτι το οποίο φάνηκε και στη μελέτη μας. Οι κλινικοί γιατροί μπορεί να στερούνται αυτοπεποίθησης ακόμα και στο να ρωτήσουν εάν καπνίζουν οι ασθενείς, αφήνοντας χωρίς θεραπεία τους καπνιστές, επειδή δεν έχουν εκπαιδευτεί για αυτό, ή μπορεί να ισχυρίζονται ότι δεν έχουν τον απαιτούμενο χρόνο. Χωρίς αμφιβολία, η παροχή θεραπείας διακοπής του καπνίσματος δεν είναι εύκολη. Η εξάρτηση απ' τον καπνό είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα κατάσταση και συνήθως απαιτεί επαναλαμβανόμενες παρεμβάσεις, συμπεριλαμβάνοντας συγχρόνως φαρμακοθεραπεία και παροχή συμβουλών, πριν επιτευχθεί η επιτυχής μακροχρόνια αποχή από το κάπνισμα. Πολλοί ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις είναι υψηλά νικοτινικά εξαρτώμενοι, όπως αποδεικνύεται από τα χαμηλά ποσοστά διακοπής που παρατηρούνται στις περισσότερες μελέτες διακοπής του καπνίσματος σε τέτοιους ασθενείς, ακόμα και μετά από μείζων καρδιαγγειακές παρεμβάσεις⁸⁵. Ωστόσο, καρδιαγγειακοί ασθενείς που προσδιορίζονται ως καπνιστές θα έπρεπε να τους προσφέρονται οι πιο εντατικές παρεμβάσεις διακοπής καπνίσματος εφικτές σε κάθε επίσκεψη ή εισαγωγή σε νοσοκομείο, συμπεριλαμβανομένης της παροχής συμβουλών και της φαρμακοθεραπείας. Οι καπνιστές που συνεχίζουν να καπνίζουν

μετά από διαδερμική στεφανιαία επαναγγείωση ή χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα έχουν υψηλότερη πιθανότητα επανεμφράγματος μετά το OEM και αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενης ισχαιμίας⁸⁶. Σε αυτή την ομάδα, η παρατεταμένη αντιπηκτική αγωγή και η μείωση των λιπιδίων μπορεί να είναι ακόμη πιο σημαντικές απ' ό,τι σε μη καπνιστές. Πολλές παθοφυσιολογικές αλλαγές προκαλούμενες απ' το κάπνισμα μπορούν να αντιστραφούν ή να βελτιωθούν απ' τη διακοπή του. Για παράδειγμα, μια δοκιμαστική θεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης (NRT) απέδειξε ότι οι αιματολογικές παράμετροι όπως το ινωδογόνο του πλάσματος, η αντιδρώσα τριχοειδική ροή και η διαδερμική μερική πίεση του οξυγόνου ήταν επίσης σημαντικά βελτιωμένα σε αυτούς που απείχαν από το κάπνισμα. Άλλοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου όπως ο αιματοκρίτης και η άθροιση των λευκών κυττάρων επίσης μειώθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό σ' αυτούς που απείχαν από το κάπνισμα παρά σ' αυτούς που υποτροπιάζουν. Οι χρόνιοι καπνιστές που έκοψαν το κάπνισμα με τη βοήθεια της τσίχλας της νικοτίνης έδειξαν μια σημαντική μείωση της LDL-C (5,6%) και μια μη ασήμαντη αύξηση της HDL-C (3,4%)¹²⁸. Παρομοίως, μετά από 6-7 εβδομάδες αποχής από το κάπνισμα από τα άτομα που λάμβαναν NRT ή βουπροπιόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα επίπεδα της HDL-C ήταν αυξημένα ενώ τα επίπεδα της LDL-C παρέμειναν αμετάβλητα¹²⁹. Τα πορίσματα ήταν τα ίδια αδιαφορώντας για τη φαρμακοθεραπεία, προτείνοντας ότι η δράση της διακοπής από μόνη της ήταν υπεύθυνη για τις αλλαγές.

Η μείωση του καπνίσματος μπορεί επίσης να βελτιώσει την καρδιαγγειακή υγεία και να μειώσει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου παρόλο που υπάρχει κάποια συζήτηση όπως το πόσο πρέπει να μειωθεί το κάπνισμα πριν να φανούν σημαντικές βελτιώσεις. Σε μια έρευνα, οι καπνιστές που ενδιαφερόντουσαν στη μείωση της χρήσης του τσιγάρου αλλά όχι στη διακοπή του ήταν τυχαιοποιημένοι στην θεραπεία

υποκατάστασης νικοτίνης ή σε μια λίστα αναμονής⁸⁷. Όσοι απείχαν από το κάπνισμα επιτυχώς έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις σε έναν αριθμό βιοδεικτών (π.χ. αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, άθροιση ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, λιπίδια, αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και αναπνευστικά συμπτώματα). Σε μια άλλη έρευνα παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε εγκατεστημένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνοντας το ινωδογόνο και τον λόγο HDL: LDL μετά από 8 εβδομάδες από τη μείωση του καπνίσματος, και η πλήρης διακοπή τις 8 μεταγενέστερες εβδομάδες μείωσε περαιτέρω αυτούς τους παράγοντες κινδύνου⁸⁸. Πέντε χρόνια μετά τη διακοπή, οι δείκτες φλεγμονής που συσχετίζονται με τις καρδιακές παθήσεις φάνηκε να ξαναγυρίζουν σε αυτές του μη-καπνιστή⁸⁹. Από την άποψη της δευτερογενούς πρόληψης, μια συστηματική ανασκόπηση των μελετών προοπτικής σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο έδειξε ότι η διακοπή του καπνίσματος μείωσε τον σχετικό κίνδυνο θανάτου κατά 36% και τον κίνδυνο της επανέμφραξης κατά 32% σε σύγκριση με τους καπνιστές που συνεχίζουν το κάπνισμα, με αποτελέσματα συνεπή με την ηλικία, το γένος, τον δείκτη καρδιακού επεισοδίου⁹⁰. Η διακοπή του καπνίσματος επίσης μειώνει τον κίνδυνο του θανάτου μετά από ένα εγκεφαλικό και ακολούθως της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα. Η θνησιμότητα στην καρδιαγγειακή νόσο μειώνεται περισσότερο από τη διακοπή του καπνίσματος παρά από άλλη δευτερεύουσα θεραπεία πρόληψης όπως η μείωση των φαρμάκων χοληστερίνης. Ο κίνδυνος θανάτου στους καπνιστές που διακόπτουν το κάπνισμα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν 0,54, μια αρκετά υψηλότερη προστατευτική δράση σε σχέση με την παροχή συμβατικής πρότυπης θεραπείας για το έμφραγμα μυοκαρδίου, περιλαμβάνοντας θρομβόλυση, ασπιρίνη, β-αποκλειστές, και στατίνες τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο θανάτου μεταξύ 0,75 και 0,88⁹¹.

5.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Η θεραπεία με υποκατάστατα νικοτίνης (NRT),ή βαρενουκλίνη (Champix),ή βουπροπιόνη (Zyban) αποτελούν τη φαρμακευτική φάρετρα στη διακοπή του καπνίσματος. Τα φάρμακα αυτά δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 18 ετών ούτε σε γυναίκες έγκυες ή που θηλάζουν. Όλες οι θεραπείες είναι αποτελεσματικές και έχουν χρησιμοποιηθεί και σε συνδυασμό αν και φαίνεται να υπάρχει ίσως μια ελαφρά υπεροχή στη βιβλιογραφία της βαρενουκλίνης έναντι των νικοτινικών υποκαταστάτων χωρίς όμως να είναι εμπεδωμένη γνώση. Όλες οι φαρμακευτικές θεραπείες θα πρέπει να συνοδεύονται από γνωσιακή-συμπεριφοριστική υποστήριξη και η επιλογή του συγκεκριμένου φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται με συζήτηση και από κοινού απόφαση ιατρού και ασθενή.Πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνονται υπόψιν ο βαθμός αποφασιστικότητας του ασθενή,οι πιθανές παρενέργειες και οι προηγούμενες εμπειρίες και πιθανές απόπειρες αποτυχημένης διακοπής κατά το παρελθόν.

5.3 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Οι προσπάθειες αποτροπής και διακοπής καπνίσματος πρέπει να ξεκινούν έγκαιρα πριν από την ηλικία των 18 ετών, στην οικογένεια καθότι η πλειονότητα ξεκινά το κάπνισμα από την εφηβική ^{7,99,100}. Το κάπνισμα όπως και η παχυσαρκία παιδική ή μη είναι και πρέπει να γίνει από τον κόσμο κατανοητό πως πρόκειται για παθήσεις και

μάλιστα σοβαρές όπως ο αλκοολισμός ή η εξάρτηση ουσιών⁷. Ήδη αυτό πρέπει να γίνει κτήμα από την δημόσια εκπαίδευση αλλά και οι συνέπειες του καπνού και του παθητικού καπνίσματος ευρέως γνωστές με τακτική ενημέρωση του κοινού⁹⁹⁻¹⁰¹. Οι συμπεριφοριστικές, εκπαιδευτικές παρεμβάσεις που θα παρέχουν έγκαιρα το κίνητρο στο κοινό και τις συνέπειες είναι σημαντικό όπως και η απαγόρευση σε δημόσιους χώρους κάτι που απογοητευτικά δεν εφαρμόζεται στη χώρα μας. Βέβαια το κάπνισμα και η υποτροπή επανέναρξης μετά την διακοπή φαίνεται να σχετίζεται με το κοινωνικό οικονομικό καθεστώς, το επίπεδο μόρφωσης καθώς και ψυχιατρικές παθήσεις όπως η αγχώδης διαταραχή και οι διαταραχές διάθεσης⁹⁹⁻¹⁰². Δυστυχώς ούτε η πρωτοβάθμια ούτε η δευτεροβάθμια περίθαλψη του κράτους μας δεν είναι προσανατολισμένη προς την πρωτογενή ιδίως ούτε και τη δευτερογενή μη φαρμακευτική πρόληψη για τη διακοπή καπνίσματος ή την απώλεια βάρους, τη σωστή διατροφή και την αερόβια καθημερινή άσκηση. Σπάνια οι γενικοί ιατροί, οι παθολόγοι ή οι καρδιολόγοι αφιερώνουν χρόνο στον ασθενή έστω και στον αναποφάσιστο για την διακοπή καπνίσματος, αφιερώνουν ελάχιστο ως μηδαμινό χρόνο, ούτε θυμούνται να τον παραπέμψουν στα ειδικά ιατρεία διακοπής καπνίσματος¹⁰³. Το κίνητρο είναι επίσης χρήσιμο. Το ποσοστό 3% με 5% ανά έτος διακοπής χωρίς βοήθεια βελτιώθηκε από 5.5% σε 7.5% με σύντομες συμβουλές παθολόγων^{104,105}. Γενικά, όση περισσότερη υποστήριξη παρέχεται τόσο μεγαλύτερη η επιτυχία. Παραπομπές σε επίσημη ομάδα συμβουλευτικής μπορεί να επιτύχουν ποσοστά διακοπής μέχρι 20% και είναι κατάλληλες για αυτούς που είναι πρόθυμοι να συμμετάσχουν^{104,105}. Δυστυχώς οι περισσότεροι ασθενείς θα υποτροπιάσουν [long-term]. Είναι και ένα μειονέκτημα των μελετών που δεν έχουν καταγραφές long-term⁷. Ο υποτροπές δεν πρέπει να εκλαμβάνονται ως αποτυχίες αλλά ως πρόκληση για εντονότερη συμπεριφοριστική υποστήριξη κάτι το οποίο δυστυχώς στη χώρα μας

ιδίως στην εποχή της οικονομικής κρίσης δεν πραγματοποιείται. Οι ψυχολογικές παρεμβάσεις για τη διακοπή του καπνίσματος περιλαμβάνουν προσωπική ή ομαδική συμβουλευτική. Μια έρευνα από 19 εργασίες παρατήρησης σε ασθενείς που είχαν ιστορικό στεφανιαίου συνδρόμου έδειξε ότι υπήρχαν περίπου 20% περισσότεροι που διακόπτουν το κάπνισμα ανάμεσα στους ασθενείς που συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος παρά από αυτούς που δεν συμμετείχαν στο πρόγραμμα¹⁰⁰. Υπάρχει μια ισχυρή σχέση ανάμεσα στην ένταση της παρέμβασης και την έκβαση. Σε ασθενείς που υφίστανται χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η επιθετική παρέμβαση διακοπής του καπνίσματος μετά το εξιτήριο αυξάνει τους ρυθμούς διακοπής στους 12 μήνες συγκρινόμενη με μια λιγότερο επιθετική προσέγγιση¹⁰¹. Η πιθανότητα διακοπής του καπνίσματος αυξάνεται ανάλογα με τη χρονική διάρκεια της συνεδρίας συμβουλευτικής καθώς και με τον αριθμό των συνεδριών, τον αριθμό των κλινικών γιατρών που εμπλέκονται στις παρεμβάσεις και τις μεθόδους που χρησιμοποιούν¹⁰¹.

5.4 ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα υποκατάστατα νικοτίνης σε διάφορες μορφές και δόσεις, η βουπροπιόνη, η βαρενικλίνη και ως δεύτερης γραμμής η νορτριπτυλίνη και η κλονιδίνη είναι οι φαρμακευτικές επιλογές.

5.4.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΝΙΚΟΤΙΝΗ (NRT)

Είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος τρόπος διακοπής καπνίσματος είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με υπόλοιπες αγωγές έχει σχεδιαστεί να μετριάσει τα συμπτώματα από την απόσυρση από την νικοτίνη^{9,10}. Τα ποσοστά διακοπής στην NRT σε κλινικές δοκιμές προσεγγίζουν το 17% (σειρά 12%-34%) από 6 έως 12 μήνες όταν διεξήχθησαν με συμπεριφορική θεραπεία^{9,10}. Τα ποσοστά διακοπής στην κλινική πρακτική είναι χαμηλότερα. Εάν η NRT χρησιμοποιήθηκε στην αρχική προσπάθεια διακοπής, ένας στους τρεις θα υποτροπιάσει σε 4 χρόνια⁹. Η θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στους καπνιστές με υψηλή εξάρτηση στη νικοτίνη που παροτρύνονται για διακοπή του καπνίσματος παρά στους καπνιστές που καπνίζουν 10-15 τσιγάρα την ημέρα ή λιγότερα^{9,10}. Οι έρευνες της NRT στους ασθενείς με στεφανιαία πάθηση και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους στην μείωση του καπνίσματος^{9,10}. Τα οφέλη των NRT στην πρωταρχική και δευτερεύουσα πρόληψη των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου κατανοούνται όταν η NRT χρησιμοποιούνται από κοινού με τη συμβουλευτική⁹. Υπάρχουν μερικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη χρήση των NRT, αλλά αυτοί φαίνεται να είναι λιγότερο επιτακτικοί από τον κίνδυνο των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σχετιζόμενο με το κάπνισμα, και να υπερτερεί από τα πλεονεκτήματα της διακοπής^{9,102}. Μια εργασία βρήκε ότι η NRT δεν συσχετίζονταν με τον αυξημένο κίνδυνο του εμφράγματος, του εγκεφαλικού ή του θανάτου¹⁰³. Η νικοτίνη είναι διαθέσιμη σε διάφορες μορφές, τσίγλα, ρινικό σπρέι, εισπνοές ή αυτοκόλλητο επίθεμα. Όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των τσιγάρων τόσο πιθανώς και οι δόσεις νικοτίνης που απαιτούνται. Συνήθης διάρκεια αγωγής είναι το τρίμηνο με μέγιστη διάρκεια το εξάμηνο.

