



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΗ
ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Θέμα:

**Στεφανιαία νόσος, κλινικά συμπτώματα, θεραπευτική
αντιμετώπιση**

Φοιτήτρια:

Καλάμη Σταυρούλα

Νοσηλεύτρια

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων
για την απόκτηση του Διπλώματος Μεταπτυχιακών
Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2024

Επιβλέπων:

Γ. Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γ. ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ
2. Κ. ΠΑΠΠΑΣ
3. Α. ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟ

Αναπληρωματικό μέλος :

1. Χ. ΠΑΝΤΣΙΟΣ

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Coronary Heart Disease, Clinical Symptoms,
Treatment**

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη.....	5
Abstract.....	7
Κατάλογος Εικόνων.....	8
Συντομογραφίες.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	11
Κεφάλαιο 2. Στεφανιαία νόσος.....	13
2.1 Φυσιολογική λειτουργία καρδιαγγειακού συστήματος.....	13
2.2 Ορισμός Στεφανιαίας νόσου.....	16
2.3 Επιδημιολογικά δεδομένα σε παγκόσμια κλίμακα.....	17
2.4 Παθοφυσιολογία και παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου.....	19
2.5 Κλινική συμπτωματολογία και κατάταξη στεφανιαίας νόσου.....	24
2.6 Σταθερή στηθάγχη.....	29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	31
Κεφάλαιο 3. Σκοπός -Μεθοδολογία.....	32
3.1 Σκοπός και θέμα της μελέτης.....	32
3.2 Μεθοδολογία –Σχεδιασμός.....	33
Κεφάλαιο 4. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	34
4.1 Επιδημιολογία σταθερής στηθάγχης.....	34
4.2 Συμπτώματα σταθερής στηθάγχης.....	37
4.3 Θεραπευτική αντιμετώπιση σταθερής στηθάγχης (Πως επιλέγεται η κατάλληλη θεραπεία).....	39

4.3.1 Αλλαγές στον τρόπο ζωής του ασθενή που εμφανίζει σταθερή στηθάγχη λόγω χρόνιας στεφανιαίας νόσου.....	41
4.3.2 Φαρμακευτική αγωγή.....	43
4.3.3 Επαναγγείωση (Οι μέθοδοι της αγγειοπλαστικής και του Bypass).....	59
4.4 Διαφοροποίηση της σταθερής στηθάγχης που αντιστοιχεί σε σταθερή χρόνια στεφανιαία νόσο από τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.....	67
Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα.....	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	70

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας “Στεφανιαία νόσος , κλινικά συμπτώματα , θεραπευτική αντιμετώπιση”, ολοκληρώνεται κι ένας κύκλος σπουδών μου στο τμήμα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μου για τις γνώσεις που μοιράστηκαν μαζί μου και κυρίως τον κύριο Μ. Ματσάγκα που είναι ο ηγέτης και ιδρυτής αυτού του μεταπτυχιακού.

Ιδιαίτερα, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ θα πρέπει να πω στον καθηγητή μου και επιβλέπων της εργασίας μου κ . Κ. Παππά για τις πολύτιμες οδηγίες του και για το χρόνο που αφιέρωσε ώστε να φέρω σε πέρας αυτή την εργασία . Χωρίς τη συμβολή του, ειλικρινά ,δεν θα το είχα καταφέρει.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου ,και ιδιαίτερα τα παιδιά μου που με προέτρεψαν και με στήριξαν σε αυτή μου την προσπάθεια.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η στεφανιαία νόσος αναφέρεται [στη μείωση της ροής του αίματος](#) στην καρδιά εξαιτίας της αύξησης της [αθηρωματικής πλάκας](#) στις [αρτηρίες της](#) γύρω περιοχής. Αποτελεί την πιο συνηθισμένη από τις καρδιαγγειακές νόσους και οι μορφές με τις οποίες παρουσιάζεται περιλαμβάνουν τη [σταθερή στηθάγχη](#), την [ασταθή στηθάγχη](#) και το [έμφραγμα του μυοκαρδίου](#).

Σκοπός: Η μελέτη αποσκοπεί στο να διερευνήσει και να κατανοήσει τις νεώτερες απόψεις και ανακαλύψεις γύρω από τη στεφανιαία νόσο και κυρίως τη σταθερή στηθάγχη, τα συμπτώματα και τις επιπτώσεις αυτής στον ασθενή.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην υπάρχουσα διεθνή και εγχώρια βιβλιογραφία για τη στεφανιαία νόσο και ιδιαίτερα για τη στηθάγχη. Αναζητήθηκαν άρθρα σε ελληνική και αγγλική γλώσσα στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar, που είχαν δημοσιευθεί τα τελευταία 5-10 χρόνια.

Αποτελέσματα: Οι τρόποι αντιμετώπισης της σταθερής στηθάγχης ποικίλουν. Τόσο η φαρμακευτική όσο και η επεμβατική μέθοδος μπορούν να περιορίσουν και να αντιμετωπίσουν τη στηθάγχη που προκαλείται από τη στεφανιαία νόσο. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, επεμβατικές και μη, αποσκοπούν στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής του ασθενούς, που συχνά επιβαρύνεται από τη νόσο. Η χειρουργική μέθοδος της επαναγγείωσης επιλέγεται σε μερικές περιπτώσεις, συνήθως συνδυαστικά με φαρμακευτικές ή άλλες μεθόδους, προσφέροντας βέλτιστα αποτελέσματα για την αποκατάσταση της σταθερής στηθάγχης και των υπόλοιπων συμπτωμάτων της νόσου.

Συμπεράσματα: Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου θεραπείας και αποκατάστασης για τη στηθάγχη ή τα υπόλοιπα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου στηρίζεται σε ένα εξατομικευμένο πλάνο για κάθε ασθενή ξεχωριστά,

ανάλογα με τις ανάγκες, τις απαιτήσεις και τις προσδοκίες του πάσχοντα. Οι νεώτερες χειρουργικές τεχνικές είναι αρκετά αποτελεσματικές, ωστόσο συχνά απαιτούν συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή ή άλλες παρεμβάσεις.

Λέξεις –κλειδιά: στεφανιαία νόσος, σταθερή στηθάγχη, θεραπευτική αντιμετώπιση, επαναγγείωση

Abstract

Introduction: Coronary heart disease refers to the reduction of blood flow to the heart from the increase of atherosclerotic plaque in the arteries of the surrounding area. It is the most common of the cardiovascular diseases and the forms with which it presents include stable angina, unstable angina and myocardial infarction.

Purpose: The study aims to investigate and understand the new views and inquiries surrounding coronary heart disease and especially stable chest pain, its signs and symptoms in the patient.

Methodology: A search was carried out in the existing international and domestic literature on coronary heart disease and in particular on angina pectoris. Articles in Greek and English were searched in the electronic databases Pubmed and Google Scholar, which had been published in the last 5-10 years.

Results: Treatments for stable angina vary. Both medication and interventional methods can limit and treat angina caused by coronary artery disease. Therapeutic interventions, invasive and non-invasive, aim to improve the patient's quality of life, which is often burdened by the disease. The surgical method of restoration is chosen in some cases, usually in combination with pharmaceutical or other methods, offering optimal for the restoration of stable angina pectoris and the remaining symptoms of the disease.

Conclusions: The choice of the appropriate method of treatment and rehabilitation for angina pectoris or other symptoms of coronary artery disease is based on a personalized plan for each individual patient, depending on the needs and expectations of the sufferer. New surgical techniques are quite effective, but often require combination with medication or other interventions.

Key words: coronary artery disease, stable angina pectoris, treatment, revascularization

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Η λειτουργία της καρδιάς	σελ. 14
Εικόνα 2. Παθολογική εξέλιξη αθηρωμάτωσης	σελ. 20
Εικόνα 3. Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου	σελ. 22
Εικόνα 4. Κλινικά συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου	σελ. 25
Εικόνα 5. Συνήθης κατανομή του άλγους της στηθάγχης	σελ. 30
Εικόνα 6. Αγγειοπλαστική στεφανιαίας αρτηρίας	σελ. 64
Εικόνα 7. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή by-pass	σελ. 66

Συντομογραφίες

ACS	οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
AMI	οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
CABG	χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας
CAD	στεφανιαία νόσος
CAG	στεφανιογραφία
CCS	Chronic Coronary Syndrome – Χρόνιο Στεφανιαίο Σύνδρομο
CCTA	τυφλή <u>στεφανιαία αξονική τομογραφία</u>
CMP	μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από στρες
eGFR	εκτιμώμενος <u>ρυθμός σπειραματικής διήθησης</u>
GERD	γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
HF	καρδιακή ανεπάρκεια
IVUS	ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα
NOAF	κολπική μαρμαρυγή
NSTEMI	διαφορική διάγνωση του ύποπτου εμφράγματος μυοκαρδίου
OCT	οπτική τομογραφία συνοχής
PCI	<u>διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση</u>
PTE	πνευμονική θρομβοεμβολή
SIHD	Stable Ischemic Heart Disease – Σταθερή στεφανιαία νόσος
TCFA	ινώδες αθήρωμα λεπτού καλύμματος
UA	ασταθή στηθάγχη
ΟΣΣ	οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σχεδόν σε κάθε περιοχή του κόσμου¹⁻⁴. Σύμφωνα με πρόσφατα στατιστικά στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, τα καρδιαγγειακά νοσήματα φάνηκε πως ευθύνονται για το 17,7 εκατομμύρια ή για το 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως⁴. Εκτιμάται ότι 7,4 εκατομμύρια από αυτούς τους θανάτους οφείλονται σε στεφανιαία νόσο⁴.

Η στεφανιαία νόσος, που είναι επίσης γνωστή ως ισχαιμική καρδιοπάθεια⁵, είναι ένας κοινός όρος που περιγράφει τη συσσώρευση μιας κηρώδους ουσίας, που ονομάζεται πλάκα, στις αρτηρίες της καρδιάς, και η οποία οδηγεί στην αποτυχία ή παρεμπόδιση της στεφανιαίας κυκλοφορίας να παρέχει επαρκή αίμα στον καρδιακό μυ και τον περιβάλλοντα ιστό. Αυτό είναι ένα φαινόμενο που μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου⁵⁻⁶. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο περιλαμβάνουν:

- 1.τη δυσλιπιδαιμία,
- 2.το σακχαρώδη διαβήτη,
- 3 την αρτηριακή υπέρταση,
- 4.την παχυσαρκία,
- 5.το κάπνισμα
- 6.την καθιστική ζωή
7. το άγχος
8. τη μεγαλύτερη ηλικία,
9. το αρσενικό φύλο
10. το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου⁷.

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μια σοβαρή πάθηση που απαιτεί ιδιαίτερη διαχείριση τόσο από το ίδιο το άτομο που πάσχει όσο και από το συγγενικό, φιλικό και θεραπευτικό του περιβάλλον. Χρειάζεται άμεση και σωστή διάγνωση, κατάλληλη θεραπεία και κυρίως υποστήριξη σε κάθε στάδιο, για τα συμπτώματα και την προγνωστική εξέλιξη του κάθε ατόμου ξεχωριστά⁸. Πρόκειται για ασθένεια που επηρεάζει τον τρόπο ζωής, τις καθημερινές συνήθειες, την ποιότητα της ζωής και κάθε δραστηριότητα ή διαπροσωπική /κοινωνική σχέση του πάσχοντα, για αυτό και χρειάζεται την καλύτερη δυνατή θεραπεία και αποκατάσταση⁹.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που επικεντρώνεται στη διερεύνηση της συνηθέστερης κλινικής εικόνας και συμπτωματολογίας των περιστατικών που εμφανίζουν στεφανιαία νόσο. Έμφαση δίνεται στις θεραπευτικές παρεμβάσεις και πρακτικές για καλή διαχείριση της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο. Η ανασκόπηση χωρίζεται σε γενικό και ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος παρουσιάζονται εισαγωγικές έννοιες και επεξήγηση του θέματος που θα αναπτυχθεί ακολούθως. Περιγράφεται ο ορισμός της στεφανιαίας νόσου, η παθοφυσιολογία της ασθένειας και η συνηθής κλινική εικόνα και συμπτωματολογία αυτής. Παρουσιάζονται τα κυριότερα επιδημιολογικά δεδομένα για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο. Η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας επικεντρώνεται στην εμφάνιση της σταθερής στηθάγχης.