Τα στοιχεία είναι υπέρ της μακροχρόνιας χρήσης NRT και μάλιστα της συνδυαστικής θεραπείας γιατί αυξάνεται η δόση και η σταθερή στάθμη στο αίμα αλλά παράλληλα ελέγχονται καλύτερα οι παρορμήσεις. Στην Αμερική μάλιστα είναι ελεύθερη η χορήγηση χωρίς συνταγογράφηση αν και έχει βρεθεί πως η συνταγογράφηση βοηθά στην συνεπή αγωγή του ασθενή, το δε κόστος είναι ίδιο με το να καπνίζει κάποιος ένα πακέτο τη ημέρα. Έχουν χρησιμοποιηθεί πάνω από δύο δεκαετίες και οι παρενέργειες⁹ είναι ήπιες και γνωστές όπως η ναυτία, η ζαλάδα και ο πονοκέφαλος. Η φαρμακοκινητική και η βιοδιαθεσιμότητα αλλάζουν από τη μορφή χορήγησης. Έτσι γρήγορες αυξήσεις στο πλάσμα έχουμε δει στα spray νικοτίνης καθώς απορροφάται άμεσα από το στοματοφάρυγγα, αν και βρογχόσπασμος μπορεί να παρουσιαστεί, με αποτέλεσμα οι ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική νόσο να τα αποφεύγουν. Ο ερεθισμός του δέρματος εμφανίζεται στους μισούς ασθενείς αλλά δεν αποτελεί πρόβλημα με την εναλλαγή της περιοχής και γίνεται καλά ανεκτό. Τα 24ωρα αυτοκόλλητα μπορεί να παρουσιάσουν έντονα όνειρα και εφιάλτες. Η νικοτίνη έχει άμεσα καρδιακά αποτελέσματα καθώς αυξάνει τους παλμούς κατά 10-15 το λεπτό για αυτό πρέπει να διακόπτονται κατά τη διάρκεια των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων⁹. Υπήρχαν αντιφατικά δεδομένα κυρίως παλαιότερα για τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο και την παρουσία νέων συμβάντων¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Για τις έγκυες μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν μελέτες και για αυτό δεν συνιστώνται. Αρκετοί καπνιστές χωρίς να το γνωρίζουν έχουν εγκατεστημένη υποκλινική σταθερή στεφανιαία νόσο, κάποιοι δε εξ αυτών μπορεί να περάσουν σε αστάθεια με αγγειόσπασμο και διέγερση του συμπαθητικού συστήματος με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όγκου παλμού και καρδιακής παροχής^{9,104,107}.

5.4.2 ΒΑΡΕΝΥΚΛΙΝΗ (Champix)

Κατά τη διάρκεια του δευτέρου παγκοσμίου πολέμου όταν δεν υπήρχε σε απόθεμα ο καπνός υπήρχαν τα φύλλα του δέντρου της βροχής (Cytisus Laburnum) που χρησιμοποιήθηκαν ως υποκατάστατο ,η οποία ουσία ήταν η βαρενικλίνη. Πρόκειται για έναν μερικό αγωνιστή των νικοτινικών υποδοχέων $\alpha 4\beta 2$ της ακετυλοχολίνης η διέγερση των οποίων διευκολύνει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης που είναι κρίσιμη για τον εθισμό και την ευχαρίστηση⁸. Ως μερικός αγωνιστής-ανταγωνιστής στη φαρμακολογία επιτυγχάνουμε τα οφέλη της μερικής ασθενούς διέγερσης των υποδοχέων αλλά και τα πλεονεκτήματα του αποκλεισμού τους ανάλογα με τη δόση βασιζόμενοι πάντα στην ισχύ σύνδεσης με τον υποδοχέα. Αυτό εκμεταλλευόμαστε και στην απεξάρτηση ουσιών με τους οπιοειδείς υποδοχείς και την μεθαδόνη ή με τα νεότερα άτυπα αντιψυχωσικά για να ελέγξουμε τα συμπτώματα εκείνα της ψύχωσης που προέχουν στο συγκεκριμένο ασθενή ή με τους β -αποκλειστές δεύτερης γενεάς με ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση όπως η σελεκτόλη. Έτσι μειώνουμε σε ικανό βαθμό και τα συμπτώματα της στέρησης και συγκρατούμε την ευχαρίστηση και την ανταμοιβή που επέρχεται από την νικοτίνη και την απελευθέρωση της ντοπαμίνης . Η συνήθης διάρκεια αγωγής είναι 12 εβδομάδες ενώ οι συχνότερες παρενέργειες είναι η ναυτία, οι διαταραχές του ύπνου, η κεφαλαλγία, η διαταραχή στη συγκέντρωση και σπανιότερα οι ψυχιατρικές διαταραχές παρότι αρχικά είχαν παρουσιαστεί σε ανησυχητικό ποσοστό δεν επιβεβαιώθηκαν ,ούτε σε μεγάλες κλινικές δοκιμές ,ούτε σε μεταanalύσεις αυτών^{108,110}. Τριπλασίασε τα ποσοστά αποχής στο τέλος των 12 εβδομάδων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (47 % vs 13 %,OR:6,11 CI:4,18-8,93 p<0,0001) και μάλιστα στη δευτερογενή πρόληψη σε άτομα με σταθερή καρδιαγγειακή νόσο με πολύ υψηλά ποσοστά ασφάλειας σε

πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή με placebo κλινική δοκιμή. Στις μεταanalύσεις δεν επιβεβαιώθηκε ούτε η ανησυχία για καρδιαγγειακά συμβάντα σε άτομα με σταθερή στεφανιαία νόσο. Οι Rigotti et al σε πολυκεντρική διπλή τυφλή με placebo κλινική δοκιμή (1 mg βαρενυκλίνης) σε 714 καπνιστές έδειξαν πως δεν υπήρχε διαφορά ,ούτε στη συνολική θνητότητα (95 % CI(-2.3)-(0.6)), ούτε στα καρδιαγγειακά συμβάντα (95% CI (-2.3)-(5)). Οι Mills et al σε μετανάλυση 63 κλινικών δοκιμών έδειξαν πως η βαρενυκλίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο συνολικά καρδιαγγειακών συνολικά επεισοδίων (RR=1.30, 95 % CI=0.79-2.23) ούτε μειζόνων (MACE) (RR=1.34,95 % CI=0.66-2.66) όπως και η Prochaska et al σε μετανάλυση 22 κλινικών μελετών διπλών τυφλών με placebo εκ των οποίων οι 11 είχαν άτομα με καρδιαγγειακή νόσο ο σχετικός κίνδυνος ήταν μη στατιστικά σημαντικός μεταξύ των duo arms (1.4, 95 % C.I (1.8-2.4),p=0.22 είτε με oMantelHaenzel είτε με Peto odds ratios). Απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση τον ασφαλή προσδιορισμό της κρεατινίνης^{108,110}.

6 ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Όμως από την βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές πως αργούν να φανούν οι αλλαγές αυτές στο ενδοθήλιο. Ο Van den Berkmortel et al¹¹¹ όταν προοπτικά ανέλυσε τη διακοπή καπνίσματος σε 33 πρώην καπνιστές συγκρίνοντας με 50 μη καπνιστές και 55 νυν καπνιστές και τις μεταβολές του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων 2 χρόνια μετά δεν βρήκε καμία βελτίωση. Ο Li et al¹¹² όταν χρησιμοποίησε όμως 277 νέους (μέση ηλικία 35 ετη) υγιείς χωρίς υπέρταση καπνιστές σε σύγκριση με 104 πρώην καπνιστές πάντα νέους (cross sectional) ανέδειξε στατιστικά σημαντική πτώση της

σκληρίας και των αγγειακών αντιστάσεων. Επίσης φάνηκε πως η μείωση της αρτηριακής σκληρίας πρώην καπνιστών στο επίπεδο των μη καπνιστών απαιτούνται έως και 10 έτη. Εξάλλου η βιβλιογραφία αναφέρει επίσης μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε χρονικό διάστημα που ποικίλλει από 3 έτη έως 20 έτη. Όμως η Roux et al¹¹³ σε 24 καπνιστές που διέκοψαν-μείωσαν το κάπνισμα και μάλιστα με νικοτινικά υποκατάστατα σε 1 μήνα μόλις διαπίστωσε πτώση του augmentation index, όχι όμως του pulse wave velocity. Αντίθετα ο Zhang et al¹¹⁴ σε μελέτη 67 νέων ανδρών πριν και μετά τη διακοπή καπνίσματος δεν ανέδειξε διαφορά στο πάχος έσω μέσου χιτώνα καρωτίδων ούτε στο augmentation index παρά μόνο στο pulse wave velocity και μάλιστα στην ομάδα μόνο που δεν είχε πολλούς από τους υπόλοιπους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως η δυσλιπιδαιμία ή ο σακχαρώδης διαβήτης. Η Polonia et al¹¹⁵ σε προοπτική μελέτη διακοπής καπνίσματος διάρκειας 6 μηνών χωρίζοντας σε 2 group των 40 ατόμων (κυρίως άνδρες μέσης ηλικίας 45 ετών) ανάλογα με το εάν διέκοψαν ή όχι το κάπνισμα διαπίστωσε στατιστικά σημαντική πτώση του augmentation index και οριακά σημαντική του pulse wave velocity στο group που διέκοψε το κάπνισμα. Η Oren et al¹¹⁶ μελέτησε με την ίδια μεθοδολογία 60 καταρχήν καπνιστές και χωρίζοντας σε 2 group αναλόγως εάν πέτυχαν τη διακοπή καπνίσματος (25) ή όχι (37) έδειξε διαφορά στο augmentation index με σημαντικότερη πτώση στο group των μη καπνιστών στους 6 μήνες. Εκτός συνεπώς από το μικρό χρονικό διάστημα follow-up ένα άλλο θέμα που ανακύπτει είναι η χρησιμοποίηση και υπερτασικών ασθενών με διάφορη αντιυπερτασική αγωγή με επίδραση στην κεντρική αρτηριακή πίεση αλλά και διαβητικών και δυσλιπιδαιμικών ασθενών που δυσκολεύουν να δούμε τις όποιες αλλαγές σε σύντομο διάστημα.. Ο Rehill et al¹¹⁷ σε μόλις ένα μήνα σε 10 πρώην καπνιστές διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά του augmentation index και όχι του pulse wave velocity σε σχέση

με 4 άτομα που ξανάρχισαν κάπνισμα εντός μηνός. Όμως πολύ μικρές μελέτες με αμφίβολη εγκυρότητα-ακρίβεια με τα νούμερα αυτά όσον αφορά το τυχαίο σφάλμα, όπως και την αδυναμία λόγω έλλειψης κανονικότητας της χρήσης παραμετρικής στατιστικής για την δυνατότητα εξομείωσης – προτύπωσης - διαστρωμάτωσης και αποφυγή πλασματικών συσχετίσεων και συγχυτικών παραγόντων. Ο Barua et al¹¹⁸ βρήκε πως η παραγωγή NO και η έκφραση NOS διαταρράσσονται στον ίδιο βαθμό είτε σε βαρύτερους είτε σε ελαφρύτερους καπνιστές. Υπάρχουν στοιχεία πως η ενδοθηλιακή βελτίωση επέρχεται αμέσως μετά τη διακοπή καπνίσματος. Μια μελέτη ανέδειξε μείωση των επιπέδων NO σε ενεργούς καπνιστές μα καμία διαφορά σε πρώην και σε άτομα που ποτέ δεν κάπνισαν. Ο χρόνος διακοπής καπνίσματος μεταξύ των πρώην καπνιστών ποικίλλει από 6 μήνες έως 12 έτη και δεν είχε καμία συσχέτιση με τα επίπεδα NO πλάσματος. Αυτό ίσως να δείχνει πως βελτίωση μπορεί να υπάρχει από τους πρώτους μήνες. Ο Node et al¹¹⁹ έδειξε πως το FMD δεν έχει σχέση πότε έγινε διακοπή του καπνίσματος στους πρώην καπνιστές. Ο Rehill et al¹¹⁷ 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή καπνίσματος υπήρχε μείωση augmentation index σε σχέση με εκείνους που ξαναξεκίνησαν δείχνοντας πως υπάρχουν οξείες επιδράσεις του καπνίσματος στο ενδοθήλιο. Αλλά και σε υπομελέτη διπλής με placebo τυφλής τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής από Johnson et al¹²⁰ συγκρίνοντας group που διέκοψαν τελείως το κάπνισμα (n=180), καπνιστές (n=200) και μια ομάδα που κάπνιζε διαλειπόντως (n=200) μετρώντας το πάχος έσω μέσου χιτώνα καρωτίδων (CIMT) δεν ανέδειξε μέχρι και 3 χρόνια μετά το κάπνισμα να επηρεάζει το CIMT. Αυτό που όμως δεν έχει ξαναμελετηθεί είναι η επίδραση της διακοπής καπνίσματος στον γλυκοκάλυκα. Ο Αδαμόπουλος et al¹²¹ ανέδειξε με διπλή τυφλή μελέτη με placebo χορηγώντας 2 mg ταμπλέτας νικοτίνης υπογλωσσίως σε νέους άνδρες υγιείς μη καπνιστές πως η επίδραση νικοτίνης στη αορτική σκληρία ήταν άμεση με στατιστικά