Ακολουθεί το ειδικό μέρος που περιλαμβάνει το σκοπό και τη μεθοδολογία της ανασκόπησης. Παρουσιάζονται τα σημαντικότερα ευρήματα που προκύπτουν από ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και αναφέρονται σχετικά με νεώτερα δεδομένα για την επιδημιολογία, την κλινική συμπτωματολογία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σταθερής στηθάγχης, τα οποία θα οδηγήσουν σε ορισμένα συμπεράσματα σχετικά με το ζήτημα που μελετάται. Παρατίθεται λίστα με τις βιβλιογραφικές πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή της μελέτης.

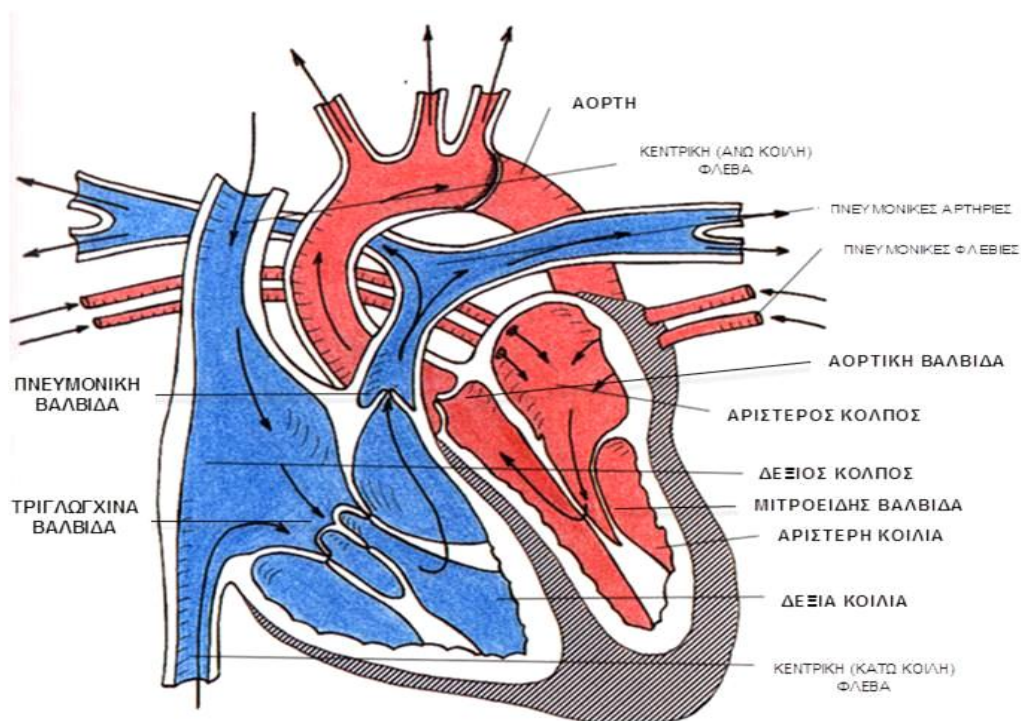
Κεφάλαιο 2. Στεφανιαία νόσος

2.1 Φυσιολογική λειτουργία καρδιαγγειακού συστήματος

Η καρδιά του ανθρώπου λειτουργεί σαν μια αντλία, που πυροδοτείται από ερεθίσματα και από ειδικά κύτταρα –βηματοδότες, που επιτελούν την αυτόματη ηλεκτρική δραστηριότητα της ίδιας, μέσω της σύσπασης του μυοκαρδίου και της δημιουργίας των καρδιακών παλμών¹⁰. Οι ερεθισματοαγωγοί οδοί του μυοκαρδίου μεταδίδουν το ηλεκτρικό ερέθισμα σε ολόκληρη την καρδιά. Ο βηματοδότης της καρδιάς είναι ο λεγόμενος φλεβόκομβος που βρίσκεται στο δεξιό κόλπο της καρδιάς και από αυτόν ξεκινούν τα ηλεκτρικά ερεθίσματα. Το ηλεκτρικό ερέθισμα μεταφέρεται από τον φλεβόκομβο προς το δεμάτιο του His μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου, που βρίσκεται στο κάτω μέρος του δεξιού κόλπου, και έπειτα μεταδίδεται κατά μήκος των δύο κοιλιών της καρδιάς, με τη βοήθεια των ινών του Purkinje¹¹.

Ο ρυθμός και η συχνότητα της καρδιάς επηρεάζονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Ο καρδιακός κύκλος περιλαμβάνει τη σύσπαση του μυοκαρδίου ή αλλιώς συστολή και τη χάλαση αυτού ή αλλιώς διαστολή. Συγκεκριμένα, η καρδιά εξωθεί σχεδόν πέντε λίτρα αίμα κάθε λεπτό και αυτή η διαδικασία καλείται συνολικά καρδιακή παροχή¹². Η έκταση της καρδιακής παροχής επηρεάζεται από την καρδιακή συχνότητα, την ποσότητα του αίματος που επιστρέφει στην καρδιά, μέσω του φλεβικού συστήματος, τη δύναμη της συστολής και την αντίσταση που εμφανίζεται κατά την εξώθηση του αίματος, δηλαδή την αρτηριακή πίεση. Το κλάσμα εξώθησης περιγράφει την ποσότητα του αίματος που εξωθείται από την καρδιά μέσω της συστολής. Το φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης παρουσιάζει μια διακύμανση μεταξύ 50-70%. Σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, το κλάσμα εξώθησης μειώνεται και οδηγεί σε περιορισμένη αιμάτωση των ιστών και σε παλινδρόμηση του αίματος των πνευμονικών αγγείων. Ο αυξημένος όγκος αίματος και η υψηλή πίεση στα πνευμονικά αγγεία είναι εύκολο να οδηγήσουν σε εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος¹⁰⁻¹².

Το συνολικό σύστημα των αγγείων αποτελείται από τρεις μορφές αγγείων, τις αρτηρίες, τις φλέβες και τα τριχοειδή αγγεία. Οι τύποι αυτοί των αγγείων συνεργάζονται μεταξύ τους για τη μεταφορά του αίματος σε ολόκληρο το σώμα του ανθρώπου¹¹. Τα αγγεία αυτά βοηθούν στη μεταφορά του αίματος από την καρδιά προς τους ιστούς του σώματος και έπειτα βοηθούν την επιστροφή του αίματος στην καρδιά μέσα από τους πνεύμονες. Πιο αναλυτικά, οι αρτηρίες μεταφέρουν οξυγονωμένο αίμα από την καρδιά προς το υπόλοιπο σώμα, ενώ οι φλέβες μεταφέρουν το μη οξυγονωμένο αίμα ή αλλιώς φλεβικό αίμα, προς το εσωτερικό της καρδιάς, για να οξυγονωθεί μέσω των πνευμόνων. Υπάρχουν μικρότερες αρτηρίες και φλέβες που συνδέονται με την βοήθεια των τριχοειδών αγγείων. Η μεγαλύτερη αρτηρία του ανθρώπινου σώματος είναι η αορτή και λαμβάνει αίμα απευθείας από την αριστερή κοιλία της καρδιάς¹³ (βλ. Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Η λειτουργία της καρδιάς

Πηγή: <https://mathetinkardiasou.gr/%CF%80%CF%89%CF%82-%CE%BB%CE%B5%CE%B9%CF%84%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%B3%CE%B5%CE%AF-%CE%B7-%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%B4%CE%B9%CE%AC/>

Οι μεγαλύτερες φλέβες του σώματος είναι η άνω και κάτω κοίλη φλέβα, που μεταφέρουν το αίμα στο δεξιό κόλπο της καρδιάς. Η καρδιά εξωθεί το αίμα μέσω των συστολών προς τις αρτηρίες του σώματος, οι οποίες πρέπει να συστέλλονται και να διαστέλλονται ομαλά για να συνεχίζεται η φυσιολογική ροή της αιματικής κυκλοφορίας σε ολόκληρο το σώμα¹⁴.

2.2 Ορισμός Στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος καλείται συχνά και με άλλα ονόματα, όπως ισχαιμική καρδιακή νόσος, ισχαιμία του μυοκαρδίου ή απλώς καρδιακή νόσος. Η στεφανιαία νόσος περιλαμβάνει [τη μείωση της ροής του αίματος](#) στον [καρδιακό μυ](#) λόγω της αύξησης της [αθηρωματικής πλάκας](#) στις [αρτηρίες της καρδιάς](#). Είναι η πιο κοινή από τις [καρδιαγγειακές παθήσεις](#) και οι τύποι με τους οποίους εμφανίζεται περιλαμβάνουν τη [σταθερή στηθάγχη](#), την [ασταθή στηθάγχη](#) και το [έμφραγμα του μυοκαρδίου](#)¹⁵.

2.3 Επιδημιολογικά δεδομένα σε παγκόσμια κλίμακα

Από το 2010, η στεφανιαία νόσος ήταν η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως με αποτέλεσμα πάνω από 7 εκατομμύρια θανάτους. Αυτό το ποσοστό αυξήθηκε σημαντικά από 5,2 εκατομμύρια θανάτους από στεφανιαία νόσο που αναφέρονται παγκοσμίως το 1990¹⁶. Πρόκειται για ασθένεια που μπορεί να επηρεάσει άτομα σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι πολύ πιο συχνά εμφανιζόμενη σε προοδευτικά μεγαλύτερες ηλικίες, με έναν αριθμό που συνήθως τριπλασιάζεται σε κάθε δεκαετία ζωής που περνάει. Το αρσενικό φύλο φαίνεται πως προσβάλλεται συχνότερα σε σύγκριση με το γυναικείο φύλο¹⁷. Υπολογίζεται ακόμη ότι το 60% της επιβάρυνσης των καρδιαγγειακών παθήσεων στον κόσμο θα συμβεί στη νότια ασιατική ΥΠΟ ήπειρο παρά το γεγονός ότι αντιπροσωπεύει μόνο το 20% του παγκόσμιου πληθυσμού. Αυτό μπορεί να είναι δευτερογενές σε συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οργανισμοί όπως η [Indian Heart Association](#) συνεργάζονται με την [Παγκόσμια Ομοσπονδία Καρδιάς](#) για να ευαισθητοποιήσουν τον πληθυσμό σχετικά με αυτό το θέμα¹⁸.

Η στεφανιαία νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες και ευθύνεται για περίπου 600.000 θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο¹⁸. Σύμφωνα με τις τρέχουσες τάσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι μισοί από τους υγιείς άνδρες 40 ετών θα αναπτύξουν CAD στο μέλλον και μία στις τρεις υγιείς γυναίκες 40 ετών. Είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου ανδρών και γυναικών άνω των 20 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες¹⁹. Μετά από ανάλυση δεδομένων από 2.111.882 ασθενείς, η πρόσφατη μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι η συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε επιζώντες από καρκίνο του μαστού ήταν 4,29 (95% CI 3,09-5,94) ανά 1000 άτομα-έτη²⁰.

Η στεφανιαία νόσος παραμένει η κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες, όπως και στους άνδρες. Ωστόσο, οι κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου διαφέρουν, με μεγαλύτερη υπεροχή της μη αποφρακτικής αθηροσκλήρωσης και της μικροαγγειακής νόσου και συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες²¹. Οι μεταβολικοί παράγοντες

κινδύνου, ιδιαίτερα ο σακχαρώδης διαβήτης, είναι πολύ ισχυροί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες. Οι γυναίκες με διαβήτη τύπου 2 έχουν πάνω από 40% υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τους διαβητικούς άνδρες ²².