σημαντικές διαφορές στο augmentation index και στο pulse wave velocity, βέβαια εκεί μιλούμε για μη καπνιστές και μόνο νέους άνδρες. Μάλιστα έδειξε πως και το παθητικό κάπνισμα σε νέους μη καπνιστές οξέως αλλάζει το augmentation index αμέσως το οποίο σχετίζεται με τα επίπεδα νικοτίνης στη ατμόσφαιρα. Η νικοτίνη που περιέχεται στα υποκατάστατα προκαλεί την απελευθέρωση κατεχολαμινών και τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος οδηγώντας στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας στην αγγειοσύσπαση και στην απελευθέρωση θρομβοξάνης A₂, στην δυσαυτονομία και στην νεοαγγειογένεση σε πειραματικά μοντέλα. Όμως ο Αδαμόπουλος et al¹²² αναφέρουν πως υπάρχει άμεση βιολογικά ανοχή-αντοχή του οργανισμού στη δράση νικοτίνης με αποτέλεσμα να μην βλέπουμε τις δυσάρεστες επιπτώσεις της μακροπρόθεσμα και να μην μεταφράζονται σε καρδιαγγειακά συμβάντα. Ο Kimmel et al¹²³ σε case - control αναδρομική μελέτη με 650 cases - 3000 controls το 2001 στην Αμερική πως τα νικοτινικά υποκατάστατα δεν σχετίζονται με αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάντα όπως λένε και μεταanalύσεις του 2014¹⁰⁸. Ο Jetoι et al¹²⁴ σε προοπτική μελέτη που χώρισε σε τρία group υπερτασικούς χωρίς αγωγή (selection bias) τους νυν καπνιστές, αυτούς που ποτέ δεν κάπνισαν και στους πρώην καπνιστές αναλόγως με το πόσο παλαιά διέκοψαν κάπνισμα και μέτρησε τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των δεικτών αρτηριακής σκληρίας μεταξύ καπνιστών και καπνιστών που διέκοψαν κάπνισμα με ανάγκη 10 ετών για να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Συνοψίζοντας γίνεται μεγάλος λόγος για τους δείκτες ενδοθηλίου και αρτηριακής σκληρίας διότι από το 2002 ήδη ο Bouyourie et al¹²⁵ σε προοπτική μελέτη επιβίωσης έδειξε πως οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας δεν είναι απλώς surrogate markers αλλά παρέχουν ανεξάρτητη προβλεπτική αξία για μείζονα στεφανιαία συμβάντα και σε υπερτασικούς με XNA ο Orishi et al¹²⁶ έδειξε σε προοπτική κούρτη πως το pulse

wave velocity έχει προβλεπτική αξία για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και καρδιαγγειακά συμβάντα. Από παλαιά υπάρχουν ενδείξεις πως τα νικοτινικά υποκατάστατα συμβάλλουν στο οξειδωτικό stress του ενδοθηλίου¹²⁷ όπως φάνηκε και από τους Petruzelli et al. Αντίθετα η βαρενυκλίνη είναι ασφαλής και μπορεί όπως φάνηκε και σε κάποιες μικρές όμως μελέτες να μειώνει το οξειδωτικό stress και 3 μόλις μήνες μετρώντας το FMD^{128,129}. Σύνοψη της αξίας των μετρήσεων του ενδοθηλίου υπάρχουν από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρεία¹³⁰.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάπνισμα τσιγάρων είναι ένας μείζων τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα¹³¹. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία¹¹², η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία¹³² και η οξειδωτική επιβάρυνση¹³² αντιπροσωπεύουν σημαντικά παθοφυσιολογικά υποστρώματα των τοξικών επιδράσεών του. Η αορτική ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) και ο δείκτης ενίσχυσης σφυγμικού κύματος (Aix) είναι μη επεμβατικοί και αναπαράξιμοι δείκτες αρτηριακής σκληρίας¹³³ με ανεξάρτητη προγνωστική αξία για καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Σχηματίζει ένα στρώμα που αποτρέπει την άμεση επαφή των κυττάρων του αίματος με το αγγειακό ενδοθήλιο¹³⁵⁻¹³⁶. Η βλάβη του γλυκοκάλυκα προκαλείται από φλεγμονώδεις ή αθηρογόνους παράγοντες οδηγούν σε αυξημένη ευαισθησία των αγγείων σε προθρομβωτικά, αγγειοδραστικά και αθηρογόνα ερεθίσματα¹³⁰⁻¹³⁵. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, η σημασία της ακεραιότητας του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα στην αγγειακή ομοιοστασία έχει καταστεί εμφανής¹³⁰. Καινοτόμες τεχνικές απεικόνισης επιτρέπουν τη μη επεμβατική εκτίμηση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα των υπογλωσσίων αρτηριακών μικροαγγείων μέσω της μέτρησης του PBR (Perfusion Boundary Region) του ενδοαυλικού τοιχώματος αγγείων διαμέτρου 5-25μm¹³⁰⁻¹⁴². Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της μαλονδιαλδεΐδης (MDA) και των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (PC) του πλάσματος χρησιμοποιούνται ευρέως ως έγκυροι βιοδείκτες οξειδωτικού στρες^{141,142}.

Η διακοπή του καπνίσματος συνιστά έναν ουσιαστικό παράγοντα τόσο της πρωτογενούς όσο και της δευτερογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων¹⁴³⁻¹⁴⁴. Δεδομένου αυτού, τόσο η θεραπεία υποκατάστασης με νικοτίνη όσο και η βαρενικλίνη χρησιμοποιούνται ως φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την διακοπή του καπνίσματος. Παρά την ευρεία χρήση τους και την προφανή αποτελεσματικότητά τους, οι επιπτώσεις τους στην καρδιαγγειακή λειτουργία δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες. Είναι γνωστό ότι η νικοτίνη μπορεί να προκαλέσει πολλές ανεπιθύμητες αγγειακές αποκρίσεις, επαγόμενες από τις κατεχολαμίνες¹⁴⁵. Επίσης, κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η βαρενικλίνη μπορεί να συσχετίζεται με πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών, μεταξύ των οποίων και καρδιαγγειακές επιπλοκές¹⁴⁶.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση των επιδράσεων του προγράμματος τρίμηνης φαρμακευτικά υποβοηθούμενης διακοπής του καπνίσματος στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, την αρτηριακή ελαστικότητα, το οξειδωτικό στρες, και η σύγκριση των ανωτέρω μεταβολών μεταξύ των δύο ομάδων (Βαρενικλίνη έναντι θεραπείας υποκατάστασης με νικοτίνη-NRT). Τέλος, καταγράφηκαν οι μεταβολές των εξεταζόμενων βιοδεικτών μετά από ένα έτος παρακολούθησης.

2 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μετρήθηκαν η συγκέντρωση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα (CO) (μέρη ανά εκατομμύριο ppm, Bedfont Scientific, Maidstone, Kent UK) και ο αριθμός των καπνισμένων τσιγάρων σε ενεργό καπνιστή σε άτομα που παρακολουθούνταν στο ιατρείο διακοπής καπνίσματος στο νοσοκομείο Αττικών. Ασθενείς με αρρυθμιστο

διαβήτη με HbA1c μεγαλύτερη από 7% και / ή ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αγωγή άλλη εκτός της μετφορμίνης δεν θεωρήθηκαν κατάλληλοι για τη μελέτη. Συνολικά 228 ενεργοί καπνιστές που κάπνιζαν περισσότερα από 5 τσιγάρα την ημέρα και είχαν εκπνεόμενο CO μεγαλύτερο από 10 ppm θεωρήθηκαν κατάλληλοι για τη μελέτη. Εξ αυτών, δεκαεπτά άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή οποιαδήποτε άλλη αγγειακή νόσο, καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, ενεργό νεοπλασία, κατάχρηση αλκοόλ, ψυχιατρικές ασθένειες, εγκυμοσύνη, θηλάζουσες μητέρες ή οι καπνιστές πούρων εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Από τους εναπομείναντες 211, 188 έδωσαν πληροφορημένη συγκατάθεση και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (ηλικία: 50 ± 3 , 45% γυναίκα). 94 υγιείς μη καπνιστές (οι ίδιοι ανέφεραν πως δεν κάπνισαν ποτέ και με επίπεδα $CO < 5 \text{ ppm}$) με παρόμοια κατανομή ηλικίας και φύλου (ηλικία: 49 ± 12 , 47% γυναίκες) επιλέχθηκαν ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιώντας την αναλογία 1 άτομο από ομάδα ελέγχου ανά 2 καπνιστές.

Οι καπνιστές κατανέμονται τυχαία σε δύο ομάδες θεραπείας: στα άτομα της πρώτης ομάδας χορηγήθηκε βαρενυκλίνη [$n = 94$, 50%; προοδευτική τιτλοποίηση για 3 μήνες ως εξής: 0,5 mg OD (μία φορά ημερησίως) για 3 ημέρες, 0,5 mg BID (δύο φορές την ημέρα) για 4 ημέρες και 1 mg δύο φορές ημερησίως για τις υπόλοιπες εβδομάδες] ενώ στα άτομα της δεύτερης ομάδας χορηγήθηκαν έμπλαστρα νικοτίνης και τσίγλες νικοτίνης ($n = 94$, 50%; προοδευτική τιτλοποίηση για 3 μήνες ως εξής: έμπλαστρα των 15 mg για 30 ημέρες, των 10 mg για 30 ημέρες, των 5 mg για 30 ημέρες συν 6-8 μασώμενες τσίγλες νικοτίνης καθημερινά, όπου η κάθε μια περιείχε 2 mg νικοτίνης για 3 μήνες). Η συγκέντρωση του εκπνεόμενου CO και ο αριθμός των καπνιζόμενων τσιγάρων καταγράφηκαν τόσο στην εισαγωγή όσο και στους επανελέγχους του τριμήνου και του έτους.

Ως δυσλιπιδαιμία θεωρήθηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης > 200 mg/dl ή χρήση υπολιπιδαιμικών παραγόντων. Ως υπέρταση θεωρήθηκαν επίπεδα > 140/90 mm Hg ή η χρήση αντιυπερτασικών παραγόντων και τέλος ως σακχαρώδης διαβήτης θεωρήθηκαν επίπεδα γλυκόζης νηστείας πλάσματος > 125 mg/dl ή η χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Οποιαδήποτε συνακόλουθη ιατρική παρέμβαση πραγματοποιήθηκε καταγράφηκε και οι συμμετέχοντες υπέγραψαν πληροφορημένη συγκατάθεση σύμφωνα με την δήλωση του Ελσίνκι. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του πανεπιστημιακού γενικού νοσοκομείου Αττικών.

2.2 ΑΟΡΤΙΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ, ΑΚΕΡΑΙΟΤΗΤΑ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑ, ΠΡΟΦΙΛ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

Η μέτρηση των αγγειακών δεικτών όσο και η λήψη δειγμάτων αίματος για καταγραφή των βιοδεικτών οξειδωτικού στρες πραγματοποιήθηκαν κατά την εισαγωγή στη μελέτη, στο πέρας του τρίμηνου προγράμματος διακοπής του καπνίσματος και στο ένα έτος από την εισαγωγή στη μελέτη. Ο έλεγχος των αγγειακών δεικτών πραγματοποιήθηκε από ένα χειριστή, στον οποίο δεν ήταν γνωστή η αγωγή κάθε υποκειμένου (μονή, τυφλή για το χειριστή μελέτη). Η θεραπεία με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης διακόπηκαν 48 ώρες πριν την διενέργεια του αγγειολογικού ελέγχου

και τη λήψη δειγμάτων αίματος. Για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσεως χρησιμοποιούνταν μόνο διουρητικά.

2.3 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Η καρωτίδο - μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Carotid-Femoral PWV) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας μια ήδη δημοσιευμένη μεθοδολογία (Complior, Alam Medical, Vincennes, France)¹³³. Το PWV υπολογίστηκε ως η απόσταση μεταξύ των σημείων ψηλάφησης της καρωτίδας και της μηριαίας διαιρούμενη με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ των κυμάτων (m/s). Ο κεντρικός δείκτης ενίσχυσης (Aix%) ορίζεται ως : $100 \times (P2-P1)/PP$, όπου P2= καθυστερημένο ανακλώμενο κύμα, P1= πρώτο συστολικό κύμα, λόγω καρδιακής συστολής, PP= πίεση παλμού) και αντιπροσωπεύει την ενίσχυση στο συστολικό κύμα που προκαλείται με την επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων στην αορτή¹⁴⁷. Οι διακυμάνσεις μεταξύ των παρατηρητών και μεταξύ του ίδιου παρατηρητή ήταν 6% και 5% για το PWV, και 12% και 10% για την Aix αντίστοιχα.

2.4 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΓΛΥΚΟΚΑΛΥΚΑΣ

Μετρήθηκε το PBR των υπογλώσσιων αρτηριακών μικροαγγείων (διαμέτρου 5-25 μm) χρησιμοποιώντας Sidestream Darkfield Imaging (Microscan, Glycocheck, Microvascular Health Solutions Inc., SaltLake City, UT, USA), όπου συνιστά μια άμεση, μη επεμβατική ταχεία μέθοδο αξιολόγησης της ακεραιότητας του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα¹⁴⁰. Το PBR είναι ένα στρώμα άνευ κυττάρων, το οποίο προκύπτει από τη φάση διαχωρισμού των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων

(RBCs) και του πλάσματος στην ενδοαυλική επιφάνεια των μικροαγγείων. Το PBR περιλαμβάνει το μεγαλύτερο ενδοαυλικό τμήμα του γλυκοκάλυκα, που επιτρέπει εισχώρηση κυττάρων. Επομένως, μια αυξημένη τιμή PBR ισοδυναμεί με βαθύτερη διείσδυση των ερυθροκυττάρων στο γλυκοκάλυκα, υποδηλώνοντας απώλεια των ιδιοτήτων φραγμού του γλυκοκάλυκα και ως εκ τούτου μειωμένο πάχος^{142,140}. Η μέτρηση του πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα με τη χρήση Sidestream Darkfield απεικόνισης είναι εύκολη στην εκτέλεση (μέση διάρκεια 3 λεπτά), είναι ανεξάρτητη του χειριστή , έχει τυποποιημένη μεθοδολογία, λαμβάνει πολλές δειγματοληψίες (>3000 αγγειακά τμήματα των υπογλώσσιων μικροαγγείων) και η εκτίμηση της ακεραιότητας του γλυκοκάλυκα αγγείων διαμέτρου 5-25 μm έχει πολλή μεγάλη χρησιμότητα και για αυτό το λόγο έχει κριθεί αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της ακεραιότητας του γλυκοκάλυκα από την European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation¹³⁰. Οι διακυμάνσεις μεταξύ των παρατηρητών και μεταξύ των μετρήσεων του ίδιου παρατηρητή ήταν 5,2% και 4,3% αντίστοιχα.

2.5 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Η μαλενοδιαλδεΐδη (MDA) προσδιορίστηκε φασματοφωτομετρικά με εμπορικό κιτ (Oxford Biomedical Research, Rochester Hills, Mich, χρωματομετρική ανάλυση για υπεροξείδωση λιπιδίων, εύρος μετρήσεων 1-20nmol/L)¹⁴¹. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (PC), βασιστήκαμε σε φασματομετρικές μετρήσεις των 2,4-δινιτροφαινυλδραζίνης παραγώγων των πρωτεϊνικών καρβονυλίων, όπως προηγούμενα δημοσιεύτηκε¹⁴⁸ και τα

αποτελέσματα εκφράστηκαν ως nmol / mg πρωτεΐνης. Για τα MDA και PC, η μεταβλητότητα εντός του προσδιορισμού ήταν 3,39% και 4,52% αντίστοιχα και μεταξύ των προσδιορισμών 4,75% και 5,93% αντίστοιχα.