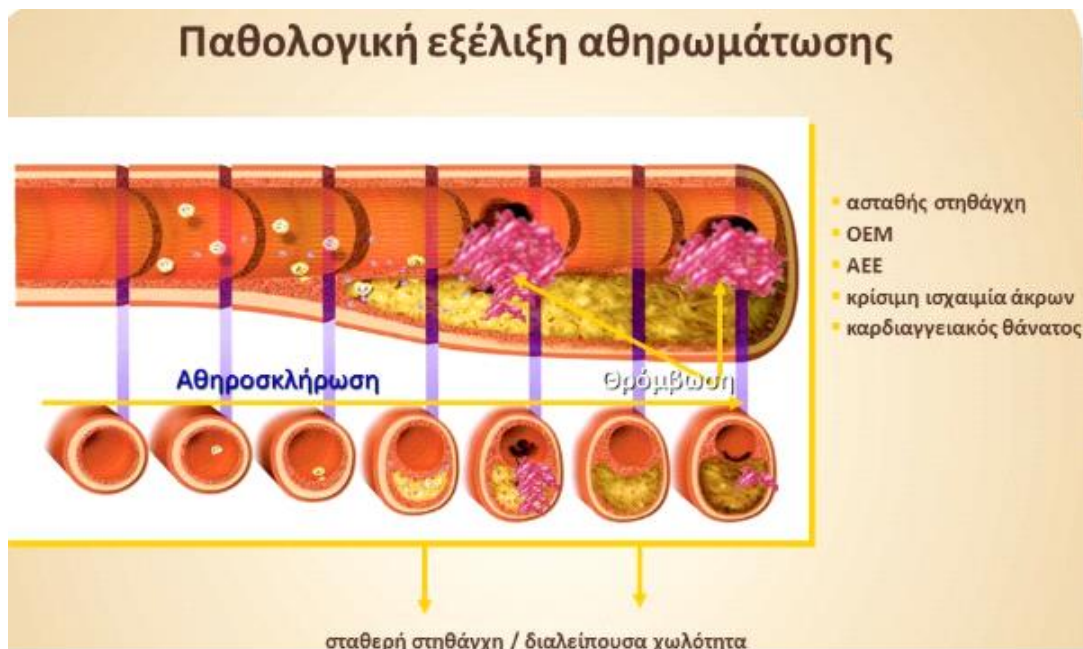
Μάλιστα, η στεφανιαία νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες και έχει αυξηθεί από 27,3% σε 31,4% τις τελευταίες δεκαετίες. Λαμβάνοντας υπόψη τον τρέχοντα τρόπο ζωής, η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου θα συνεχίσει να αυξάνεται. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο τείνουν να αναπτύσσουν κολπική μαρμαρυγή, ειδικά για νεοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή (NOAF), ακολουθούμενη από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (AMI). Έχει αναφερθεί ότι το ποσοστό του NOAF μετά από AMI μπορεί να είναι πάνω από 50%²¹⁻²².

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία στον γενικό πληθυσμό και η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται πως έχει πολλαπλασιαστεί τέσσερις έως πέντε φορές τον τελευταίο μισό αιώνα. Λαμβάνοντας υπόψη την επιβάρυνση των πολυγονιδιακών και κλινικών παραγόντων κινδύνου, ο κίνδυνος κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών είναι ανησυχητικά υψηλός έως και 37,1%²¹. Παράλληλα, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι πιο πιθανό να έχουν βλάβες της στεφανιαίας αρτηρίας. Αν και η αντικειμενική σχέση μεταξύ στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής έχει αποδειχθεί από μια σειρά μελετών, οι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι ασαφείς. Πρώτον, ορισμένοι κοινοί παράγοντες κινδύνου που μοιράζονται η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή μπορεί να παρέχουν μια υπόδειξη για τη σύνδεση μεταξύ των δύο ασθενειών. Δεύτερον, σε επανελέγχους για τις άμεσες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο αυτών παραγόντων, φαίνεται πολύ ενδιαφέρον το εύρημα ότι η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή αλληλοεπιδεινώνονται και φαίνεται να σχηματίζουν έναν φαύλο κύκλο μεταξύ τους²⁰⁻²².

2.4 Παθοφυσιολογία και παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου

Σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση και ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου είναι η αθηρωμάτωση (βλ. Εικόνα 2). Πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία σχηματίζεται αθηρωματική πλάκα, η οποία αποτελείται από χοληστερόλη, φωσφολιπίδια, τριγλυκερίδια, κολλαγόνο και άλλα λεία μυϊκά κύτταρα. Η διαδικασία αυτή οδηγεί στη διαταραχή που καλείται αθηροσκλήρωση των αρτηριών και αποτελεί χρόνια και σοβαρή βλάβη των τοιχωμάτων των αγγείων. Η διεργασία της αθηροσκλήρωσης είναι ακόμη και σήμερα άγνωστο πότε και πώς ακριβώς ξεκινάει. Η διαμεσολάβηση γίνεται από άγνωστους παράγοντες που οδηγούν σταδιακά σε υπερβολικά μεγάλες συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών ή άλλων υλικών και στοιχείων που προκύπτουν από νεκρά –κατεστραμμένα κύτταρα της γύρω περιοχής, εντός και κάτω από τον έσω χιτώνα του αγγείου²³.

Αρχικά παρουσιάζεται διαταραχή στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, δηλαδή του εσωτερικού στρώματος του αγγείου που σχηματίζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα. Η βλάβη αυτή του ενδοθηλίου δίνει τη δυνατότητα σε λιπίδια να διεισδύσουν μέσα από την αιματική ροή και να σχηματίσουν εντός του αγγείου συσσωρεύσεις. Καθώς τα λιπίδια ενώνονται με πρωτεΐνες που καλούνται λιποπρωτεϊνες. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις λοιπόν των λιποπρωτεϊνών αυτών είναι βασικός παράγοντας ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης των αγγείων. Η αθηρωματική βλάβη ξεκινάει με την εμφάνιση των προαθηρωμάτων, που αν παραμείνουν για μεγάλο διάστημα και αν τα λιπίδια σε αυτά αυξηθούν, λαμβάνουν πλέον τη μορφή ενός λιπώδη πυρήνα. Μετά τη δημιουργία του αθηρώματος και αν η βλάβη συνεχίζει να διογκώνεται, η αθηρωματική πλάκα εγκαθίσταται πλέον μόνιμα και σταθερά, οδηγώντας προοδευτικά στο σχηματισμό θρόμβου, που κινδυνεύει να φράξει εν τέλει τη στεφανιαία αρτηρία²⁴.



Εικόνα 2. Παθολογική εξέλιξη αθηρωμάτωσης

Πηγή:

<https://chparisis.gr/%CF%83%CF%84%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BD%CE%B9%CE%B1%CE%B9%CE%B1-%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%BF%CF%83/>

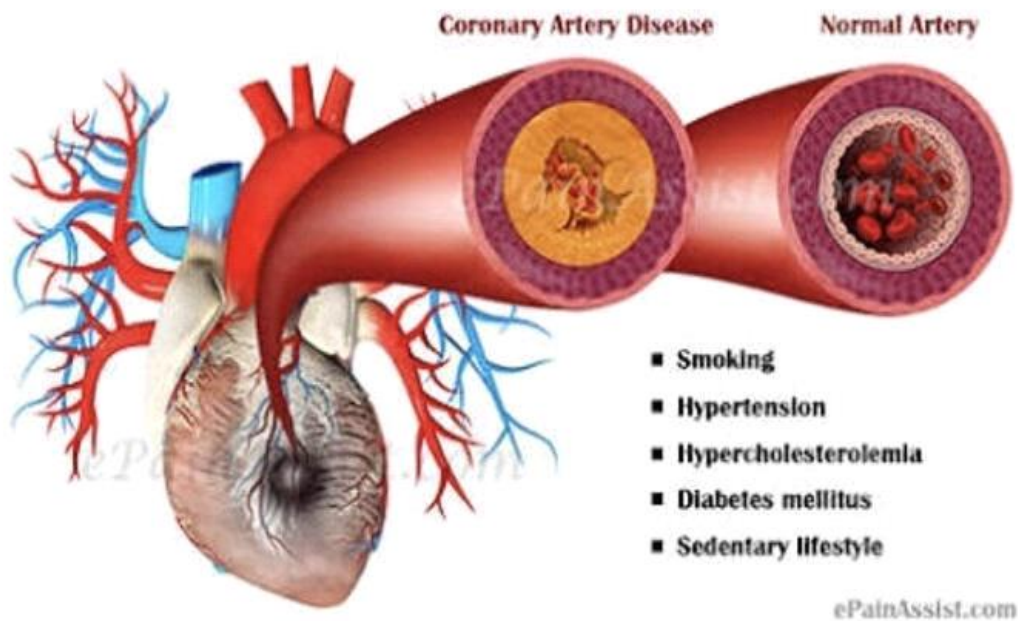
Υπάρχει βέβαια η δυνατότητα να υποχωρήσει αυτή η κατάσταση και να αντιστραφεί η διαδικασία ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας, καθώς ορισμένοι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στην υποχώρηση της αθηροσκλήρωσης²³. Για παράδειγμα, η ελάττωση της χοληστερόλης στο αίμα μπορεί να μειώσει τα επίπεδα χοληστερόλης στο εσωτερικό του πυρήνα της πλάκας και να περιορίσει την έκταση της αθηρωματικής πλάκας. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες, που θα αναλυθούν ακολούθως, οι οποίοι συντελούν στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας και μπορεί να είναι τροποποιήσιμοι ή μη τροποποιήσιμοι. Η ηλικία, το φύλο, η φυλή είναι παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση της αθηρωμάτωσης και δε δύναται να τροποποιηθούν. Από την άλλη μεριά, το κάπνισμα, η υπέρταση και η παχυσαρκία είναι παράγοντες που οδηγούν στην ίδια κατάσταση αλλά θεωρούνται τροποποιήσιμοι²³⁻²⁴.

Πιο αναλυτικά, ο περιορισμός της ροής του αίματος στην καρδιά προκαλεί [ισχαιμία](#) (ασπία των κυττάρων δευτερογενής λόγω έλλειψης οξυγόνου) των [μυϊκών κυττάρων](#) της καρδιάς. Τα μυϊκά κύτταρα της καρδιάς μπορεί να πεθάνουν από έλλειψη [οξυγόνου](#) και αυτό ονομάζεται [έμφραγμα του μυοκαρδίου](#) (κοινώς αναφέρεται ως καρδιακή προσβολή). Οδηγεί σε βλάβη, θάνατο και τελικά ουλές του καρδιακού μυός χωρίς εκ νέου ανάπτυξη των καρδιακών μυϊκών κυττάρων. Η χρόνια υψηλού βαθμού [στένωση](#) των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να προκαλέσει παροδική [ισχαιμία](#) που οδηγεί στην πρόκληση [κοιλιακής αρρυθμίας](#), η οποία μπορεί να καταλήξει σε έναν επικίνδυνο καρδιακό ρυθμό γνωστό ως [κοιλιακή μαρμαρυγή](#), που συχνά οδηγεί σε θάνατο^{10,12,24}.