2.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Σε μια πιλοτική μελέτη 20 ατόμων (10 έλαβαν βαρενικλίνη και 10 θεραπεία αντικατάστασης νικοτίνης) διαπιστώθηκε ότι η τυπική απόκλιση (SD) της μεταβολής στο PBR 5-9 (η χαμηλότερη ανιχνευόμενη διάμετρος υπογλώσσιων μικροαγγείων) μεταξύ της αρχικής τιμής και μετά την τρίμηνη θεραπεία ήταν 0,122 και η διαφορά των μέσων τιμών της μεταβολής του PBR κατά την εισαγωγή και μετά την τρίμηνη θεραπεία με βαρενικλίνη, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη τιμή εκείνων που έλαβαν NRT ήταν 0,05. Συνεπώς, με στατιστική σημαντικότητα 0,05 και ισχύ 80% , το μέγεθος του δείγματος υπολογίστηκε στα 94 άτομα ανά ομάδα θεραπείας.

Το STATA v.11 και το SPSS v.22 χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων. Το Shapiro-Wilk τεστ χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει εάν τα δεδομένα ήταν κανονικά κατανομημένα, ενώ ο έλεγχος Levene χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η διακύμανση των δεδομένων.

Τα δεδομένα με μη γκαουσιανή κατανομή εκφράζονται ως διάμεσοι (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος, IQR) και αναλύθηκαν ύστερα από μετασχηματισμό σε τάξεις. Ανεξάρτητες δοκιμασίες t-tests, Mann-Whitney tests and Chi-square Fisher exact tests χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση καπνιστών έναντι υγιών της ομάδας ελέγχου και τα δύο είδη θεραπείας κατά την εισαγωγή, ανάλογα με τον τύπο των μεταβλητών (παραμετρικές, μη παραμετρικές και κατηγορικές μεταβλητές αντίστοιχα). Όλες οι μη παραμετρικές μεταβλητές (Aix, CO, αριθμός καπνισμένων τσιγάρων MDA και PC) συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Wilcoxon για

συγκρίσεις μεταξύ των αρχικών τιμών και των τιμών μετά τη θεραπεία και μετασχηματίστηκαν σε τάξεις για ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών. Σε όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήσαμε two-tailed tests με $p < 0,05$. Χρησιμοποιήσαμε παραμετρικούς (Pearson r) και μη παραμετρικούς (Spearman ρ) δείκτες συνάφειας για να διερευνηθούν οι συσχετίσεις των μεταβλητών. Η ανάλυση ANOVA χρησιμοποιήθηκε σε κλινικά και βιολογικά δεδομένα, προκειμένου να εξεταστούν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων¹⁴¹. ANOVA (general linear model, SPSS 22, SPSS Inc Chicago, Ill) για επανειλημμένες μετρήσεις εφαρμόστηκε για (α) μετρήσεις των εξεταζόμενων δεικτών σε 0, 3 ή 12 μήνες από την έναρξη της μελέτης, (β) να εξεταστούν οι διαφορές των δύο υπό διερεύνηση ομάδων (βαρениκλίνη έναντι NRT) χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο που εμπεριέχει ηλικία, φύλο, δείκτη μάζα σώματος, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και λοιπές ιατρικές παρεμβάσεις που μπορούν να δράσουν ως συμπαράγοντες. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των ομάδων μελέτης και των συμπαράγοντων που συμπεριλήφθηκαν επίσης εξετάστηκαν, ενώ οι τιμές F και p της αλληλεπίδρασης μεταξύ του χρόνου των μετρήσεων των εξεταζόμενων δεικτών και των ομάδων μελέτης επίσης υπολογίστηκαν. Η διόρθωση Greenhouse- Geisser χρησιμοποιήθηκε όταν η παραδοχή της σφαιρικότητας, όπως προέκυψε από το Mauchly's test, δεν τηρούταν. Post hoc συγκρίσεις έγιναν με την διόρθωση Bonferroni. Τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Διακυμάνσεις μεταξύ του ίδιου παρατηρητή καθώς και μεταξύ παρατηρητών αναφορικά με τον υπολογισμό των αγγειακών και των βιοχημικών δεικτών υπολογίστηκαν ως οι SD των διαφορών μεταξύ των πρώτων και των δεύτερων μετρήσεων και εκφράστηκαν ως ποσοστό της μέσης τιμής σε 30 υγιείς εθελοντές.

3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι καπνιστές ανέφεραν ότι κάπνιζαν 30 τσιγάρα κατά μέσο όρο ημερησίως (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 20-40) κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Είχαν μέση ηλικία 50 ± 10 έτη (εύρος 25-70) και 45% ήταν γυναίκες (Πίνακας 1). Οι υγιείς μη καπνιστές της ομάδας ελέγχου είχαν μέση ηλικία 49 ± 12 έτη (εύρος 22-74), 47% ήταν γυναίκες και είχαν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά με τους καπνιστές ($p > 0,05$, Πίνακας 1).

Όλοι οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία θεραπεύονταν με στατίνες. Οι διαβητικοί με $HbA1 < 7\%$ θεραπεύονταν με μετφορμίνη και/ ή κατάλληλη διαίτα. Όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς θεραπεύονταν με ACEi ή ARBs. Η αντιυπερτασική αγωγή διακοπτόταν 48 ώρες πριν την διενέργεια του αγγειολογικού ελέγχου και την αιμοληψία. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε εξαιτίας της χρήσης των συγκεκριμένων φαρμακευτικών αγωγών ($p > 0,05$). Οι αγωγές για την δυσλιπιδαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη και την υπέρταση διατηρήθηκαν κατά την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης.

Συγκρινόμενοι με τους μη καπνιστές της ομάδας ελέγχου, οι καπνιστές είχαν υψηλότερη PWV, Aix, PBR, PC, MDA και επίπεδα εκπνεόμενου CO ($p < 0,05$, Πίνακας 1).

Οι 188 καπνιστές ολοκλήρωσαν το τρίμηνο πρόγραμμα της φαρμακευτικά υποβοηθούμενης διακοπής του καπνίσματος. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα.

3.2 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ CO

Υπήρξε μείωση του εκπνεόμενου CO καθόλη την διενέργεια του προγράμματος και στις 2 ομάδες (διάμεση τιμή, IQR CO: 24 (17-36) έναντι 5(3-9) ppm κατά την έναρξη και 3 μήνες από την έναρξη αντίστοιχα) ύστερα από προσαρμογή της ηλικίας, του φύλου, του ΔΜΣ, λοιπών αθηροσκληρωτικών προδιαθεσικών παραγόντων και των συγχορηγούμενων φαρμάκων. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του εκπνεόμενου CO στην ομάδα που έλαβε βαρενικλίνη συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε NRT στους 3 μήνες [5 (3-8) έναντι 7 (4-10) ppm, $p = 0.02$ και $80 \pm 24\%$ έναντι $59 \pm 29\%$, $p = 0.017$, αντίστοιχα].

Συνολικά 60 άτομα (64%) από την ομάδα της βαρενικλίνης και 44 (47%) από την ομάδα NRT απείχαν από το κάπνισμα κατά την διάρκεια των τριών μηνών της παρέμβασης όπως εκτιμήθηκε από επίπεδα εκπνεόμενου CO < 10 ppm και δήλωση του εξεταζόμενου υποκειμένου ($p = 0.03$). Στους 3 μήνες, ο μέσος αναφερόμενος αριθμός τσιγάρων ήταν 0(0-2) για την ομάδα της βαρενικλίνης και 2 (0-4) για την ομάδα NRT ($p=0.018$).

3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Η επαναφορά της ακεραιότητας του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα παρατηρήθηκε λόγω σημαντικής μείωσης του PBR 5-9 μm μετά από 3 μήνες θεραπείας ($p=0,03$) συγκριτικά με τις αρχικές τιμές σε όλους τους εξεταζόμενους, ύστερα από προσαρμογή της ηλικίας, του φύλου, του ΔΜΣ, λοιπών αθηροσκληρωτικών προδιαθεσικών παραγόντων και των συγχορηγούμενων φαρμάκων. Στους 3 μήνες

θεραπείας η χορήγηση βαρενυκλίνης οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του PBR 5-9 ($p=0,009$) ενώ η χορήγηση NRT προκάλεσε στατιστικά μη σημαντική μείωση ($p = 0.1$, Πίνακας 2, Εικόνα. 1A) συγκριτικά με τις αρχικές τιμές. Επιπρόσθετα , παρατηρήθηκε βελτίωση του Aix μετά τους 3 μήνες θεραπείας συγκριτικά με τις αρχικές τιμές σε όλους τους συμμετέχοντες ($p=0,03$) ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων($p=0,1$) (Πίνακας 2; Εικόνα. 1B). Οι τιμές του PWV παρέμειναν αμετάβλητες σε όλους τους συμμετέχοντες κατά την διάρκεια των 3 μηνών ($p=0,5$).

3.4 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ CO ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Μετά από τρεις μήνες θεραπείας, οι μειωμένες τιμές του εκπνεόμενου CO συσχετίστηκαν με βελτιωμένο πάχος του γλυκοκάλυκα , όπως καταφάνηκε από τις μειωμένες τιμές του PBR 5-9 (Spearman rho = 0.33, $p = 0.01$). Επίσης , το βελτιωμένο πάχος του γλυκοκάλυκα , όπως καταφάνηκε από τις μειωμένες τιμές της PBR 5-9 συσχετίστηκε με χαμηλότερες τιμές PWV ($r = 0.42$, $p < 0.001$), και Aix (Spearman rho = 0.30, $p = 0.01$).

3.5 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Τα MDA και PC μειώθηκαν στους τρεις μήνες και στα δύο θεραπευτικά σκέλη, συγκριτικά με τις αρχικές τιμές ($p<0,05$) ύστερα από προσαρμογή ηλικίας, φύλου, ΔΜΣ , λοιπών αθηροσκληρωτικών παραγόντων και φαρμάκων (Πίνακας 2; Εικόνα.

1C) ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων ($p=0,1$ για το MDA και το PC).

3.6 ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ 12 ΜΗΝΩΝ

Μετά το πέρας ενός έτους από την εισαγωγή στη μελέτη, 82 συμμετέχοντες (38 στην ομάδα της βαρενικλίνης και 44 στην ομάδα NRT) απείχαν από το κάπνισμα, όπως επιβεβαιώθηκε από επίπεδα εκπνεόμενου CO < 10 ppm και δήλωση πλήρους αποχής από το κάπνισμα των ιδίων ατόμων, ενώ οι εναπομείναντες 106 συνέχισαν το κάπνισμα (56 στην ομάδα της βαρενικλίνης και 50 στην ομάδα NRT, $p=0,8$), όπως καταφάνηκε από επίπεδα εκπνεόμενου > 10 ppm και δήλωση των συμμετεχόντων ότι κάπνιζαν άνω των 5 τσιγάρων ημερησίως.

Όσοι απείχαν από το κάπνισμα τα Aix, PBR 5-25 mm, MDA και PC παρέμειναν μειωμένα στο έτος από την εισαγωγή τους στη μελέτη συγκριτικά με τις αρχικές τιμές τους ($p < 0.05$, Πίνακας 3) κατόπιν προσαρμογής ηλικίας, φύλου, ΔΜΣ, λοιπών αθηροσκληρωτικών παραγόντων και φαρμάκων, περιλαμβάνοντας τη χρήση βαρενικλίνης ή NRT.

Αντιστρόφως, όσοι υποτροπίασαν στο κάπνισμα κατά την διάρκεια του έτους, οι τιμές των Aix, MDA, PC παρέμειναν παρόμοιες με αυτές της εισόδου στη μελέτη ($p > 0.05$, Πίνακας 3), ενώ οι τιμές των PWV και PBR 5-25 επιδεινώθηκαν περαιτέρω συγκριτικά με τις αντίστοιχες κατά την εισαγωγή της μελέτης ($p < 0.05$, Πίνακας 3) ύστερα από προσαρμογή των ανωτέρω συμπαραγόντων.

Επομένως, στους 12 μήνες, όσοι συνέχισαν το κάπνισμα είχαν υψηλότερες τιμές CO, PBR 5-25, PWV, MDA, και PC έναντι αυτών που απείχαν ($p < 0.05$ για όλες τις

συγκρίσεις, Πίνακας 3). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά ($p > 0,05$) ή τις βασικές τιμές των αγγειακών δεικτών και των δεικτών οξειδωτικού στρες μεταξύ όσων απείχαν από το κάπνισμα και όσων υποτροπίασαν στους 12 μήνες ($p > 0.05$, Πίνακας 3)

Κατά την περίοδο των επανελέγχων, έλαβαν μέρος δύο μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα, ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς που συνέχισαν να καπνίζουν. Δεν παρατηρήθηκε κάποια δυσμενής επίπτωση στους απέχοντες.

4. ΕΡΜΗΝΕΙΑ

Σε αυτή τη μελέτη δείξαμε ότι η διακοπή του καπνίσματος είτε με τη χρήση βαρενυκλίνης είτε με NRT, έχει ευεργετικές επιπτώσεις στην αρτηριακή ελαστικότητα, την ακεραιότητα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, τους δείκτες οξειδωτικού στρες μετά από 3 μήνες θεραπείας. Ωστόσο όσοι έλαβαν βαρενυκλίνη είχαν σπουδαιότερη βελτίωση του πάχους του γλυκοκάλυκα, πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης μείωσης του καπνίσματος, όπως εκτιμήθηκε από τις συγκεντρώσεις του εκπνεόμενου CO. Επιπλέον, οι συσχετίσεις μεταξύ επιπέδων εκπνεόμενου CO, αρτηριακής ελαστικότητας και ενδοθηλιακής λειτουργίας στους τρεις μήνες παρέμβασης τονίζουν την επιβλαβή δράση του καπνίσματος στην καρδιαγγειακή λειτουργία, ενώ η απουσία σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών προσυπογράφει την ασφάλεια της βαρενυκλίνης ή της θεραπείας αντικατάστασης της νικοτίνης (NRT). Τέλος, δείξαμε ότι οι συμμετέχοντες που απείχαν από το κάπνισμα έως τον ετήσιο επανέλεγχο διατήρησαν τη βελτίωση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, της αρτηριακής ελαστικότητας και των δεικτών του οξειδωτικού φορτίου ενώ εκείνοι που

συνέχισαν να καπνίζουν υπέστησαν επιπλέον επιδείνωση των αγγειακών παραμέτρων συγκριτικά με τις αρχικές τιμές τους.

Τόσο το βραχυπρόθεσμο όσο και το μακροχρόνιο κάπνισμα συνεπάγονται αλλοίωση της αρτηριακής ελαστικότητας^{149,150}, όπως διαφαίνονται από τις τιμές των PWV και Aix¹³³, αλλά τα δεδομένα για αναστροφή της αρτηριακής σκληρίας μετά την διακοπή του καπνίσματος είναι αντιφατικά^{112,150}. Μελέτες έχουν καταδείξει ταχεία βελτίωση του Aix¹⁵⁰, ενώ άλλοι διατύπωσαν ότι χρονικές περίοδοι 2 με 10 έτη είναι απαραίτητες για υποστροφή των τιμών του αορτικού PWV¹¹². Οι χρόνιες επιπτώσεις της φαρμακευτικά υποβοηθούμενης διακοπής του καπνίσματος με βαρενικλίνη ή NRT στην αρτηριακή σκληρία δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένες. Αντιστρόφως, ανησυχίες εγείρονται από το γεγονός ότι η χορήγηση νικοτίνης οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής ελαστικότητας¹⁵¹. Στην δική μας μελέτη, τόσο η βαρενικλίνη όσο και το NRT, συσχετίστηκαν με βελτίωση του Aix κατά την περίοδο της τρίμηνης παρεμβάσεως, ενώ το PWV παρέμεινε σταθερό.