Στην τυπική /χαρακτηριστική της εικόνα, η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται όταν μέρος της λείας, ελαστικής επένδυσης μέσα σε μια [στεφανιαία αρτηρία](#) (οι αρτηρίες που παρέχουν αίμα στον καρδιακό μυ) αναπτύξει [αθηροσκλήρωση](#). Με την αθηροσκλήρωση, η επένδυση της αρτηρίας σκληραίνει και συσσωρεύει εναποθέσεις ασβεστίου, λιπαρών λιπιδίων και ανώμαλων φλεγμονωδών [κυττάρων](#), ώστε να σχηματίσει μια [πλάκα](#). Οι εναποθέσεις φωσφορικού ασβεστίου (υδροξυαπατίτης) στο μυϊκό στρώμα των αιμοφόρων αγγείων φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη σκλήρυνση των αρτηριών και στην πρόκληση της πρώιμης φάσης της στεφανιαίας [αθηροσκλήρωσης](#)²³⁻²⁴.

Αυτό μπορεί να φανεί σε έναν λεγόμενο μεταστατικό μηχανισμό ασβεστοφυλαξίας, [όπως](#) συμβαίνει στη [χρόνια νεφρική νόσο](#) και [στην αιμοκάθαρση](#). Αν και αυτοί οι άνθρωποι έχουν νεφρική δυσλειτουργία, σχεδόν το πενήντα τοις εκατό από αυτούς πεθαίνουν λόγω στεφανιαίας νόσου. Οι πλάκες μπορούν να θεωρηθούν ως μεγάλα «σπυράκια» που προεξέχουν στο δίαυλο μιας αρτηρίας, προκαλώντας μερική απόφραξη στη ροή του αίματος²³. Τα άτομα με στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μόνο μία ή δύο [πλάκες](#) ή μπορεί να έχουν δεκάδες κατανεμημένες στις [στεφανιαίες αρτηρίες](#) τους. Μια πιο σοβαρή μορφή είναι η χρόνια ολική απόφραξη, όταν δηλαδή μια στεφανιαία αρτηρία αποφράσσεται πλήρως για περισσότερο από 3 μήνες^{11, 24}.

Η μικροαγγειακή στηθάγχη είναι ένας τύπος στηθάγχης στην οποία εμφανίζεται πόνος στο στήθος και δυσφορία στο στήθος χωρίς σημάδια απόφραξης στις μεγαλύτερες στεφανιαίες αρτηρίες της καρδιάς τους όταν εκτελείται αγγειογραφία (στεφανιαία αγγειογραφία). Η ακριβής αιτία της μικροαγγειακής στηθάγχης είναι άγνωστη. Οι εξηγήσεις περιλαμβάνουν τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία ή την επικαρδιακή αθηροσκλήρωση. Για λόγους που δεν είναι καλά κατανοητοί, οι γυναίκες είναι πιο πιθανό από τους άνδρες να το εμφανίσουν. Ωστόσο, οι ορμόνες και άλλοι παράγοντες κινδύνου που είναι μοναδικοί για τις γυναίκες είναι πολύ πιθανό να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτό²³.



Εικόνα 3. Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου

Πηγή: <https://www.proionta-tis-fisis.com/stefaniaia-nosos-paragontes-kindynou-diatrofi-antimetopisi/>

Οι παράγοντες κινδύνου (βλ. Εικόνα 3) περιλαμβάνουν:

- την υψηλή αρτηριακή πίεση,
- το κάπνισμα,

- το σακχαρώδη διαβήτη,
- την έλλειψη σωματικής άσκησης,
- την παχυσαρκία,
- την υψηλή χοληστερόλη στο αίμα,
- την κακή διατροφή,
- την κατάθλιψη
- την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ.

Ένας αριθμός δοκιμών μπορεί να βοηθήσει στη διαγνώση όπως: ηλεκτροκαρδιογράφημα, δοκιμασία καρδιακού στρες, στεφανιαία αξονική τομογραφική αγγειογραφία, βιοδείκτες (καρδιακές τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας) και στεφανιαία αγγειογραφία, μεταξύ άλλων. Από την άλλη μεριά, οι τρόποι μείωσης του κινδύνου για εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνουν την υγιεινή διατροφή, την τακτική άσκηση, τη διατήρηση υγιούς βάρους και την αποφυγή του καπνίσματος²³⁻²⁴. Μερικές φορές χρησιμοποιούνται φάρμακα για τη διαχείριση του διαβήτη, της υψηλής χοληστερόλης ή της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τον προσυμπτωματικό έλεγχο ατόμων που βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο και δεν έχουν συμπτώματα.

2.5 Κλινική συμπτωματολογία και κατάταξη στεφανιαίας νόσου

Τα άτομα που πάσχουν από στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν στην πλειονότητά τους μια κοινή συμπτωματολογία, που θα αναπτυχθεί ακολούθως. Στα περιστατικά αυτά, ένα κοινό σύμπτωμα είναι [ο πόνος](#) ή η δυσφορία στο στήθος που μπορεί να οδηγηθεί προς τον ώμο, το χέρι, την πλάτη, το λαιμό ή τη γνάθο. Περιστασιακά, βέβαια, ο πάσχων μπορεί να αισθάνεται καούρες. Συνήθως τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά την άσκηση ή σε περιόδους με έντονο συναισθηματικό stress. Διαρκούν λιγότερο από λίγα λεπτά και βελτιώνονται με την ανάπαυση. [Μπορεί επίσης να εμφανιστεί δύσπνοια](#), ενώ σε σπανιότερες περιπτώσεις μπορεί να μην υπάρχουν καθόλου συμπτώματα^{15,23}.

Σε πολλές περιπτώσεις, το πρώτο σημάδι της νόσου είναι η [καρδιακή προσβολή](#). Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν [καρδιακή ανεπάρκεια](#) ή [μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό](#).

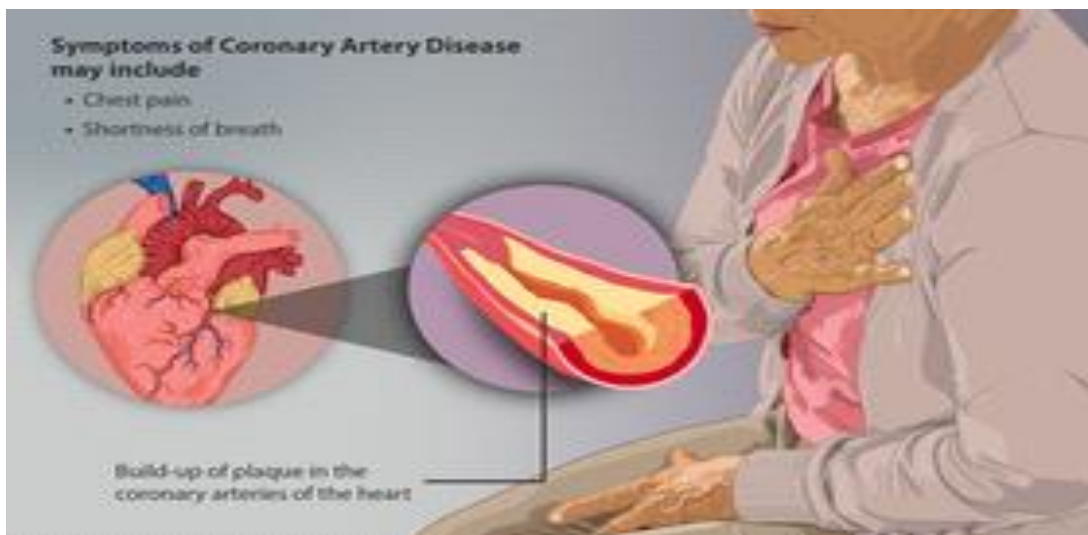
Επομένως, το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα είναι [ο πόνος](#) ή η δυσφορία στο στήθος που εμφανίζεται τακτικά με τη δραστηριότητα, μετά το φαγητό ή σε άλλες προβλέψιμες ώρες. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται σταθερή [στηθάγχη](#) και σχετίζεται άμεσα με τη [στένωση](#) των [αρτηριών](#) της [καρδιάς](#). Η στηθάγχη περιλαμβάνει επίσης σφίξιμο στο στήθος, βάρος, πίεση, μούδιασμα, πληρότητα ή συμπίεση¹²⁻¹⁴.

Η στηθάγχη που αλλάζει σε ένταση, χαρακτήρα ή συχνότητα ονομάζεται ασταθής. [Η ασταθής στηθάγχη](#) μπορεί να προηγείται [του εμφράγματος του μυοκαρδίου](#). Σε ενήλικες που πηγαίνουν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με ασαφή αιτία πόνου, περίπου το 30% έχει πόνο λόγω στεφανιαίας νόσου. Η στηθάγχη, η δύσπνοια, η εφίδρωση, η ναυτία ή ο έμετος και η ζαλάδα είναι σημάδια καρδιακής προσβολής ή εμφράγματος του μυοκαρδίου και οι άμεσες ιατρικές υπηρεσίες έκτακτης ανάγκης είναι ζωτικής σημασίας.

Με προχωρημένη νόσο, η στένωση των στεφανιαίων αρτηριών μειώνει την παροχή αίματος πλούσιου σε οξυγόνο που ρέει στην καρδιά, το οποίο γίνεται πιο

έντονο κατά τη διάρκεια επίπονων δραστηριοτήτων κατά τις οποίες η καρδιά χτυπά πιο γρήγορα και έχει αυξημένη ζήτηση οξυγόνου¹⁰⁻¹⁴.

Για ορισμένους ασθενείς, αυτό προκαλεί σοβαρά συμπτώματα, ενώ άλλοι δεν εμφανίζουν καθόλου συμπτώματα. Επιπλέον, τα συμπτώματα στις γυναίκες μπορεί να διαφέρουν από εκείνα των ανδρών και το πιο κοινό σύμπτωμα που αναφέρουν οι γυναίκες όλων των φυλών είναι η δύσπνοια. Άλλα συμπτώματα που αναφέρονται συχνότερα από τις γυναίκες από τους άνδρες είναι η υπερβολική κόπωση, οι διαταραχές ύπνου, η δυσπεψία και το άγχος. Ωστόσο, ορισμένες γυναίκες εμφανίζουν ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ζάλη, εφίδρωση και ναυτία. Κάψιμο, πόνος ή πίεση στο στήθος ή την άνω κοιλιακή χώρα που μπορεί να ταξιδέψει στο χέρι ή τη γνάθο μπορεί επίσης να εμφανιστεί στις γυναίκες, αλλά αναφέρεται λιγότερο συχνά από ότι στους άνδρες. Κατά μέσο όρο, οι γυναίκες εμφανίζουν συμπτώματα 10 χρόνια αργότερα από τους άνδρες. Οι γυναίκες είναι λιγότερο πιθανό να αναγνωρίσουν συμπτώματα και να αναζητήσουν θεραπεία¹⁰⁻¹².



Εικόνα 4. Κλινικά συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου

Πηγή:

https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A3%CF%84%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BD%CE%B9%CE%B1%CE%AF%CE%B1_%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%AE_%CE%BD%CF%8C%CF%83%CE%BF%CF%82

Η κατάταξη της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει τα εξής:

- Σταθερή στηθάγχη
- Ασταθής στηθάγχη
- Στηθάγχη Prinzmetal
- Σύνδρομο X
- Έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση ST
- Έμφραγμα μυοκαρδίου με ανύψωση ST
- Αιφνίδιος θάνατος
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Πιο αναλυτικά, η **σταθερή στηθάγχη** ή αλλιώς η στηθάγχη προσπάθειας, ευθύνεται σε έντονη σωματική δραστηριότητα ή σε υψηλά επίπεδα άγχους που οδηγούν στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης και συχνά υποχωρεί με την ανάπαυση. Επιπλέον, η Σταθερή στεφανιαία νόσος (Stable Ischemic Heart Disease –SIHD) ή αλλιώς το Χρόνιο Στεφανιαίο Σύνδρομο (Chronic Coronary Syndrome –CCS) οφείλεται στην παρουσία αθηρωματικής πλάκας σε στεφανιαία αρτηρία, η οποία δεν εμφανίζεται σε στάδιο ανάπτυξης θρόμβου επάνω της (δηλαδή δεν πρόκειται για έμφραγμα). Στη σταθερή στεφανιαία νόσο δεν έχει πραγματοποιηθεί ρήξη στο περίβλημα της αρτηρίας, ούτε έχει υποστεί καταστροφές το ενδοθήλιο πάνω από το αγγείο, σε βαθμό που να παρουσιάζεται οξύ στεφανιαίο σύνδρομο¹⁰⁻¹¹.

Από την άλλη μεριά, η **ασταθής στηθάγχη** ή αλλιώς στηθάγχη ηρεμίας προκαλείται συνήθως από την απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών και θεωρείται πιο σοβαρή και επείγουσα κατάσταση, καθώς συχνά δεν ανταποκρίνεται σε φαρμακευτική θεραπεία. Η ασταθής στηθάγχη εμφανίζεται συνήθως με αυξημένη συχνότητα, διάρκεια και ένταση και το άλγος είναι

απρόβλεπτο¹⁴⁻¹⁵. Συσχετίζεται επίσης άμεσα με την ανάπτυξη εμφράγματος μυοκαρδίου.

Από την άλλη πλευρά, η στηθάγχη Prinzmetal ή αλλιώς η αγγειοσπαστική στηθάγχη, προκαλείται από το σπασμό της στεφανιαίας αρτηρίας, που παρεμποδίζει την αιματική κυκλοφορία προς το μυοκάρδιο. Πρόκειται για απρόβλεπτη μορφή στηθάγχης και συχνά εμφανίζεται τις νυχτερινές ώρες. Το σύνδρομο X που καλείται και «μικροαγγειακή στηθάγχη» παρουσιάζεται με άλγος στο στήρνο που θυμίζει στηθάγχη, με θετική δοκιμασία κόπωσης, αλλά χωρίς παθολογικά ευρήματα στη στεφανιαία αγγειογραφία¹²⁻¹⁵.

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ταλαιπωρεί πολλούς ανθρώπους παγκοσμίως, ιδίως στις δυτικές κοινωνίες, με αυξημένη θνητότητα κυρίως λόγω της κοιλιακής μαρμαρυγής που προκαλεί το έμφραγμα. Πρόκειται για μια κατάσταση που καταλήγει σε πλήρη απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου, καθώς η αθηρωματική πλάκα έχει οδηγήσει στη δημιουργία θρόμβου που έχει καλύψει ολόκληρη την πάσχουσα περιοχή, αποφράζοντας εντελώς το σημείο και παρεμποδίζοντας την αιματική ροή. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST συνδέεται άμεσα με την ασταθή στηθάγχη και είναι αποτέλεσμα της σταδιακής απόφραξης του στεφανιαίου αγγείου λόγω της αθηρωματικής πλάκας^{15,23}. Στο έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST παρουσιάζεται εκτεταμένη και πιο σοβαρή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, καθώς και αιμορραγία στο εσωτερικό αυτής.

Έπειτα, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (εν συντομία ΟΣΣ) περιλαμβάνει μια σειρά κλινικών συμπτωμάτων ή κλινικών εικόνων της στεφανιαίας νόσου, με διακύμανση που ξεκινάει από την ασταθή στηθάγχη και μπορεί να φτάσει έως και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πρόκειται για μια κατάσταση κατά την οποία περιορίζεται πολύ η ροή στις στεφανιαίες αρτηρίες, χωρίς όμως να φράζει εντελώς το στεφανιαίο αγγείο. Το ΟΣΣ οφείλεται συνήθως στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας που έχει σχηματιστεί, με ακόλουθη συνέπεια τη δημιουργία θρόμβου, ο οποίος όμως δεν φράζει εντελώς το αγγείο. Το ΟΣΣ

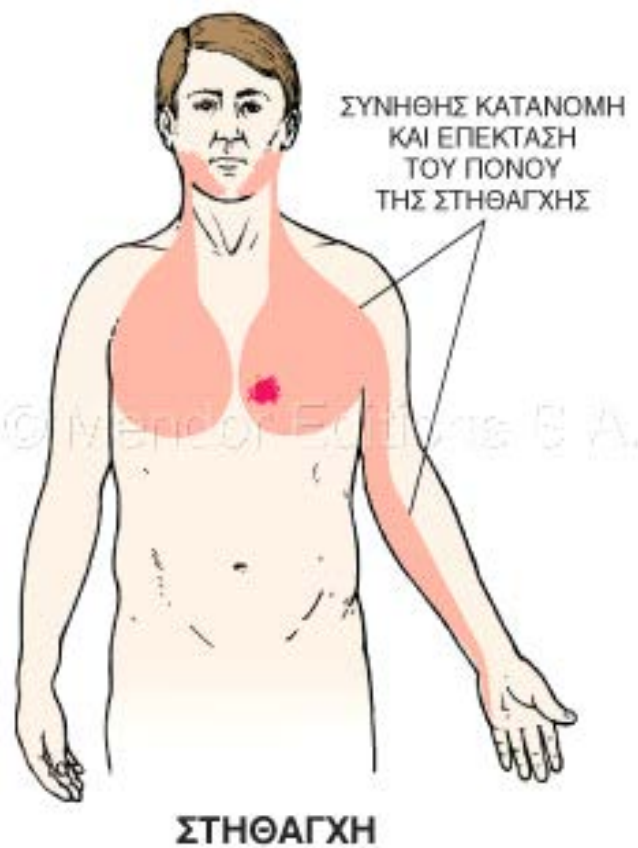
μπορεί επίσης να προκύψει από σπασμό ή φλεγμονή της στεφανιαίας αρτηρίας^{15,23-24}.

Τέλος **ο αιφνίδιος θάνατος** συμβαίνει ξαφνικά σε έναν άνθρωπο που φαινομενικά δείχνει υγιής ή σε κάποιον που πάσχει από κάποιο χρόνιο νόσημα και τη συγκεκριμένη περίοδο βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση ή ακόμα και σε βελτίωση. Συνήθως συμβαίνει μέσα μια ώρα από την έναρξη των ενοχλημάτων⁷³.

2.6 Σταθερή στηθάγχη

[Η σταθερή στηθάγχη](#) είναι η πιο κοινή μορφή ισχαιμικής καρδιοπάθειας και σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής και αυξημένη θνησιμότητα. Προκαλείται από επικαρδιακή στεφανιαία στένωση που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη ροή αίματος και παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Η σταθερή στηθάγχη χαρακτηρίζεται ως βραχυπρόθεσμος πόνος στο στήθος κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης που προκαλείται από μια ανισορροπία μεταξύ της παροχής οξυγόνου του μυοκαρδίου και της μεταβολικής ζήτησης οξυγόνου²⁵. Διάφορες μορφές [καρδιακών τεστ καταπόνησης](#) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόκληση συμπτωμάτων και την ανίχνευση αλλαγών, μέσω του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, της [υπερηχοκαρδιογραφίας](#) (με τη χρήση του [υπερήχου](#) καρδιάς) ή του [σπινθηρογραφήματος](#) (με τη πρόσληψη [ραδιονουκλιδίου](#) από τον καρδιακό μυ). Εάν μέρος της καρδιάς φαίνεται να λαμβάνει ανεπαρκή παροχή αίματος, μπορεί να ακολουθήσει [στεφανιογραφία για τον προσδιορισμό της στένωσης](#) των στεφανιαίων αρτηριών και την απόφαση αποκατάσταση της με [αγγειοπλαστική](#) ή [χειρουργική επέμβαση bypass](#)²⁵.

Σε ήσσονος σημασίας έως και μέτριες περιπτώσεις, η νιτρογλυκερίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων της σταθερής στηθάγχης ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως πριν από την άσκηση για την πρόληψη της εμφάνισης στηθάγχης. Η υπογλώσσια νιτρογλυκερίνη χρησιμοποιείται συνηθέστερα για την παροχή ταχείας ανακούφισης στην οξεία φάση της στηθάγχης και ως συμπλήρωμα στις αντιστηθαγχικές θεραπείες σε ασθενείς με ανθεκτική και υποτροπιάζουσα στηθάγχη. Όταν η νιτρογλυκερίνη εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, σχηματίζει νιτρικό οξείδιο ελεύθερης ρίζας, το οποίο ενεργοποιεί τη γουανυλική κυκλάση και με τη σειρά του διεγείρει την απελευθέρωση κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης. Αυτή η μοριακή σηματοδότηση διεγείρει τη χαλάρωση των λείων μυών, καταλήγοντας τελικά σε αγγειοδιαστολή και κατά συνέπεια βελτιωμένη ροή αίματος στις περιοχές της καρδιάς που επηρεάζονται από την αθηρωματική πλάκα²⁶.



Εικόνα 5. Συνήθης κατανομή του άλγους της στηθάγχης

Πηγή: <https://www.healthyliving.gr/2014/03/30/sththagxh-symptomata-therapeia/>

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3. Σκοπός -Μεθοδολογία

3.1 Σκοπός και θέμα της μελέτης

Η παρούσα μελέτη ακολουθεί τη διαδικασία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης και επιδιώκει την αναζήτηση, διερευνήσει και κατανοήσει των νεώτερων απόψεων και ανακαλύψεων γύρω από το ζήτημα της στεφανιαίας νόσου. Ειδικότερα μελετάται η σταθερή στηθάγχη, τα πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα που έχουν καταγραφεί για την εμφάνιση της σταθερής στηθάγχης, τα συμπτώματα και τις επιπτώσεις αυτής στον πάσχοντα, τη ζωή του και την υγεία του. Οι μέθοδοι αντιμετώπισης της σταθερής στηθάγχης ποικίλουν. Τόσο η φαρμακευτική όσο και η μη φαρμακευτική προσέγγιση για τη διαχείριση της στηθάγχης αναμένεται να αλλάξει τον τρόπο ζωής του ατόμου που πάσχει από τη στεφανιαία νόσο, σε μια προσπάθεια βελτίωσης της συνολικής ποιότητας της ζωής του ασθενούς, που συχνά επιβαρύνεται εξαιτίας της στηθάγχης. Η χειρουργική διαδικασία της επαναγγείωσης επιλέγεται σε ορισμένες περιπτώσεις, συνήθως συνδυαστικά με φαρμακευτικές ή άλλες μεθόδους, προσφέροντας βέλτιστα αποτελέσματα για την αποκατάσταση της σταθερής στηθάγχης και των υπόλοιπων συμπτωμάτων της νόσου.

3.2 Μεθοδολογία – Σχεδιασμός

Για τη διεξαγωγή της μελέτης αυτής, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην υπάρχουσα διεθνή και εγχώρια βιβλιογραφία σχετικά με το ζήτημα που διερευνάται. Συγκεκριμένα, αναζητήθηκαν δημοσιεύσεις σε ελληνική και αγγλική γλώσσα στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar. Η αναζήτηση ήταν σύνθετη, με συνδυασμούς λέξεων –κλειδιών, όπως για παράδειγμα «στεφανιαία νόσος» «σταθερή στηθάγχη» «θεραπευτική αντιμετώπιση» «επαναγγείωση».