Οι αυξημένες τιμές του δείκτη ενίσχυσης καθορίζονται από αυξήσεις του PWV, προκαλώντας άφιξη του ανακλώμενου κύματος πρώιμα κατά τη συστολή και από το μέγεθός της ανάκλασης στις μικρού και μεσαίου μεγέθους περιφερικές μυϊκές αρτηρίες και αρτηρίδια^{147,152}. Το κάπνισμα προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, οδηγώντας σε αυξημένο αγγειακό τόνο των περιφερικών αρτηριών και συνεπώς αυξημένο εύρος κυμάτων ανάκλασης^{153,154}. Οι επιπτώσεις του καπνίσματος στον αγγειακό τόνο^{150,153,154} αναμένονται να είναι μεγαλύτερες στις περιφερικές μυϊκές αρτηρίες συγκριτικά με τις κεντρικές ελαστικές αρτηρίες, όπου η ελαστίνη και η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία είναι οι κύριοι συντελεστές της αρτηριακής σκληρίας. Επομένως, η φαρμακευτικά υποβοηθούμενη διακοπή του καπνίσματος μπορεί να μειώσει τον

αγγειακό τόνο των μεσαίου μεγέθους περιφερικών αγγείων, οδηγώντας σε μειωμένο εύρος των ανακλώμενων κυμάτων, όπως προκύπτει από το γεγονός ότι παρατηρείται μείωση του Aix, ενώ το αορτικό PWV παραμένει σταθερό μετά τη θεραπεία.

Οι παρόμοιες βελτιώσεις του Aix από τη βαρενικλίνη και το NRT μετά την τρίμηνη παρέμβαση υποδηλώνει ότι οι ευεργετικές επιπτώσεις από την αποχή του καπνίσματος στην αρτηριακή ελαστικότητα δεν αμβλύνονται από τα συμπληρώματα νικοτίνης.

Εκτός αυτών, παρατηρήσαμε αύξηση των PWV και Aix σε υποτροπιάζοντες καπνιστές στον επανέλεγχο του ενός έτους. Αντιθέτως, όσοι διέκοψαν το κάπνισμα παρουσίασαν ακόμη ευνοϊκότερες τιμές Aix και πτωτική τάση των PWV. Άρα, η ελαστικότητα των περιφερικών αρτηριών βελτιώνεται ταχύτερα από την ελαστικότητα της αορτής μετά την διακοπή του καπνίσματος, ενώ οι ανεπιθύμητες βλάβες δύνανται να είναι μη αναστρέψιμες ή να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να υποστρέψουν.

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες και σχηματίζει ένα στρώμα που αποτρέπει την άμεση επαφή των κυττάρων του αίματος με την ενδοθηλιακή επιφάνεια των αγγείων¹³⁶. Η υπεργλυκαιμία, η φλεγμονή, το υψηλό αγγειακό και το οξειδωτικό στρες συσχετίζονται με έντονη λέπτυνση του γλυκοκάλυκα^{137,140} οδηγώντας σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, μικροαγγειακή δυσλειτουργία και υποκλινική καρδιακή δυσλειτουργία¹⁴⁰. Έχει φανεί ότι η διακοπή του καπνίσματος προάγει την αναστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας¹⁵⁵. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συνάδουν με αυτές τις παρατηρήσεις, αφού μετρήθηκε βελτίωση της ακεραιότητας του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα μετά την τρίμηνη παρέμβαση, ιδιαίτερα στην ομάδα της βαρενικλίνης. Αυτό το εύρημα μπορεί να ερμηνευτεί από την πλέον αποτελεσματική αποχή από το

κάπνισμα στην ομάδα της βαρενικλίνης (έναντι στην ομάδα NRT), όπως προσδιορίστηκε από τη μείωση των επιπέδων του εκπνεόμενου CO. Θεωρείται ότι το εισπνεόμενο CO κατά την διάρκεια του καπνίσματος προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα^{156,157}. Στην παρούσα μελέτη, οι υπολειμματικές συγκεντρώσεις του εκπνεόμενου CO συσχετίστηκαν με υπολειμματική βλάβη του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα, που με τη σειρά της συσχετίστηκε με μειωμένη αρτηριακή ελαστικότητα μετά τους 3 μήνες διακοπής του καπνίσματος σε όλους τους συμμετέχοντες. Αυτό το εύρημα δηλοποιεί το μείζονα ρόλο της υπολειμματικής ενδοθηλιακής βλάβης του γλυκοκάλυκα στη μειωμένη αρτηριακή ελαστικότητα μετά τη θεραπεία.

Το βραχυπρόθεσμο και το μακροχρόνιο κάπνισμα προάγει την αύξηση του οξειδωτικού στρες, συμβάλλοντας και κατά αυτόν τον τρόπο στην όξυνση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της αρτηριακής σκληρίας^{158,141}. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια(PC) αναπαριστούν μια μη αναστρέψιμη μορφή πρωτεϊνικής τροποποίησης¹⁵⁹, σχηματίζονται πρώιμα στις συνθήκες οξειδωτικού στρες, είναι σχετικά σταθερά συγκριτικά με τα προϊόντα οξείδωσης των λιπιδίων, δεν είναι το αποτέλεσμα της δράσης ενός οξειδωτικού μέσου και συνεπώς θεωρούνται ένας ακριβής δείκτης της συνολικής οξείδωσης των πρωτεϊνών. Η μαλονδιαλδεύδη(MDA) θεωρείται ένας αξιόπιστος δείκτης της περοξειδωσης των λιπιδίων¹⁴⁸. Στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε μειωμένη οξείδωση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, όπως προσδιορίστηκε από τα επίπεδα των MDA και PC στους 3 μήνες της φαρμακευτικά υποβοηθούμενης διακοπής του καπνίσματος με βαρενικλίνη ή NRT και στους 12 μήνες σε όσους απείχαν από το κάπνισμα. Αντίθετα, στον ετήσιο επανέλεγχο οι υποτροπιάζοντες καπνιστές είχαν παρόμοιο φορτίο οξειδωτικού στρες με την αρχική

τους εκτίμηση¹⁶⁰. Επίσης, η παρόμοια μείωση του Aix στην ομάδα της βαρενυκλίνης και του NRT ίσως εξηγεί την παρόμοια μείωση του Aix στις δύο ομάδες^{141,160}.

Στον ετήσιο επανέλεγχο, όσοι συμμετέχοντες απείχαν από το κάπνισμα ή το εγκατέλειψαν πρόωρα κατά την περίοδο της μελέτης, διατήρησαν τη βελτίωση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα και της αρτηριακής ελαστικότητας που παρατηρήθηκαν στους τρεις μήνες θεραπείας¹⁶¹. Σε αντιδιαστολή βρίσκονται οι υποτροπιάζοντες καπνιστές, οι οποίοι παρουσίασαν επιπρόσθετη επιδείνωση της αγγειακής τους λειτουργίας. Αυτό το εύρημα αντικατοπτρίζει την ανάγκη εγκαθίδρυσης ενός πιο αποτελεσματικού προγράμματος διακοπής του καπνίσματος ώστε να επιτυγχάνονται μεγαλύτερα ποσοστά διακοπής.

4.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Δεδομένου του μεσαίου δείγματος αυτής της προοπτικής μελέτης (κοόρτη) υψηλής κλίμακας μελέτες απαιτούνται για διεύρυνση των αποτελεσμάτων μας. Η αγωγή των ασθενών για την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία πιθανόν επηρέασαν τα αποτελέσματα, παρόλο που στην ανάλυση λάβαμε υπόψιν μας τις ανωτέρω αγωγές και οι δύο ομάδες μελέτης δε διέφεραν στον τύπο των φαρμάκων που λάμβαναν. Οι αλλαγές του τρόπου ζωής - λόγω της διακοπής του τσιγάρου και λόγω της χρήσης βαρενυκλίνης ή NRT- τα οποία ενδέχεται να επηρέασαν την αγγειακή λειτουργία, δεν καταγράφηκαν.

4.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ένα τρίμηνο πρόγραμμα φαρμακευτικά υποβοηθούμενης διακοπής του καπνίσματος, χρησιμοποιώντας είτε βαρενικλίνη είτε υποκατάστατα νικοτίνης , οδήγησε σε μείωση των εκπνεόμενων επιπέδων CO , του οξειδωτικού στρες και βελτιωμένη αρτηριακή ελαστικότητα σε όλους τους συμμετέχοντες. Η θεραπεία με βαρενικλίνη προκάλεσε μεγαλύτερη βελτίωση το πάχους του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα συγκριτικά με τη θεραπεία με NRT, πιθανόν λόγω της μεγαλύτερης μείωσης των συγκεντρώσεων του εκπνεόμενου CO. Στον ετήσιο επανέλεγχο οι αγγειακές παράμετροι και οι δείκτες οξειδωτικού στρες παρέμειναν σταθεροί σε όσους απείχαν από το κάπνισμα ενώ οι υποτροπιάζοντες καπνιστές εμφάνισαν επιδεινωμένες τιμές.

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπάρχουσα γνώση και σκοπός: Οι επιπτώσεις της φαρμακευτικά υποβοηθούμενης διακοπής του καπνίσματος στην αγγειακή λειτουργία και στους δείκτες οξειδωτικού στρες δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένες.

Υλικά και Μέθοδοι: Εκατόν ογδόντα οκτώ ενεργοί καπνιστές τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα λάμβανε βαρενικλίνη και η δεύτερη θεραπεία αντικατάστασης της νικοτίνης (NRT) για χρονική περίοδο τριών μηνών. Μετρήθηκαν: (α) Ο δείκτης ενίσχυσης (Aix, Augmentation index) και η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV, Pulse Wave Velocity) ,(β) η ακεραιότητα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα των υπογλώσσιων μικροαγγείων (PBR, Perfusion Boundary Region εύρους 5-25 μ m), ο οποίος συνιστά ένα δείκτη πάχυνσης του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα χρησιμοποιώντας υψηλής ευκρίνειας απεικόνιση (Sideview, Darkfield Imaging), (γ) τα επίπεδα του εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα(CO), (δ) τα επίπεδα πλάσματος της μαλονδιαλδεϋδης (MDA) και των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (PC) , ως δείκτες οξειδωτικού στρες στους 3 και τους 12 μήνες.

Αποτελέσματα: Μετά από τρεις μήνες θεραπείας τα επίπεδα CO, MDA, PC και Aix μειώθηκαν σε όλα τα υποκείμενα (μέσο CO: 25έναντι 6 ppm, MDA: 0,81 έναντι 0,63 nmol / L, PC: 0,102, έναντι 0,093 nmol / mg πρωτεΐνης, Aix: 13% έναντι 9%, $p < 0,05$) ενώ η PWV παρέμεινε αμετάβλητη. Η ακεραιότητα του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα ήταν βελτιωμένη στην ομάδα της βαρενικλίνης έναντι στην ομάδα

NRT (εύρος PBR 5-9 mm: $1,07 \pm 0,02$ έναντι $1,17 \pm 0,02$ mm, $p = 0,03$) με ταυτόχρονη σπουδαιότερη μείωση των επιπέδων CO (5 έναντι 7 ppm, $p = 0,02$). Στον επανέλεγχο του ενός έτους τα επίπεδα MDA, PC, Aix και PBR εύρους 5-25 mm βελτιώθηκαν περαιτέρω σε άτομα που απέφυγαν το κάπνισμα ($n = 84$ από τα 188), ενώ οι παραπάνω δείκτες και η PWV επιδεινώθηκαν στους υποτροπιάζοντες καπνιστές ($p < 0,05$).

Συμπεράσματα: Το πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος χρησιμοποιώντας είτε βαρενικλίνη είτε NRT για χρονική περίοδο τριών μηνών οδήγησε σε μείωση των CO, των δεικτών οξειδωτικού στρες, της αρτηριακής σκληρίας καθώς και βελτίωση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα. Αυτές οι επιδράσεις ήταν πιο εμφανείς στην ομάδα που έλαβαν βαρενικλίνη, πιθανώς λόγω της σπουδαιότερης μείωσης των επιπέδων CO και διατηρήθηκαν στο ένα έτος μόνο σε όσους απέφυγαν το κάπνισμα.

Λέξεις-κλειδιά: Διακοπή καπνίσματος, βαρενικλίνη, νικοτινικά υποκατάστατα, γλυκοκάλυκας, αορτική σκληρία, pulse wave velocity, augmentation index, μονοξείδιο του αζώτου.

6 ABSTRACT

Background and aims: The effects of medically-aided smoking cessation on vascular function and oxidative stress are not fully clarified.

Methods: One hundred eighty-eight current smokers were randomized to varenicline or nicotine replacement treatment (NRT) for a 3-month period. We assessed: (a) augmentation index (Aix) and pulse wave velocity (PWV); (b) perfusion boundary region (PBR) of sublingual microvasculature (range: 5e25 mm), an index of the endothelial glycocalyx thickness, using Sideview, Darkfield imaging; (c) the exhaled CO; and (d) the malondialdehyde (MDA) and protein carbonyls (PC) plasma levels, as markers of oxidative stress, at baseline and after 3 and 12 months.

Results: After 3 months of treatment, CO, MDA, PC and Aix were decreased in all subjects (median CO: 25 vs. 6 ppm, MDA: 0.81 vs. 0.63 nmol/L, PC: 0.102, vs. 0.093 nmol/mg protein, Aix: 13% vs. 9%, $p < 0.05$) while PWV remained unchanged. Endothelial glycocalyx integrity showed a greater improvement in the varenicline than the NRT treatment (PBR range 5e9 mm: 1.07 ± 0.02 vs. 1.17 ± 0.02 mm, $p = 0.03$) in parallel with the greater CO reduction (5 vs. 7 ppm, $p = 0.02$). At 1-year follow-up, MDA, PC, Aix and PBR at 5e25 mm range were further improved in subjects who abstained from smoking ($n = 84$ out of 188), while the above markers and PWV deteriorated in relapsed smokers ($p < 0.05$).

Conclusions: A smoking cessation program using varenicline or NRT for 3 months resulted in a decrease of CO, oxidative stress, arterial stiffness and restored endothelial glycocalyx. These effects were more evident after varenicline treatment, likely because of a greater CO reduction, and were maintained after 1 year only in subjects who abstained from smoking.

Conclusions

A 3-month smoking cessation programme, using either varenicline or NRT, resulted in a decrease of exhaled CO levels, improved arterial elasticity and reduced oxidative stress in all participants.

Varenicline treatment resulted in a greater improvement of endothelial glycocalyx thickness than NRT, likely because of the more effective reduction of exhaled CO concentrations. At 12 months of follow-up, vascular properties and oxidative stress remained improved in subjects who abstained from smoking while deteriorated in relapsed smokers.

7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO: The tobacco (HYPERLINK "<http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco>" <http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco> atlas/en)
2. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull*. 1996 Jan;52(1):12-21. PubMed PMID: 874629 Mar;35(9):590-8. doi: 10.1093/eurheartj/eh538. Epub 2013 Dec 13. PubMed PMID: 24334711.
3. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jul 2;290(1):86-97. Review. PubMed PMID: 12837716.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1519. Epub 2004 Jun 22. PubMed PMID: 15213107; PubMed Central PMCID: PMC437139.
5. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y; Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 15;54(25):2382-7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.020. PubMed PMID: 20082928.
6. Effective tobacco control is key to rapid progress in reduction of noncommunicable diseases. *Lancet*. 2012 Mar 31;379(9822):1269-71. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60615-6. Epub 2011 Sep 28. Review. PubMed PMID: 21963004; PubMed Central PMCID: PMC3260384.
7. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, Perier MC, Empana JP, Reiner Ž, Fras Z, Jennings C, Kotseva K, Wood D, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J*. 2014
8. Glantz S, Gonzalez M, Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2. Review. PubMed PMID: 23728690.
9. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000146. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000146. PubMed PMID: 15266423.
10. Kralikova E, Kozak JT, Rasmussen T, Gustavsson G, Le Houezec J. Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler. *BMC Public Health*. 2009 Nov 27;9:433. doi: 10.1186/1471-2458-9-433. PubMed PMID: 19943947; PubMed Central PMCID: PMC2792228.

11. 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care*. 2008 Sep;53(9):1217-22. PubMed PMID: 18807274.1 12.
12. Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ J*. 2006 Oct;70(10):1231-9. Review. PubMed PMID: 16998252
13. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32. Review. PubMed PMID: 15198963.
14. M, Stroes ES, Vink H: Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men. *Pharmacol.Rep*. 2006, 58 Suppl:75-80
15. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, Ince C, Broekhuizen LN, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H: Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J.Appl.Physiol* 2008, 104:845852
16. Noble MI, Drake-17.Holland AJ, Vink H: Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *QJM*. 2008, 101:513518.
17. Van Teeffelen JW, Brands J, Stroes ES, Vink H: Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. *Trends Cardiovasc.Med*. 2007, 17:101-105.
18. Van den Berg BM, Nieuwdorp 19. Fang Q, Sun H, Mayhan WG. Impairment of nitric oxide synthase-dependent dilatation of cerebral arterioles during infusion of nicotine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Feb;284(2):H528-34. Epub 2002 Oct 10. PubMed PMID: 12388280.
19. Arrick DM, Mayhan WG. Acute infusion of nicotine impairs nNOS-dependent reactivity of cerebral arterioles via an increase in oxidative stress. *J Appl Physiol (1985)*. 2007 Dec;103(6):2062-7. Epub 2007 Sep 27. PubMed PMID: 17901243. 16.
20. Moccia F, Frost C, Berra-Romani R, Tanzi F, Adams DJ. Expression and function of neuronal nicotinic ACh receptors in rat microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Feb;286(2):H486-91. Epub 2003 Sep 25. PubMed PMID: 14512281.
21. Fang Q, Sun H, Mayhan WG. Impairment of nitric oxide synthase-dependent dilatation of cerebral arterioles during infusion of nicotine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Feb;284(2):H528-34. Epub 2002 Oct 10. PubMed PMID: 12388280.
22. Fang Q, Sun H, Arrick DM, Mayhan WG. Inhibition of NADPH oxidase improves impaired reactivity of pial arterioles during chronic exposure to nicotine. *J Appl Physiol (1985)*. 2006 Feb;100(2):631-6. Epub 2005 Oct 6. PubMed PMID: 16210431.

23. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, Kiowski W, Lüscher TF, Mancia G, Natali A, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Spieker LE, Taddei S, Webb DJ; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005 Feb;23(2):233-46. Review. PubMed PMID: 15662207.
24. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(6):670-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq426. Epub 2010 Dec 7. Review. PubMed PMID: 21138935; PubMed Central PMCID: PMC3056204.
25. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, Shaw LJ, Faergeman O, Cohn J, Bahr R, Koenig W, Demirovic J, Arking D, Herrera VL, Badimon J, Goldstein JA, Rudy Y, Airaksinen J, Schwartz RS, Riley WA, Mendes RA, Douglas P, Shah PK; SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 17;98(2A):2H-15H. Epub 2006 Jun 12. Review. PubMed PMID: 16843744.
26. Pittilo M. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol* 2000; 81:219–30.
27. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; 41:183
28. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997; 95:31–8.
29. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014 Jul;69(7):777-84. doi: 10.1111/anae.12661. Epub 2014 Apr 18 Review. PubMed PMID: 24773303.
30. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007 Jun;454(3):345-59. Epub 2007 Jan 26. Review. PubMed PMID: 17256154; PubMedCentral PMCID: PMC1915585.
31. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;(176Pt1):1-40. Review. PubMed PMID: 16999215.

32. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul 15;87(2):300-10. doi: 10.1093/cvr/cvq137. Epub 2010 May 11. Review. PubMed PMID: 20462866.
33. Izzo JL Jr. Brachial vs. Central Systolic Pressure and Pulse Wave Transmission Indicators: A Critical Analysis. *Am J Hypertens.* 2014 Sep 18. pii: hpu135. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25233859.
34. Cheng HM, Sung SH, Shih YT, Chuang SY, Yu WC, Chen CH. Measurement of central aortic pulse pressure: noninvasive brachial cuff-based estimation by a transfer function vs. a novel pulse wave analysis method. *Am J Hypertens.* 2012 Nov;25(11):1162-9. doi: 10.1038/ajh.2012.116. Epub 2012 Aug 9. PubMed PMID: 22874891.
35. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 326(5), 310–318 (1992).
36. Ernst E, Koenig W, Matrai A, Filipiak B, Stieber J. Blood rheology in healthy cigarette smokers. Results from the MONICA project, Augsburg. *Arteriosclerosis* 8(4), 385–388 (1988).
37. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 258(9), 1183–1186 (1987).
38. Ernst E. Fibrinogen: its emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology* 45(2), 87–93 (1994).
39. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am. Heart J.* 115 (1 Pt 2), 242–249 (1988).
40. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(10), 1731–1737 (2004).
40. Benowitz NL. *Nicotine Safety and Toxicity.* Oxford University Press, NY, USA (1998).
41. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 226(4671), 180–182 (1984).
42. Asplund K. Smokeless tobacco and cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 45(5), 383–394 (2003).
43. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P 3rd. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin. Pharmacol. Ther.* 44(1), 23–28 (1988).
44. Eliasson M, Lundblad D, Hagg E. Cardiovascular risk factors in young snuff-users and cigarette smokers. *J. Intern. Med.* 230(1), 17–22. (1991).

- 45 .Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29(7), 1422–1431 (1997).
46. Dacosta A, Guy JM, Tardy B, Gonthier R, Denis L, Lamaud M. Myocardial infarction and nicotine patch: a contributing or causative factor? *Eur Heart J.* 1993;14:1709-1711.
47. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis.* 2010;8:8.
48. Matthew TP, Herity NA. Acute myocardial infarction soon after nicotine replacement therapy. *QJM.* 2001;93:503-504.
49. Ottervanger JP, Festen JM, de Vries AG, Stricker BH. Acute myocardial infarction while using the nicotine patch. *Chest.* 1995;107:1765-1766.
50. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, McNeil JJ. Predictors and timing of adverse experiences during transdermal nicotine therapy. *Drug Saf.* 1999;20:545-555.
51. FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function. *Am. Heart J.* 115(1 Pt 2), 267–271 (1988). 41) Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 46(1), 79–90(2003). Succinct outline of the scientific evidence on the mechanisms of tobacco smoke-induced vascular injury.
- 52 .Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 94(1), 6–9 (1996).
53. Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Papamichael CM *et al.* Oral administration of ascorbic acid attenuates endothelial dysfunction after short-term cigarette smoking. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 73(6),417–422 (2003).
54. Lehr HA, Weyrich AS, Saetzler RK *et al.* Vitamin C blocks inflammatory platelet-activating factor mimetics created by cigarette smoking. *J. Clin. Invest.* 99(10),2358–2364 (1997).
- 55 .Zhang J, Ying X, Lu Q *et al.* A single high dose of vitamin C counteracts the acute negative effect on microcirculation induced by smoking a cigarette. *Microvasc. Res.* 58(3), 305–311 (1999).
56. Katayama Y, Shige H, Yamamoto A, Hirata F, Yasuda H. Oral vitamin C ameliorates smoking-induced arterial wall stiffness in healthy volunteers. *J. Atheroscler. Thromb.* 11(6), 354–357 (2004).
57. Stadler N, Eggermann J, Voo S, Kranz A, Waltenberger J. Smoking-induced monocyte dysfunction is reversed by vitamin C supplementation *in vivo*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27(1), 120–126 (2007).

58. Duthie GG, Arthur JR, Beattie JA *et al.* Cigarette smoking, antioxidants, lipid peroxidation, and coronary heart disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 686, 120–129 (1993).
59. Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y *et al.* Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. *Atherosclerosis* 79(2–3), 245–252 (1989). 49 Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y *et al.* Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. *Atherosclerosis* 79(2–3), 245–252 (1989).
60. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ *et al.* Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 104(16), 1905–1910 (2001).
61. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D *et al.* Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88(5 Pt 1), 2149–2155 (1993).
62. Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Smoking impairs endothelium-dependent relaxation of saphenous vein. *Br. J. Surg.* 80(10), 1242–1245 (1993).
63. Willett WC, Green A, Stampfer MJ *et al.* Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N. Engl. J. Med.* 317(21), 1303–1309 (1987)
64. Benowitz NL, Hall SM, Herning RI *et al.* Smokers of low-yield cigarettes do not consume less nicotine. *N. Engl. J. Med.* 309(3), 139–142 (1983).
65. Jacobs EJ, Thun MJ, Apicella LF. Cigar smoking and death from coronary heart disease in a prospective study of US men. *Arch. Internal Med.* 159(20), 2413–2418 (1999).
66. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N. Engl. J. Med.* 340(23), 1773–1780 (1999).
67. Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. *Tob. Control*, 14, 315–320 (2005).
68. He J, Vupputuri S, Allen K *et al.* Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. *N. Engl. J. Med.* 340(12), 920–926 (1999).
69. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 111(20), 2684–2698 (2005).

70. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob. Control* 8(2), 156–160 (1999).
71. Donnan GA, McNeil JJ, Adena MA *et al.* Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia. *Lancet* 2(8664), 643–647(1989).
72. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR *et al.* Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *Br. Med. J.* 329(7459), 200–205 (2004).
73. US Department of Health and Human Services . *The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General.* Washington, DC: US Dept Health and Human Services; 1990. CDC publication 90-8416
74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 1997–2001 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 2005 ; 54 (25): 625 - 628 .
75. O'Hara P , Connett JE , Lee WW , Nides M , Murray R , Wise R . Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study . *Am J Epidemiol* . 1998 ; 148 (9): 821 – 830.
76. Parsons AC , Shraim M , Inglis J , Aveyard P , Hajek P . Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1): CD006219 .
77. Hunter KA, Garlick PJ, Broom I, Anderson SE, McNurlan MA. Effects of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin. Sci. (Colch.)* 100(4), 459–465 (2001).
78. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45(4), 589–594 (2005).
79. Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, Landfeldt B, Westin A. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine Tob. Res.* 3(3), 249–255 (2001).
80. Stubbe I, Eskilsson J, Nilsson-Ehle P. High-density lipoprotein concentrations increase after stopping smoking. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 284(6328), 1511–1513 (1982).
81. Oren S, Isakov I, Goltzman B *et al.* The influence of smoking cessation on hemodynamics and arterial compliance. *Angiology* 57(5), 564–568 (2006)

82. Peters RW, Brooks MM, Todd L, Liebson PR, Wilhelmsen L; The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Smoking cessation and arrhythmic death: the CAST experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26(5), 1287–1292 (1995).
83. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 46(1), 11–29 (2003).
84. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 46(1), 31–38 (2003).
85. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 314(5), 271–275 (1986) 1
86. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 46(1), 31–38 (2003).
87. Lightwood J. The economics of smoking and cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 46(1), 39–78 (2003).
88. Brown AI, Garber AM. A concise review of the cost–effectiveness of coronary heart disease prevention. *Med. Clin. North Am.* 84(1), 279–297 (2000).
89. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE *et al.* Predictors of smoking cessation after percutaneous coronary revascularization. *Mayo Clin. Proc.* 73(3), 205–209 (1998).
90. Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 359(9301), 114–117 (2002)
91. Botella-Carretero JI, Escobar-Morreale HF, Martin I, *et al.* Weight gain and cardiovascular risk factors during smoking cessation with bupropion or nicotine. *Horm Metab Res* 2004;36:178–82
92. Bakhru A, Erlinger TP. Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Med* 2005; 2:e160.
93. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004; 328:217–9.
94. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160:939–44(138) Farrelly MC , Pechacek TF , Thomas KY , Nelson D . The impact of tobacco control programs on adult smoking . *Am J Public Health* . 2008 ; 98 (2) : 304 - 309 .
95. Johnston LD, O’Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. More good news on teen smoking: rates at or near record lows . <http://www.monitoringthefuture.org>. Accessed October 15, 2009 .

96. Hines D , Fretz AC , Nollen NL . Regular and occasional smoking by college students: personality attributions of smokers and nonsmokers . *Psychol Rep* . 1998 ; 83 (3 Pt 2): 1299 - 1306 .
97. Clark EM , Klesges RC , Neimeyer RA . Attributions about sexual behavior, attractiveness and health as a function of subjects' and targets' sex and smoking status . *Basic Appl SocPsych* . 1992 ; 13 (2): 205 - 216 .
98. Cooper WH , Kohn PM . The social image of the young female smoker . *Br J Addict* . 1989 ; 84 (8): 935 - 941 .
99. Dermer ML , Jacobsen E . Some potential negative social consequences of cigarette smoking: marketing research in reverse . *J Appl Soc Psychol* . 1986 ; 16 (8): 702 - 725.
100. Lancaster T , Stead L . Physician advice for smoking cessation . *Cochrane Database Syst Rev* . 2004 ;(4): CD000165 .
101. Balas EA , Weingarten S , Garb CT , Blumenthal D , Boren SA , Brown GD . Improving preventive care by prompting physicians. *Arch Intern Med* . 2000; 160 (3): 301 - 308 . 164)
102. van Berkel TF, Boersma H, Roos-Hesselink JW, Erdman RA, Simoons ML. Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999; 20:1773–82.
103. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Packard KA. Comparison of conservative and aggressive smoking cessation treatment strategies following coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2004; 125:435–8.
104. Haustein KO. What can we do in secondary prevention of cigarette smoking? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:476–85.
105. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422–31.
- 106 .Hubbard R, Lewis S, Smith C, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416–21.
- 107.. Romanowich P, Mintz J, Lamb RJ. The relationship between self-efficacy and reductions in smoking in a contingency management procedure. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;17(3):139-45. doi: 10.1037/a0015842. PubMed PMID: 19586228; PubMed Central PMCID: PMC3105444.
108. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):28-41. doi10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961. Epub 2013 Dec 9. PubMed PMID: 24323793.

109. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):221-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008. Epub 2010 Jan 4. PubMed PMID: 20048210; PubMedCentral PMCID: PMC4096941
110. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 May 4;344:e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. Review. PubMed PMID: 22563098; PubMed Central PMCID: PMC3344735..
111. van den Bergmotel FW, Wollersheim H, van Langen H, Smilde TJ, den Arend J, Thien T. Two years of smoking cessation does not reduce arterial wall thickness and stiffness. *Neth J Med*. 2004 Jul-Aug;62(7):235-41. PubMed PMID: 15554598.
112. Li H, Srinivasan SR, Berenson GS. Comparison of the measures of pulsatile arterial function between asymptomatic younger adult smokers and former smokers: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 2006 Sep;19(9):897-901. PubMed PMID: 16942930.
113. Roux A, Motreff P, Perriot J, Pereira B, Lusson JR, Duale C, Morand D, Dubray C. Early improvement in peripheral vascular tone following smoking cessation using nicotine replacement therapy: aortic wave reflection analysis. *Cardiology*. 2010;117(1):37-43. doi: 10.1159/000319596. Epub 2010 Sep 30. PubMed PMID:20881393.
114. Zhang P, Guo R, Xiao D, Chu S, Gong L, Zhang C, Jing B, Li M. Influence of smoking cessation on carotid artery wall elasticity evaluated by echo-tracking. *J Clin Ultrasound*. 2012 Jul-Aug;40(6):352-6. doi: 10.1002/jcu.21920. Epub 2012 Apr 17. PubMed PMID: 22508424.
115. Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Rosas M. Improvement of aortic reflection wave responses 6 months after stopping smoking: a prospective study. *Blood Press Monit*. 2009 Apr;14(2):69-75. doi: 10.1097/MBP.0b013e32832941ea. PubMed PMID: 19305186.
116. Oren S, Isakov I, Goltzman B, Kogan J, Turkot S, Peled R, Yosefy C. The influence of smoking cessation on hemodynamics and arterial compliance. *Angiology*. 2006 Oct-Nov;57(5):564-8. PubMed PMID: 17067978.
117. Rehill N, Beck CR, Yeo KR, Yeo WW. The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jun;61(6):767-73. PubMed PMID: 16722843; PubMed Central PMCID: PMC1885113.
118. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity: an in vivo and in vitro correlation. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 5;39(11):1758-63. PubMed PMID: 12039488.

119. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M. Reversible reduction in plasma concentration of nitric oxide induced by cigarette smoking in young adults. *Am J Cardiol*. 1997 Jun 1;79(11):1538-41. PubMed PMID: 9185651.
120. Johnson HM, Piper ME, Baker TB, Fiore MC, Stein JH. Effects of smoking and cessation on subclinical arterial disease: a substudy of a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2012;7(4):e35332. doi: 10.1371/journal.pone.0035332. Epub 2012 Apr 9. PubMed PMID: 22496918; PubMed Central PMCID: PMC3322167
121. Adamopoulos D, Argacha JF, Gujic M, Preumont N, Degaute JP, van de Borne P. Acute effects of nicotine on arterial stiffness and wave reflection in healthy young non-smokers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009 Aug;36(8):784-9. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05141.x. Epub 2009 Jan 17. PubMed PMID: 19207722..
122. Adamopoulos D, van de Borne P, Argacha JF. New insights into the sympathetic, endothelial and coronary effects of nicotine. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008 Apr;35(4):458-63. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04896.x. Review. PubMed PMID:18307741.
123. Kimmel SE, Berlin JA, Miles C, Jaskowiak J, Carson JL, Strom BL. Risk of acute first myocardial infarction and use of nicotine patches in a general population. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1297-302. PubMed PMID: 11300438.
124. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007 May;49(5):981-5. Epub 2007 Mar 19. Erratum in: *Hypertension*. 2007 Jul;50(1):e11. PubMed PMID: 17372029.
125. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):10-5. PubMed PMID: 11799071.
126. Ohishi M, Tatara Y, Ito N, Takeya Y, Onishi M, Maekawa Y, Kato N, Kamide K, Rakugi H. The combination of chronic kidney disease and increased arterial stiffness is a predictor for stroke and cardiovascular disease in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2011 Nov;34(11):1209-15. doi: 10.1038/hr.2011.117. Epub 2011 Aug 4. PubMed PMID: 21814210.
127. Petruzzelli S, Tavanti LM, Pulerà N, Fornai E, Puntoni R, Celi A, Giuntini C. Effects of nicotine replacement therapy on markers of oxidative stress in cigarette smokers enrolled in a smoking cessation program. *Nicotine Tob Res*. 2000 Nov;2(4):345-50. PubMed PMID: 11197314.
128. Kato T, Umeda A, Miyagawa K, Takeda H, Adachi T, Toyoda S, Taguchi Inoue T, Node K. Varenicline-assisted smoking cessation decreases oxidative stress and restores endothelial function. *Hypertens Res*. 2014 Jul;37(7):655-8. doi: 10.1038/hr.2014.52. Epub 2014 Mar 20. PubMed PMID: 24646641.

129. Umeda A, Kato T, Yamane T, Yano H, Ieiri T, Miyagawa K, Takeda H, Okada Y. Does smoking cessation with varenicline worsen vascular endothelial function? *BMJ Open*. 2013 Jun 21;3(6). pii: e003052. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003052. PubMed PMID: 23794597; PubMed Central PMCID: PMC3693419.
130. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, Cosentino F, Deanfield J, Gallino A, Ikonomidis I, Kremastinos D, Landmesser U, Protogerou A, Stefanadis C, Tousoulis D, Vassalli G, Vink H, Werner N, Wilkinson I, Vlachopoulos C. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Dec;18(6):775-89. doi: 10.1177/1741826711398179. Review. PubMed PMID: 21450600.
131. K.K. Teo, S. Ounpuu, S. Hawken, M.R. Pandey, V. Valentin, D. Hunt, R. Diaz, W. Rashed, R. Freeman, L. Jiang, X. Zhang, S. Yusuf, Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study, *Lancet* 368 (2006) 647-658.
132. Barbara Messner, David Bernhard, Smoking and cardiovascular disease mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis, *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol.* 34 (2014) 509e515.
133. S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel, P. Boutouyrie, C. Giannattasio, D. Hayoz, B. Pannier, C. Vlachopoulos, I. Wilkinson, H. Struijker-Boudier, Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications, *Eur. Heart J.* 27 (2006) 2588-3260.
134. P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar, I. Gautier, A. Benetos, P. Lacolley, S. Laurent, Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study, *Hypertension* 39 (2002) 10-15.
135. S. Reitsma, D.W. Slaaf, H. Vink, M.A. van Zandvoort, M.G. oude Egbrink, The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization, *Pflugers Arch.* 454 (2007) 345-359.
136. J.W. Van Teeffelen, J. Brands, E.S. Stroes, H. Vink, Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels, *Trends Cardiovasc Med.* 17 (2007) 101-105.
137. M. Nieuwdorp, T.W. van Haften, M.C. Gouverneur, H.L. Mooij, M.H. van Lieshout, M. Levi, J.C. Meijers, F. Holleman, J.B. Hoekstra, H. Vink, J.J. Kastelein, E.S. Stroes, Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo, *Diabetes* 55 (2006) 480-486.
138. C.A. Vlahu, B.A. Lemkes, D.G. Struijk, M.G. Koopman, R.T. Krediet, H. Vink, Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients, *J. Am. Soc. Nephrol.* 23 (2012) 1900-1908, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2011121181>.

139. X. Marechal, R. Favory, O. Joulin, D. Montaigne, S. Hassoun, B. Decoster, F. Zerimech, R. Neviere, Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress, *Shock* 29 (2008) 572-576, <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013-318157e926>.
140. I. Ikonomidis, G. Pavlidis, V. Lambadiari, F. Kousathana, M. Varoudi, F. Spanoudi, E. Maratou, J. Parissis, H. Triantafyllidi, G. Dimitriadis, J. Lekakis, Early detection of left ventricular dysfunction in first-degree relatives of diabetic patients by myocardial deformation imaging: the role of endothelial glycocalyx damage, *Int. J. Cardiol.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.056> 10. Available online 8 January 2017.
141. I. Ikonomidis, S. Tzortzis, I. Andreadou, I. Paraskevaidis, C. Katseli, P. Katsimbri, G. Pavlidis, J. Parissis, D. Kremastinos, M. Anastasiou-Nana, J. Lekakis, Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis, *Circ. Cardiovasc Imaging* 7 (2014) 619-628, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001193>.
142. I. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Giustarini, A. Milzani, R. Colombo, Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress, *Clin. Chim. Acta* 329 (1e2) (2003) 23-38.
143. A.L. Pipe, M.J. Eisenberg, A. Gupta, R.D. Reid, N.G. Suskin, J.A. Stone, Smoking cessation and the cardiovascular specialist: canadian Cardiovascular Society position paper, *Can. J. Cardiol.* 27 (2011) 132-137.
144. Arthur S. Leon, AHA Scientific Statement, Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. An American heart association scientific statement from the council on clinical Cardiology (subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention) and the council on nutrition, physical activity, and metabolism (subcommittee on physical activity), in collaboration with the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation, *Circulation* 124 (2011) 2458-2473.
145. N.L. Benowitz, S.G. Gourlay, Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy, *J. Am. Coll. Cardiol.* 29 (1997) 1422-1431.
146. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, Van Tosh A, Gaffney M, Yunis C, Arteaga C, Borer JS. Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. *Am. J. Ther.* 201;20:235-246. doi: 10.1097/MJT.0b013e31828d455b.
147. I. Ikonomidis, S. Tzortzis, T. Papaioannou, A. Protogerou, K. Stamatelopoulos, C. Papamichael, N. Zakopoulos, J. Lekakis, Incremental value of arterial wave reflections in the determination of left ventricular diastolic dysfunction in untreated patients with essential hypertension, *J. Hum. Hypertens.* 22 (2008) 687-698.

148. J.T. Parissis, K. Kourea, I. Andreadou, I. Ikonmidis, S. Markantonis, K. Ioannidis, I. Paraskevaidis, E. Iliodromitis, G. Filippatos, Kremastinos DT. Effects of Darbepoetin Alfa on plasma mediators of oxidative and nitrosative stress in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 103 (2009) 1134-1138.
149. I. Berlin, A. Cournot, P. Renout, J. Duchier, M. Safar, Peripheral haemodynamic effects of smoking in habitual smokers. A methodological study, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 38 (1990) 57-60.
150. N. Rehill, C.R. Beck, K.R. Yeo, W.W. Yeo, The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61 (2006) 767-773.
151. J.F. Argacha, D. Adamopoulos, M. Gujic, D. Fontaine, N. Amyai, G. Berkenboom, B.P. Van de, Acute effects of passive smoking on peripheral vascular function, *Hypertension* 51 (2008) 1506-1511.
152. R.T. Lee, R.D. Kamm, Vascular mechanics for the cardiologist, *J. Am. Coll. Cardiol.* (1994) 1289-1295.
153. D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch, et al., Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis, *Lancet* 340 (1992) 1111-1115.
154. I. Ikonmidis, J. Lekakis, G. Vamvakou, F. Andreotti, P. Nihoyannopoulos, Cigarette smoking is associated with increased circulating proinflammatory and procoagulant markers in patients with chronic coronary artery disease: effects of aspirin treatment, *Am. Heart J.* 149 (2005) 832-839. PubMed PMID: 15894964.
155. Heather M. Johnson, Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: one-year outcomes from a randomized clinical trial, *J. Am. Coll. Cardiol.* 55 (2010) 1988-1995.
156. W.S. Webster, T.B. Clarkson, H.B. Lofland, Carbon monoxide-aggravated atherosclerosis in the squirrel monkey, *Exp. Mol. Pathol.* 13 (1970) 36-50.
157. N. Settasatian, C. Settasatian, P. Yongsakulchai, I. Sarutipai boon, P. Pitvejthurakit, et al., Breath carbon monoxide and carboxyhemoglobin are related to abnormal blood lipid profile in smokers, *Atherosclerosis* 235 (2014) -283--284.
158. G. Peluffo, P. Calcerrada, L. Piacenza, N. Pizzano, R. Radi, Superoxide-mediated inactivation of nitric oxide and peroxynitrite formation by tobacco smoke in vascular endothelium: studies in cultured cells and smokers, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 296 (2009) H1781-H1792.
159. D. Weber, M.J. Davies, T. Grune, Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: focus on sample preparation and derivatization conditions, *Redox Biol.* 5 (2015) 367e380, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.005>.

160. C. Delles, L.U. Zimmerli, D.J. McGrane, C.H. Koh-Tan, V.L. Pathi, A.J. McKay, T. Steedman, H.J. Dargie, C.A. Hamilton, A.F. Dominiczak, Vascular stiffness is related to superoxide generation in the vessel wall, *J. Hypertens.* 26 (2008) 946-955.