Επιλέχθηκαν κυρίως άρθρα που είχαν δημοσιευθεί από το 2015 μέχρι και σήμερα, προκειμένου να αναζητηθούν μονάχα τα πιο πρόσφατα δεδομένα για το θέμα της μελέτης. Απορρίφθηκαν άρθρα που δεν επέτρεπαν την πρόσβαση σε ολόκληρο το κείμενο. Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής αναζήτησης παρουσιάζονται ακολούθως σε ξεχωριστές υποενότητες, για την καλύτερη δυνατή κατανόηση του αναγνώστη. Τα κυριότερα ευρήματα της ανασκόπησης συγκεντρώνονται στα τελικά συμπεράσματα της μελέτης, ενώ ακολουθεί μια λίστα με τις βιβλιογραφικές πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Κεφάλαιο 4. Αποτελέσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης

4.1 Επιδημιολογία σταθερής στηθάγχης

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι μια από τις πιο κοινές αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως. Ο εθνικός επιπολασμός παραμένει ασαφής στις περισσότερες από τις αναπτυσσόμενες χώρες. Μάλιστα, σε μια πρόσφατη μελέτη, ο εκτιμώμενος επιπολασμός της αυτοαναφερόμενης ΣΝ και της χρόνιας σταθερής στηθάγχης στο γενικό πληθυσμό του Ιράν ήταν 5,3% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 4,6 έως 5,9) και 7,7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 4,6 έως 8,7), αντίστοιχα²⁷. Υψηλότερος επιπολασμός αυτών των καταστάσεων παρατηρήθηκε μεταξύ των ηλικιωμένων, των κατοίκων των πόλεων και των γυναικών. Η παραγοντική ανάλυση δημιούργησε τέσσερις διακριτούς παράγοντες, που ήταν κυρίως δείκτες δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, κεντρικής παχυσαρκίας, υπεργλυκαιμίας και καπνίσματος²⁷. Ο παράγοντας που ενσωματώνει την υπέρταση ήταν μια σημαντική συσχέτιση της αυτοαναφερόμενης ΣΝ.

Ειδικότερα, η σταθερή στηθάγχη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι ένα κλινικό σύνδρομο ταχείας παροδικής ισχαιμίας και υποξίας του μυοκαρδίου λόγω της αύξησης του φορτίου του μυοκαρδίου με βάση σταθεροποιημένη σοβαρή στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας²⁸. Τα τελευταία χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης αυτής της νόσου αυξάνεται σταθερά, γεγονός που απειλεί σοβαρά την ανθρώπινη ζωή και υγεία. Όταν εμφανιστεί η ασθένεια, η συμπληρωματική και εναλλακτική θεραπεία της μπορεί να ανακουφίσει τον πόνο στο στήθος, να βελτιώσει την καρδιακή λειτουργία και να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πιο αναλυτικά, η σταθερή στηθάγχη είναι μια χρόνια ιατρική κατάσταση η οποία γενικά θεωρείται ως η κύρια συμπτωματική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου (CAD). Έχει υπολογιστεί ότι η σταθερή στηθάγχη επηρεάζει το 58% των ατόμων με ΣΝ, με ετήσιο ποσοστό θνησιμότητας να κυμαίνεται μεταξύ 1,2% και 2,4%²⁹. Εκτός από τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και επαναλαμβανόμενου

εμφράγματος του μυοκαρδίου, η σταθερή στηθάγχη έχει σημαντικό αντίκτυπο στη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής²⁹⁻³⁰. Η θνησιμότητα είναι υψηλότερη μεταξύ των ατόμων με στηθάγχη από εκείνα που δεν έχουν ιστορικό ΣΝ κατά την έναρξη. Παράγοντες που σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση περιλαμβάνουν πιο σοβαρά συμπτώματα, το αρσενικό φύλο, το μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας (ΗΚΓ) και το προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου²⁸⁻²⁹.

Ένας καθολικός ορισμός για τη σταθερή στηθάγχη δεν έχει συμφωνηθεί διεθνώς, αλλά συνήθως αναγνωρίζεται κλινικά από τον χαρακτήρα, τη θέση και τη σχέση της με προκλητικά ερεθίσματα²⁹. Ο πόνος στη στηθάγχη προσδιορίζεται από: στενή δυσφορία στο στήθος ή τον αυχένα, τους ώμους, τη γνάθο ή τα χέρια. Κατακρημνίζεται από σωματική άσκηση και ανακουφίζεται με ανάπαυση ή νιτρικά άλατα μέσα σε περίπου 5 έως 10 λεπτά. Η τυπική στηθάγχη ορίζεται από την παρουσία όλων αυτών των χαρακτηριστικών²⁷. Η υποκείμενη αιτία είναι η στηθάγχη είναι συνήθως η μακροαγγειακή ΣΝ, αλλά μπορεί να είναι μικροαγγειακή σε μερικούς ανθρώπους. Είναι σημαντικό ότι άλλες (χωρίς CAD) καρδιακές παθήσεις μπορεί να είναι υπεύθυνες για τυπικό στηθαγχικό πόνο, συμπεριλαμβανομένης της νόσου της αορτικής βαλβίδας και της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Η μακροαγγειακή ΣΝ αναφέρεται στη δυσλειτουργία των στεφανιαίων αρτηριών και των κύριων κλάδων τους, σε αντίθεση με τη μικροαγγειακή ΣΝ όπου η δυσλειτουργία περιλαμβάνει τα μικρά στεφανιαία αρτηρίδια (< 500 μm)³⁰.

Η διάγνωση της σταθερής στηθάγχης λόγω ΣΝ μπορεί να τεθεί με βάση αποκλειστικά την κλινική αξιολόγηση ή με τη βοήθεια πρόσθετων διαγνωστικών εξετάσεων²⁸. Οι βασικές εξετάσεις συνήθως περιλαμβάνουν βιοχημικές εξετάσεις, ΗΚΓ ηρεμίας, υπερηχοκαρδιογραφία κ.λπ. Οι μη επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις περιλαμβάνουν ΗΚΓ άσκησης, τεστ απεικόνισης καταπόνησης και αξονική τομογραφία στεφανιαίας αγγειογραφίας (CTA). Η μόνη επεμβατική εξέταση είναι η επεμβατική στεφανιογραφία²⁹. Η επιλογή της διαγνωστικής δοκιμασίας (λειτουργική ή δομική, επεμβατική ή μη επεμβατική) καθοδηγείται από την εκτιμώμενη πιθανότητα ΣΝ (από την κλινική αξιολόγηση) και την εξέταση της

στεφανιαίας επαναγγείωσης. Αν και οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές του NICE δεν συνιστούν ΗΚΓ άσκησης για την αξιολόγηση ατόμων με υποψία σταθερής στηθάγχης, παραμένει μια χρήσιμη επιλογή λόγω της απλότητας και της ευρείας διαθεσιμότητάς του²⁸.

Επιπλέον, σύμφωνα με τις αμερικανικές και τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, το ΗΚΓ άσκησης συνιστάται ως επιλογή για την επιβολή στρες κατά την απεικόνιση για άτομα με ενδιάμεση προ-δοκιμαστική πιθανότητα ΣΝ³¹⁻³². Μερικά άτομα με σταθερή στηθάγχη έχουν μικροαγγειακές στεφανιαίες διαταραχές, οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν μόνο με στεφανιογραφία³³. Δεδομένου ότι η αξιολόγηση ενός ατόμου με σταθερή στηθάγχη δεν περιλαμβάνει πάντα στεφανιογραφία (είτε επεμβατική είτε μη επεμβατική), τα άτομα με μικροαγγειακή στεφανιαία δυσλειτουργία θα παρέμεναν αγνώστων στοιχείων χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση³⁴.

4.2 Συμπτώματα σταθερής στηθάγχης

Ο πόνος στο στήθος είναι ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα που απαιτεί ιατρική φροντίδα, ειδικά στα τμήματα επειγόντων περιστατικών³⁵. Σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων που σχετίζονται με πόνο στο στήθος, όπως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), οξύ αορτικό σύνδρομο, πνευμονική εμβολή (PTE), πνευμοθώρακας τάσης, περικαρδιακός επιποματισμός, ή μεσοθωρακίτιδα (ειδικά λόγω ρήξης οισοφάγου), η κατάλληλη θεραπεία – επεμβατική ή μη – πρέπει να εφαρμοστεί έγκαιρα για να σωθεί η ζωή του ασθενούς³⁶. Άλλες κοινές αιτίες που δεν είναι απειλητικές για τη ζωή περιλαμβάνουν γαστρεντερικά προβλήματα, όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (GERD), τα μυοσκελετικά αίτια, τα ψυχιατρικά αίτια (DSM-5, 2013) και άλλες λιγότερο κοινές αιτίες³⁵⁻³⁶.

Είναι πολύ σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ ACS και άλλων αιτιών πόνου στο στήθος, απειλητικών για τη ζωή ή μη καρδιακών αιτιών, και να γίνεται στεφανιογραφία (CAG) ή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) σε ασθενείς που το χρειάζονται. Το ACS εμφανίζεται λόγω ρήξης αθηροσκληρωτικής πλάκας και ο σχηματισμός θρόμβου προκύπτει από την προσκόλληση, την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, η οποία μειώνει τη στεφανιαία ροή αίματος και προκαλεί ισχαιμία του μυοκαρδίου³⁵⁻³⁶. Ο βαθμός και η διάρκεια της αναντιστοιχίας προσφοράς-ζήτησης οξυγόνου εξαρτάται από την παρουσία ή την απουσία τραυματισμού του μυοκαρδίου και καθορίζει εάν ο ασθενής θα αναπτύξει ασταθή στηθάγχη (UA) ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)^{33,35}.

Ο ρόλος των καρδιακών βιοδεικτών, ιδιαίτερα της καρδιακής τροπονίνης, είναι πολύ σημαντικός για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό του ACS σε ασθενείς με πόνο στο στήθος χωρίς ανάσπαση ST στο ΗΚΓ³⁶. Επιπλέον, η καρδιακή τροπονίνη είναι χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση του ύποπτου MI (NSTEMI) χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν MI ανάσπασης του τμήματος ST απαιτούν άμεση παρέμβαση με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές, ακόμη και πριν είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματά τους για την καρδιακή τροπονίνη³⁶.

Έχουν υπάρξει πολλές αναφορές για αύξηση της καρδιακής τροπονίνης ακόμη και σε καταστάσεις που δεν έχουν έμφραγμα μυοκαρδίου, συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων που μιμούνται τον έμφραγμα μυοκαρδίου, όπως η αυθόρμητη στεφανιαία ανατομή, η μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από στρες (CMP) και καταστάσεις που δεν σχετίζονται με το ACS, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και της καρδιακής ανεπάρκειας (HF) και της σοβαρής σήψης. Ο τύπος 2 MI μπορεί να ληφθεί υπόψη σε καταστάσεις εκτός του παραδοσιακού MI και ορίζεται ως MI δευτεροπαθής σε ισχαιμία λόγω είτε αυξημένης ζήτησης οξυγόνου είτε μειωμένη προσφορά³⁷.

Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με πόνο στο στήθος και αυξημένα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης δεν είναι κατάλληλοι για ACS χωρίς ένδειξη ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε εξετάσεις όπως καρδιακοί βιοδείκτες, ΗΚΓ και ηχοκαρδιογραφία. Έχουν υπάρξει κάποιες αναφορές ότι οι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη μπορεί να έχουν χρόνιες αυξήσεις της καρδιακής τροπονίνης, επομένως η αύξηση της καρδιακής τροπονίνης μπορεί να μην περιορίζεται σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Επιπλέον, πολλές κλινικές καταστάσεις σχετίζονται με τραυματισμό των καρδιομυοκυττάρων με αυξημένα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης³⁵⁻³⁷. Επομένως, εγγράψαμε ασθενείς με σταθερό πόνο στο στήθος και αυξημένα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης χωρίς στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου για να αξιολογήσουμε τον επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και τους σχετικούς κλινικούς παράγοντες.

4.3 Θεραπευτική αντιμετώπιση σταθερής στηθάγχης (Πως επιλέγεται η κατάλληλη Θεραπεία)

Οι επιλογές διαχείρισης για άτομα με σταθερή στηθάγχη περιλαμβάνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής, φαρμακευτική θεραπεία και παρεμβάσεις επαναγγείωσης. Η θεραπεία στοχεύει στη βελτίωση της πρόγνωσης (με την πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του θανάτου) και την ελαχιστοποίηση ή την εξάλειψη των συμπτωμάτων. Όλες οι επιλογές διαχείρισης έχουν τη δυνατότητα να ικανοποιήσουν και τους δύο στόχους θεραπείας³⁴⁻³⁶. Ωστόσο, ο κύριος στόχος της θεραπείας κατά της στηθάγχης είναι η πρόληψη επεισοδίων στηθάγχης. Ο δευτερεύων στόχος είναι η πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων όπως το έμφραγμα και το εγκεφαλικό.

Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί πως η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου και της σταθερής στηθάγχης ειδικότερα, στηρίζεται σε εξατομικευμένο πλάνο θεραπείας και αποκατάστασης που περιλαμβάνει και συνυπολογίζει το ψυχολογικό και σωματικό προφίλ του κάθε ασθενή ξεχωριστά, τις ανάγκες του, τις δυνατότητές του, τα προγνωστικά δεδομένα, τις προσδοκίες του και τις αντιλήψεις –επιλογές του θεράποντα ιατρού. Ο σχεδιασμός της κατάλληλης και ολοκληρωμένης θεραπείας μπορεί να συνεκτιμήσει τις διαθέσιμες επιλογές θεραπευτικών παρεμβάσεων και να συνδυάσει διάφορες μορφές, φαρμακευτικές ή μη, επεμβατικές ή μη, επηρεάζοντας τις διατροφικές συνήθειες του ασθενούς, τον τρόπο ζωής του, τις καθημερινές του δραστηριότητες –συνήθειες, ακολουθώντας την πορεία του και τον τρόπο με τον οποίο αντιδρά ο εκάστοτε άρρωστος στη θεραπεία^{35,37}.

Πέρα από τη συνηθισμένη επιλογή των φαρμακευτικών παρεμβάσεων, υπάρχουν πολλές άλλες προσεγγίσεις και πρακτικές που μπορούν να εφαρμοστούν για τη διαχείριση της σταθερής στηθάγχης στη χρόνια στεφανιαία νόσο. Για παράδειγμα, η χρήση του βελονισμού για τη θεραπεία της σταθερής στηθάγχης γίνεται όλο και πιο δημοφιλής τα τελευταία χρόνια. Με βάση την επικράτηση αυτής της θεραπείας τα τελευταία είκοσι χρόνια, ο κανόνας της

επιλογής και της συνταγογράφησης βελονισμού συνοψίστηκε σε αυτή τη μελέτη³⁶. Οι βάσεις δεδομένων *China National Knowledge Infrastructure*, *China Academic Journal Database*, *Chinese Science and Technology Periodical Database*, *PubMed* και *Web of Science* χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση βιβλιογραφίας κλινικές μελέτες σχετικά με τον βελονισμό στη θεραπεία της σταθερής στηθάγχης που διεξήχθησαν τα τελευταία 20 χρόνια, και εντοπίστηκαν 225 σχετικές μελέτες. Οι συνταγές εισήχθησαν στην πλατφόρμα υπολογισμού της κληρονομιάς της Παραδοσιακής Κινεζικής Ιατρικής και πραγματοποιήθηκε ανάλυση κανόνων συσχέτισης και ανάλυση σύνθετης ομαδοποίησης εντροπίας. Από τα εξήντα επτά σημεία βελονισμού χρησιμοποιήθηκαν τακτικά και τα PC6, BL15 και RN17 ήταν τα πιο κοινά. Οι μεσημβρινοί που χρησιμοποιούνται συνήθως ήταν ο μεσημβρινός της ουροδόχου κύστης του ποδιού, ο μεσημβρινός του περικαρδίου Renmai και ο μεσημβρινός του περικαρδίου Shaoyin χεριών.

Φάνηκε επίσης από την παραπάνω μελέτη πως όλα τα σημεία βελονισμού δρουν στην καρδιά μέσω μηχανισμού νευρικής ρύθμισης. Υπάρχουν πολλές οδηγίες κλινικής πρακτικής παγκοσμίως για την εγγραφή του βελονισμού στη συνιστώμενη θεραπεία. Ο βελονισμός έχει δείξει ένα ξεκάθαρο θεραπευτικό αποτέλεσμα έναντι της σταθερής στηθάγχης. Στη θεραπεία της σταθερής στηθάγχης, όλα τα σημεία βελονισμού δρουν άμεσα ή έμμεσα στην καρδιά και ανακουφίζουν έτσι από τα συμπτώματα της στηθάγχης³⁴⁻³⁷.

4.3.1 Αλλαγές στον τρόπο ζωής του ασθενή που εμφανίζει σταθερή στηθάγχη λόγω χρόνιας στεφανιαίας νόσου

Οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με θετικό, προληπτικό και όχι αρνητικό τρόπο, εστιάζοντας στα οφέλη από μια σωστή συμπεριφορά (π.χ. αποχή από το κάπνισμα, τη διατροφή και την άσκηση) και όχι στους κινδύνους από μια αρνητική συμπεριφορά (π.χ. συνέχιση του καπνίσματος, ή επιμονή με καθιστικό τρόπο ζωής). Πιο αναλυτικά, τα οφέλη της διακοπής του καπνίσματος έχουν αναφερθεί εκτενώς, και η διακοπή του καπνίσματος είναι δυνητικά το πιο αποτελεσματικό από όλα τα προληπτικά μέτρα, καθώς σχετίζεται με ένα ποσοστό σχεδόν 36% που αφορά στη μείωση της θνησιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου³⁸.

Επομένως, η κατάσταση του καπνίσματος θα πρέπει να αξιολογείται συστηματικά και να προσφέρεται βοήθεια σε όλους τους καπνιστές για να σταματήσουν το κάπνισμα. Όσον αφορά τη διατροφή, είναι ευρέως αποδεκτό ότι μια υγιεινή διατροφή μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Η ενεργειακή πρόσληψη πρέπει να περιορίζεται στην ποσότητα ενέργειας που απαιτείται για τη διατήρηση (ή την απόκτηση) υγιούς βάρους (δείκτης μάζας σώματος 25 kg/m^2). Γενικά, όταν τηρούνται οι κανόνες για μια υγιεινή διατροφή, δεν χρειάζονται συμπληρώματα διατροφής³⁹.

Η μεγαλύτερη μελέτη που διεξήχθη ποτέ με τη λεγόμενη «μεσογειακή» δίαιτα έδειξε μείωση της συχνότητας εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο. Τέλος, συνιστάται η μείωση του βάρους σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με άσκηση, προκειμένου να επιτευχθούν ευνοϊκές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση, τη δυσλιπιδαιμία και το μεταβολισμό της γλυκόζης. Ειδικότερα, οι ασθενείς με SCAD θα πρέπει να υποβάλλονται σε ένα σταδιακό πρόγραμμα αερόβιας άσκησης τρεις ή περισσότερες φορές την εβδομάδα, για τουλάχιστον 30 λεπτά ανά συνεδρία³⁸⁻³⁹.

Η χρόνια σταθερή στηθάγχη, η πιο διαδεδομένη συμπτωματική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου, μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές εκβάσεις. Η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της ισχαιμίας του μυοκαρδίου επέτρεψε νέες θεραπευτικές στρατηγικές για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης των ασθενών με στηθάγχη. Ιδανικά, η αντιστηθαγχική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται στο προφίλ του κάθε ασθενούς και να επιλέγεται σύμφωνα με την παθοφυσιολογία, το αιμοδυναμικό προφίλ, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και τις συννοσηρότητες. Από αυτή την άποψη, και λόγω του ιδιότυπου μηχανισμού δράσης της, η ρανολαζίνη αντιπροσωπεύει μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη και μπορεί να θεωρηθεί η πρώτη επιλογή παρουσία συννοσηροτήτων που δυσκολεύουν τη χρήση των παραδοσιακών θεραπειών.

4.3.2 Φαρμακευτική αγωγή

Ανεξάρτητα από το εάν οι ασθενείς έχουν επαναγγειωθεί ή όχι, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη θέσπιση OMT (Optimal Medical Treatment). Αυτή είναι μια γενική ιδέα, η οποία τονίζεται επίσης στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας/Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας. Ωστόσο, παρά τη γενική αυτή συμφωνία, το τι ακριβώς συνιστά OMT δεν είναι τόσο καλά καθορισμένο, και δεν παρέχεται με σαφήνεια ένας συγκεκριμένος ορισμός για το OMT. Αυτό πιθανώς αντανάκλα μια γενική έλλειψη συναίνεσης σχετικά με το τι πρέπει να αποτελεί το OMT και παραμένει ένα ανοιχτό ζήτημα στη διαχείριση του SCAD (Spontaneous Coronary Artery Dissection) χωρίς έναν καθολικά αποδεκτό ορισμό³⁷.

Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, η ιατρική θεραπεία περιλαμβάνει στατίνες και ασπιρίνη σε όλες τις περιπτώσεις χωρίς αντενδείξεις. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα συνιστώνται επίσης για προκαθορισμένες χρονικές περιόδους μετά από ACS και στεφανιαία stent, αλλά η απαραίτητη διάρκεια θεραπείας δεν είναι γνωστή λόγω της ισορροπίας μεταξύ ανεπιθύμητων αιμορραγικών συμβάντων και βελτιωμένης επιβίωσης. Αντιπηκτικά μπορεί να ληφθούν σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Υπάρχει μια συνεχής συζήτηση σχετικά με τα βέλτιστα επίπεδα χοληστερόλης και την επιλογή των στατινών. Τα αποτελέσματα νέων δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των IMPROVE-IT, PRA-2P, ATLAS, PEGASUS, και η έγκριση για χρήση από τους ρυθμιστικούς φορείς ενδέχεται να αλλάξουν τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση εξετιμίμπης, βοραπαξάρης, ριβαροξαμπάνης και νέων αντι-αιμοπεταλιακών φάρμακων³⁸.

Ο στόχος του OMT θα πρέπει να είναι ο έλεγχος της ισχαιμίας και αυτός ο στόχος περιελάμβανε παραδοσιακά τη μείωση της ζήτησης οξυγόνου με τη χρήση αναστολέων διαύλων ασβεστίου (CCBs), οι οποίοι μειώνουν το μεταφόρτιο, μειώνοντας τον καρδιακό ρυθμό με βήτα-αναστολείς και, πιο πρόσφατα, ivabradine, μειώνοντας τη συσταλτικότητα μέσω βήτα-αναστολέων και μείωση της προφόρτισης από νιτρώδη άλατα. Τα νιτρώδη χάνουν τη

δραστηριότητά τους εάν λαμβάνονται τακτικά για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Μεσοδιάστημα χωρίς νιτρώδη άλατα περίπου 8-10 ώρες. Από την άλλη πλευρά, η παροχή οξυγόνου μπορεί να αυξηθεί με την αποφυγή του αγγειοσπασμού χρησιμοποιώντας αγγειοδιασταλτικά (π.χ. νιτρώδη μακράς δράσης), με την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων με αντιαιμοπεταλιακά ή αντιπηκτικά φάρμακα και με την αντιμετώπιση της εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου μέσω στατινών⁴⁰.

Ένας παράγοντας που εισήχθη πρόσφατα, η ρανολαζίνη, ασκεί την αντι-ισχαιμική και αντιστηθαγχική δράση της μέσω ενός μηχανισμού δράσης που δεν εξαρτάται από αλλαγές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους. Αντίθετα, η ρανολαζίνη αποκαθιστά την ισορροπία μεταξύ ζήτησης και προσφοράς οξυγόνου του μυοκαρδίου αποτρέποντας το παθολογικό επίμονο άνοιγμα των όψιμων διαύλων I_{Na} , με επακόλουθη υπερφόρτωση ασβεστίου που προκαλείται από νάτριο και νάτριο, υπεύθυνη για την αύξηση της διαστολικής έντασης του μυοκαρδίου. Παλαιότερα, η ρανολαζίνη θεωρείτο ότι είναι αποτελεσματική κατά της στηθάγχης αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της οξειδάσης των λιπαρών οξέων. Ενώ αυτή η μεταβολική επίδραση μπορεί να προκαλείται από τη ρανολαζίνη, εμφανίζεται μόνο σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται στην κλινική πράξη. Οι οδηγίες αναφέρουν επίσης το nicorandil, ένα νιτρικό παράγωγο που διεγείρει τα ευαίσθητα στο ATP κανάλια καλίου και την τριμεταζιδίνη, έναν αντι-ισχαιμικό μεταβολικό ρυθμιστή. Η χρήση αλλοπουρινόλης σε αυτή τη ρύθμιση έχει επίσης προταθεί λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης³⁹⁻⁴⁰.