161. G. Mandraffino, C.O. Aragona, M. Scuruchi, F. Mamone, A. D'Ascola, et al., Biglycan expression, earlier vascular damage and pro-atherogenic profile improvement after smoke cessation in young people, *Atherosclerosis* (2017). Published online: January 14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.012>.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης					
Characteristics	Πίνακας 2. Επίδραση της διακοπής καπνίσματος με την χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων για 31 εβδομάδες στην αρτηριακή σκληρία, ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, NRT			p	Controls (n=94)
	All subjects (n=188)	Varenicline (n=94)	NRT (n=94)		
Age (years)	50±10	49 ±10	51±10	0.6	49±12
Male	102 (55%)	52 (56%)	50 (53%)	0.77	50 (53%)
BMI (kg/m ²)	28±4	28±5	28±5	0.76	27±5
Diabetes	15 (7%)	6 (6%)	9 (10%)	0.79	7 (7%)
Dyslipidaemia	62 (33%)	30 (32%)	31 (33%)	0.22	31 (33%)
Hypertension	32 (17%)	12 (13%)	20 (21%)	0.26	15 (16%)
PWV (m/s)	10.1±0.3	10.7±0.2	9.6±0.4	0.1	8.8±2.7 ^a
Aix (%)	13.3 (6-36)	13.8 (5.8-36.8)	12.9 (6.25-33.2)	0.12	8.6 (4.3-12) ^a
PBR 5-25 (μm)	2.09± 0.03	2.07±0.05	2.1±0.05	0.51	1.89±0.02 ^a
MDA (nM/L)	0.81 (0.45-1.33)	1.17 (0.41-3.82)	0.76 (0.45-1.17)	0.04	0.70 (0.48-0.90) ^a
PC (nmol/ mg protein)	0.102 (0.073-0.133)	0.098 (0.062-0.115)	0.115(0.084-0.166)	0.4	0.093(0.77–0.105) ^a
CO (ppm)	24 (17-36)	25 (18-38)	23 (17-36)	0.31	3.1 (2.5-4.5) ^b

;Aix: augmentation index; BMI: body mass index; CO: carbon monoxide; MDA: malondialdehyde; NRT: nicotine replacement therapy; PC: protein carbonyls; PWV: pulse wave velocity; values in brackets represent the interquartile range of the median; a statistically significant difference for comparison between smokers and healthy controls

<i>οξειδωτικό φορτίο και εκπνεόμενο CO</i>				
		Baseline	3 months	p
PWV	all subjects	10.1±0.3	10.1±0.2	0.5
	Varenicline	10.7±0.2	10.5±0.3	0.3
	NRT	9.6±0.4	9.7±0.2	0.3
Aix	all subjects	13.2 (6.1-34.2)	9 (2.4-27)	0.04
	Varenicline	13.8 (5.8-36.8)	9.1 (2.4-32.8)	0.03
	NRT	12.9 (6.2-33.2)	8.8 (1.8-26.1)	0.04
PBR 5-25µm	all subjects	2.09±0.03	2.08±0.03	0.4
	Varenicline	2.07±0.05	2.06±0.03	0.3
	NRT	2.1±0.05	2.1±0.05	0.2
PBR 5-9µm	all subjects	1.18±0.02	1.12±0.03	0.03
	Varenicline	1.15±0.02	1.07±0.02 ^a	0.009
	NRT	1.18±0.02	1.17±0.02	0.1
PBR 10-19µm	all subjects	2.21±0.08	2.22±0.06	0.3
	Varenicline	2.19±0.08	2.20±0.07	0.4
	NRT	2.23±0.08	2.24±0.07	0.2
PBR 20-25µm	all subjects	2.67±0.09	2.59±0.14	0.3
	Varenicline	2.65±0.1	2.57±0.15	0.2
	NRT	2.69±0.1	2.61±0.15	0.2
MDA	all subjects	0.81 (0.45-1.33)	0.63 (0.48-1.15)	0.04
	varenicline	1.17 (0.41-3.82)	1.02 (0.49-2.21)	0.03
	NRT	0.76 (0.45-1.17)	0.55 (0.47-1.19)	0.03
PC	all subjects	0.102 (0.073-0.133)	0.093 (0.076-0.118)	0.03
	varenicline	0.09 (0.062-0.115)	0.075 (0.054-0.118)	0.01

	NRT	0.115 (0.084-0.166)	0.094 (0.088-0.123)	0.03
CO	all subjects	24 (17-36)	6 (3-9)	<0.001
	varenicline	25 (18-38)	5 (3-8) ^a	<0.001
	NRT	23 (17-36)	7 (4-10)	<0.001

Ai (%) x: augmentation index; CO (ppm): carbon monoxide; MDA

(nmol/L):malondialdehyde NRT: nicotine replacement therapy; PC (nmol/mg protein):

protein carbonyls; PWV (m/sec): pulse wave velocity; PBR(μ m): perfusion boundary

region, the values represent the diameter of microvessel ;values in brackets represent

the interquartile range of the median; ^ap<0.05 for varenicline vs NRT

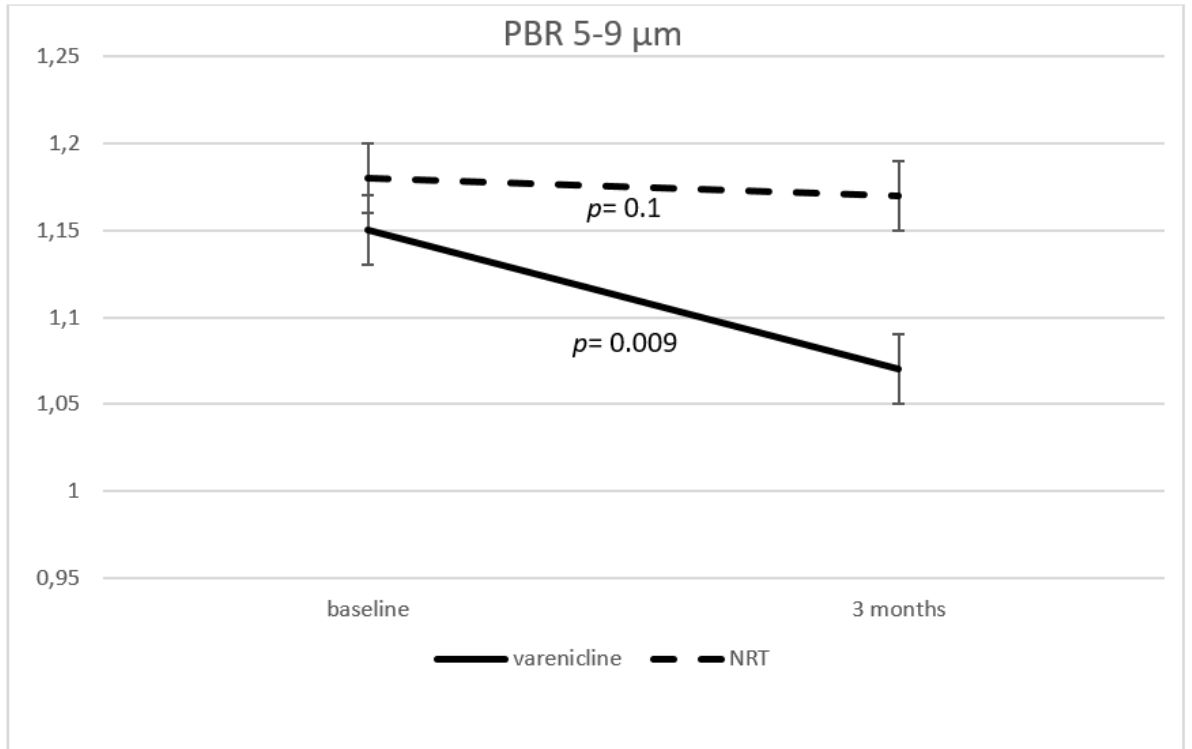
Πίνακας 3. Αρτηριακή σκληρία, ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας και οξειδωτικό φορτίο στα άτομα που απείχαν και τα άτομα που συνέχισαν το κάπνισμα στη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης

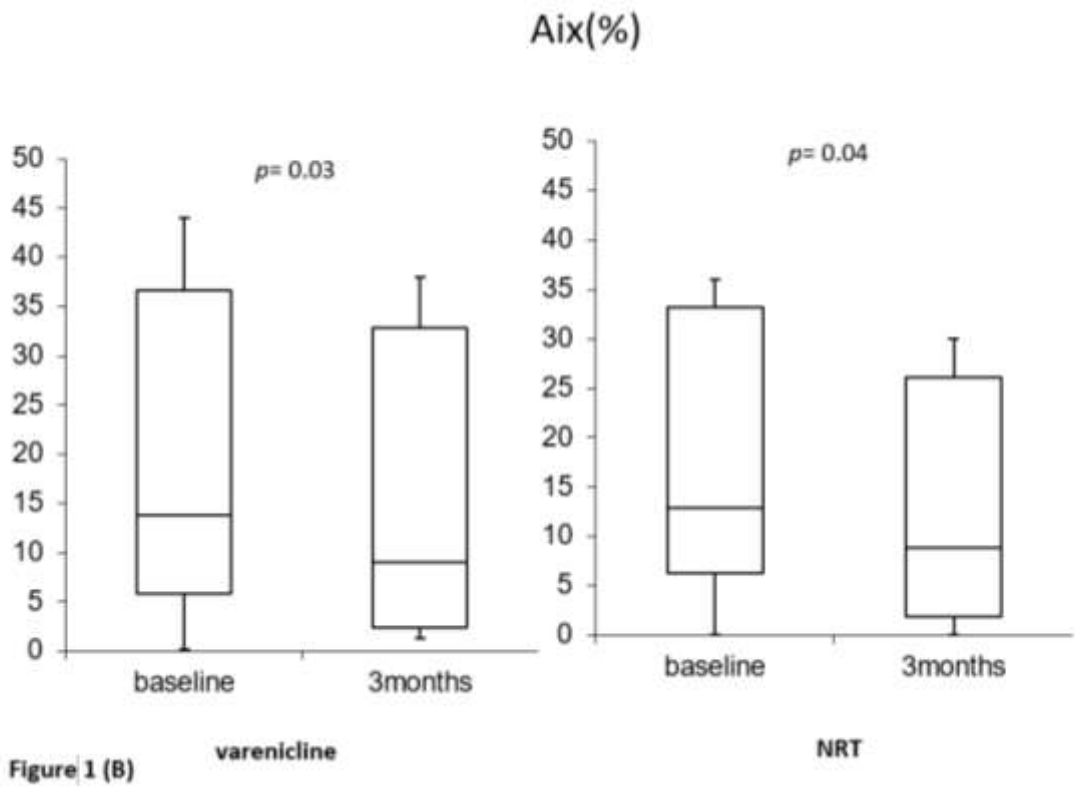
		Baseline	12 months	P
PWV	No abstinence	10.2±0.5	11.2±0.4	0.04
	abstinence	10.1±0.3	9.9±0.2 ^a	0.1
Aix	No abstinence	22(8-37)	24(17.3-25.2)	0.2
	abstinence	15(7-30) ^a	9(2.6-12) ^a	0.02
PBR 5-25μm	No abstinence	2.1±0.06	2.24±0.06	0.04
	abstinence	2.09±0.03	2.01±0.03 ^a	0.04
PBR 5-9μm	No abstinence	1.16±0.03	1.19±0.03	0.2
	abstinence	1.18±0.02 ^a	1.09±0.03 ^a	0.03
PBR 10-19μm	No abstinence	2.30±0.08	2.46±0.06	0.04
	abstinence	2.21±0.08	2.28±0.07 ^a	0.2
PBR 20-25 μm	No abstinence	2.54±0.09	2.76±0.15	0.04
	abstinence	2.67±0.09	2.47±0.13 ^a	0.04
MDA	No abstinence	0.77(0.42-0.96)	0.73 (0.48-0.97)	0.2
	abstinence	0.81 (0.45-1.33)	0.63 (0.47-1.1) ^a	0.03
PC	No abstinence	0.101 (0.080-0.13)	0.140 (0.11-0.17)	0.1
	abstinence	0.102 (0.073-0.133)	0.074 (0.065-0.13) ^a	0.03
CO	No abstinence	24 (18-37)	17 (11-20)	0.2
	abstinence	23 (17-35)	3 (2-6) ^a	<0.001

Aix (%): augmentation index, NRT: nicotine replacement therapy, PWV (m/sec): pulse wave velocity; PBR(μm): perfusion boundary region, the values represent the diameter of

microvessel NRT: nicotine replacement therapy, CO (ppm): carbon monoxide; MDA (nmol/L): malondialdehyde; PC (nmol/mg protein): protein carbonyls ;values in brackets represent the interquartile range of the median;

^a *p<0.05 for No abstinence vs abstinence from smoking at 1 year f/u*

**Figure 1 (A)**



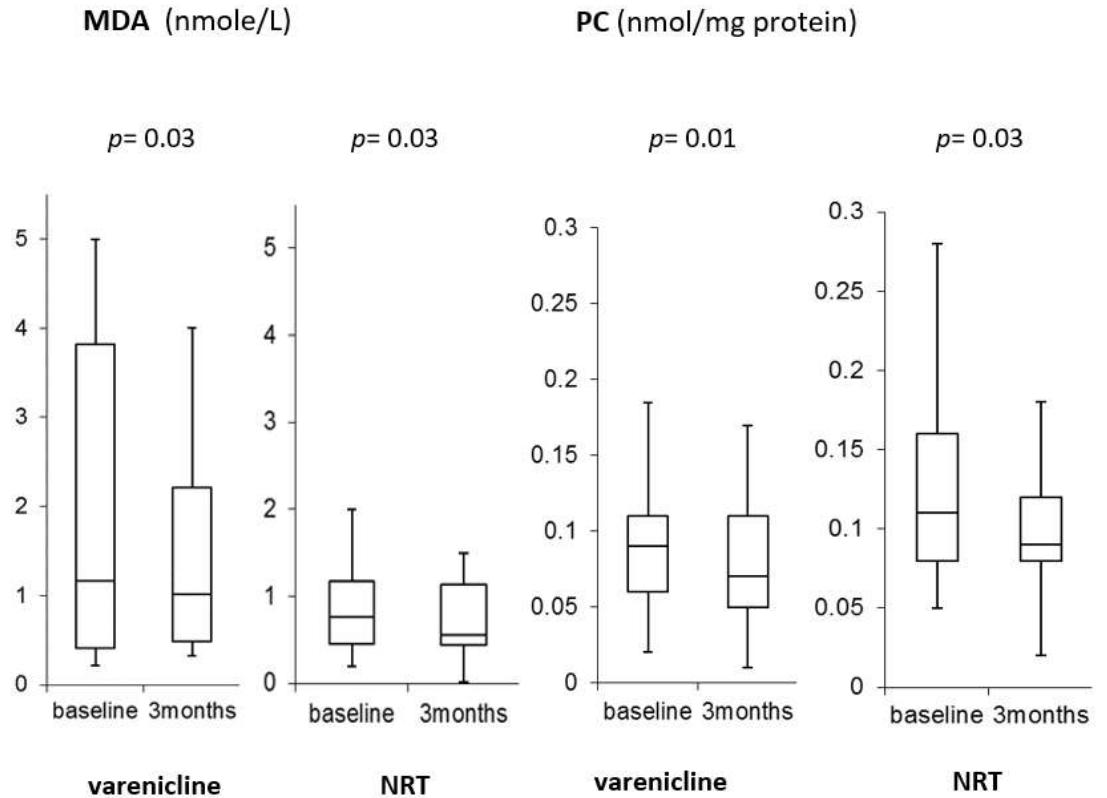


Figure 1 (C)

Εικονα (figure) 1. Επίδραση της διακοπής καπνίσματος με την χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων για 3 μήνες στην αρτηριακή σκληρία, ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα, οξειδωτικό φορτίο (a) ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα. Η χορήγηση βαρενυκλίνης προκαλεί μεγαλύτερη βελτίωση στον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα (perfusion boundary region -PBR) στα αγγεία με διάμετρο with 5-9 μm συγκριτικά με τα υποκατάστατα νικοτίνης (nicotine replacement treatment -NRT) στους 3 μήνες θεραπείας. $P=0.009$ τιμές πριν (baseline) έναντι τιμών στους 3 μήνες θεραπείας (3 months) με βαρενυκλίνη, ($p=0.03$ for interaction of treatment varenicline vs NRT) (b) αρτηριακή σκληρία Ο δείκτης ενίσχυσης σφυγμικού κύματος(Augmentation index -Aix%) μειώθηκε παρόμοια και με τις δυο θεραπείες διακοπής καπνίσματος (p for interaction of treatment= 0.1). $p<0.05$, τιμές πριν (baseline) έναντι τιμών στους 3 μήνες θεραπείας (3 months) (c) οξειδωτικό φορτίο Η μαλονδιαλδευδη (MDA) and πρωτεϊνικά καρβονύλια (PC) μειώθηκαν παρόμοια και με τις δυο θεραπείες διακοπής καπνίσματος (p for interaction of treatment= 0.1 for MDA and PC) . $p<0.05$, τιμές πριν (baseline) έναντι τιμών στους 3 μήνες θεραπείας (3 months)