- **Θεραπεία πρώτης γραμμής**

Στο πλαίσιο της θεραπείας πρώτης γραμμής, οι σημαντικές αλλαγές στις νέες κατευθυντήριες γραμμές σε σύγκριση με τις κατευθυντήριες γραμμές της ESC του 2006 είναι η υποβάθμιση των βήτα-αναστολέων/αναβάθμιση των CCB, η ισχυρή διάκριση μεταξύ διυδροπυριδινών και μη διυδροπυριδινών CCB και η παρουσία ισχυρών δηλώσεων σχετικά με το συνδυασμό CCB με β-αναστολείς. Ομοίως με την κατευθυντήρια γραμμή του Εθνικού Ινστιτούτου Αριστείας Υγείας

και Φροντίδας (NICE), ως θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής για ανακούφιση από στηθάγχη/ισχαιμία, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2013 συνιστούν β-αναστολείς και/ή CCB για τη μείωση των συμπτωμάτων μειώνοντας τον καρδιακό ρυθμό και τη συστολική απόκριση (κατηγορία I, επίπεδο αποδείξεων (LoE) A)⁴¹.

Αυτό διαφέρει από τις προηγούμενες οδηγίες της ESC, οι οποίες συνιστούσαν την έναρξη θεραπείας με β-αναστολείς (κατηγορία I, LoE A) και την προσπάθεια μονοθεραπείας με CCB μόνο όταν η θεραπεία με βήτα αναστολείς δεν είναι ανεκτή ή είναι ελάχιστα αποτελεσματική (κατηγορία I, LoE ENA). Ένα νιτρώδες άλας μακράς δράσης η νικορανδίλη συνιστάται ως εναλλακτικό φάρμακο για μονοθεραπεία (κατηγορία I, LoE C). Ωστόσο, οι κατευθυντήριες γραμμές του NICE παρουσιάζουν ορισμένες διαφορές σε σύγκριση με τις κατευθυντήριες γραμμές της ESC του 2013. Για παράδειγμα, στην περίπτωση ασθενών που δεν μπορούν να ανεχθούν τους β-αναστολείς ή τους CCB, ή όταν και οι δύο αντενδείκνυνται, οι κατευθυντήριες γραμμές της NICE συνιστούν μονοθεραπεία με νιτρώδη μακράς δράσης, ιβαμπραδίνη, νικορανδίλη ή ρανολαζίνη. Η επιλογή του φαρμάκου θα πρέπει να βασίζεται στις συννοσηρότητες, τις αντενδείξεις, τις προτιμήσεις των ασθενών και το κόστος⁴².

Επιπλέον, οι κατευθυντήριες γραμμές του NICE δεν αναφέρουν την τριμεταζιδίνη (δεν είναι διαθέσιμη στο Ηνωμένο Βασίλειο) μεταξύ των επιλογών συνδυαστικής θεραπείας που πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται επιτυχώς με βήτα-αναστολέα ή CCB. Αν και οι κατευθυντήριες γραμμές του 2013 προφανώς τοποθετούν τους β-αναστολείς και τους CCB στο ίδιο επίπεδο, πρέπει να σημειωθεί ότι υποδεικνύουν επίσης πιθανή προτίμηση για τους πρώτους ως παράγοντες πρώτης γραμμής, με βάση τα στοιχεία για προγνωστικά οφέλη από τη χρήση βήτα-αναστολέων σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε περιστατικό καρδιακής ανεπάρκειας⁴¹⁻⁴².

Ωστόσο, η αναβάθμιση των CCB σε φάρμακα πρώτης γραμμής δεν φαίνεται να βασίζεται σε νέα στοιχεία, επειδή δεν έχουν δημοσιευθεί νέες μεγάλες δοκιμές για CCB σε ασθενείς με SCAD από τότε που εκδόθηκαν οι κατευθυντήριες

γραμμές του 2006. Από την άλλη πλευρά, δεν υπήρξε ποτέ καμία σαφής απόδειξη της υπεροχής των β-αναστολέων έναντι των CCB στη θεραπεία της στηθάγχης. Οι βήτα-αναστολείς έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο χρυσού, τουλάχιστον εν μέρει λόγω της αποτελεσματικότητάς τους σε πολλαπλές καρδιακές παθήσεις όπως η ισχαιμία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι αρρυθμίες⁴³.

Αξίζει να σημειωθεί, αν και η χρήση βήτα-αναστολέων και CCB στο SCAD υποστηρίζεται από ορισμένα στοιχεία και την κλινική εμπειρία, οι περισσότερες μελέτες διεξήχθησαν πριν από 20 χρόνια ή και πριν, δηλαδή πριν από την εφαρμογή πιο αποτελεσματικών φαρμακολογικών στρατηγικών για την καρδιαγγειακή πρόληψη και όταν η μεθοδολογία για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών ήταν σχετικά λιγότερο αυστηρή σε σύγκριση με τώρα. Επιπλέον, πρόσφατα έμμεσα στοιχεία από μητρώα και ανάλυση της χρήσης αντιισχαιμικών φαρμάκων σε δοκιμές δευτερογενούς πρόληψης υποδηλώνουν ότι οι β-αναστολείς δεν σχετίζονται με βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων σε ασθενείς με SCAD και η μόνη μεγάλη κλινική δοκιμή με CCB, συμπεριλαμβανομένων άνω των 6000 ασθενείς, απέτυχαν να αποδείξουν κανένα όφελος για την αμλοδιπίνη⁴⁴.

Ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού τονίζεται ως στόχος θεραπείας στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC. Υπό αυτό το πρίσμα, οι βήτα-αναστολείς ή τα μη διυδροπυριδινικά CCB θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως αντι-στηθαγγικά φάρμακα πρώτης γραμμής. Φυσικά, ειδικότερα οι β-αναστολείς έχουν πιο διαδεδομένες αιμοδυναμικές επιδράσεις που συνεισφέρουν, εκτός από τον περιορισμό του καρδιακού ρυθμού. Ωστόσο, οι οδηγίες δεν υποδεικνύουν ξεκάθαρα εάν τα μη διυδροπυριδινικά CCB θα πρέπει να προτιμώνται έναντι των διυδροπυριδινών CCB ως μονοθεραπεία πρώτης γραμμής, αν και τα τελευταία δεν μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό. Επιπλέον, αν και οι κατευθυντήριες γραμμές τονίζουν τη σημασία της μείωσης του καρδιακού παλμού και παρά τα στοιχεία ότι αυτή η στρατηγική μπορεί να είναι επωφελής, φαίνεται ότι δεν υπάρχουν αρκετά

στοιχεία για να διαπιστωθεί οριστικά εάν μια στρατηγική μείωσης του καρδιακού παλμού είναι καλύτερη από μια στρατηγική που δεν επηρεάζει τον καρδιακό ρυθμό⁴⁴⁻⁴⁵.

Μετά τη δημοσίευση των οδηγιών ESC, η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή SIGNIFY αξιολόγησε την ivabradine (έως 10 mg δύο φορές την ημέρα), με τη δόση προσαρμοσμένη για να επιτευχθεί στόχος καρδιακός ρυθμός 55–60 παλμών ανά λεπτό (bpm) τυπική θεραπεία υποβάθρου σε 19.102 ασθενείς με SCAD χωρίς κλινική καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακό ρυθμό 70 bpm ή μεγαλύτερο. Οι ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο $60,7 \pm 9,0$ bpm στην ομάδα ivabradine σε σύγκριση με $70,6 \pm 10,1$ bpm με εικονικό φάρμακο. 6,8% και 6,4%, αντίστοιχα, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,96 έως 1,20. Ωστόσο, σε μια προκαθορισμένη υποομάδα ασθενών με συμπτωματική στηθάγχη (Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρεία χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, *ibra*) έδειξε μικρή αλλά σημαντική αύξηση στον συνδυασμένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, έχει προταθεί ότι οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να είναι «προσεκτικοί» στη χρήση της ivabradine σε μέτρια έως σοβαρή στηθάγχη, για παράδειγμα, περιορίζοντας τη συνταγογράφηση της σε ασθενείς με αρχική καρδιακή συχνότητα 70 bpm ή μεγαλύτερη και περιορίζοντας την επαγόμενη βραδυκαρδία σε όχι λιγότερο από 50 bpm⁴⁵.

Όσον αφορά τη συνδυαστική θεραπεία, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC αναφέρουν ότι η συνδυαστική θεραπεία β-αναστολέων με μη διυδροπυριδινικά CCB θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου βραδυκαρδίας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Αντίθετα, ο συνδυασμός βήτα-αναστολέων και CCB διυδροπυριδίνης, όπως η αμλοδιπίνη, έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από τις μεμονωμένες μονοθεραπείες. Σύμφωνα με περιορισμένα στοιχεία, θεωρείται πλέον θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής, αν και συχνά υποχρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική⁴⁶.

Σε ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη, η συμπτωματική θεραπεία παραμένει εμπειρική λόγω της περιορισμένης γνώσης των αιτιών που αποτελούν

τη βάση αυτής της πάθησης. Αυτό επιδεινώνεται από την έλλειψη κατάλληλων τεχνικών για τη διερεύνηση της εμφάνισης ισχαιμίας σε μικροαγγειακό επίπεδο στην κλινική πράξη. Συγκεκριμένα, ενώ η δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας μπορεί να διερευνηθεί με διάφορες προσεγγίσεις (συμπεριλαμβανομένης της μη επεμβατικής αξιολόγησης του αποθέματος στεφανιαίας ροής με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα ή τομογραφία ποζιτρονίων ή μαγνητική τομογραφία), δεν υπάρχουν εύκολοι ή ακριβείς τρόποι ποσοτικοποίησης της «έκτασης» της ισχαιμίας της μικροκυκλοφορίας⁴³⁻⁴⁶.

Οι τεχνικές πυρηνικής καρδιολογίας βασίζονται σε μετρήσεις των σχετικών διαφορών πρόσληψης ιχνηθέτη σε διαφορετικές περιοχές της αριστερής κοιλίας. Έτσι, ενώ μπορούν εύκολα να ανιχνεύσουν την περιφερειακή ισχαιμία (όπως στην περίπτωση της στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας), δεν είναι κατάλληλα για να απεικονίσουν μια μάλλον ομοιόμορφη μείωση της αιμάτωσης των ιστών στην αριστερή κοιλία, όπως συμβαίνει με τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία.

Όσον αφορά την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, η χρήση της περιορίζεται σε σχετικά λίγα ιδρύματα και καμία δοκιμή δεν έχει διερευνήσει τη χρήση της για να καθοδηγήσει τη θεραπεία σε ασθενείς με μικροαγγειακή ισχαιμία⁴⁷.

Έτσι, επί του παρόντος, οι βήτα-αναστολείς μπορεί να αποτελούν την πρώτη επιλογή θεραπείας για τη μείωση του αριθμού των στηθαγγικών επεισοδίων σε ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη, ενώ τα CCB και τα νιτρώδη μακράς δράσης είναι πιο χρήσιμα όταν χρησιμοποιούνται επιπρόσθετα με τους βήτα-αναστολείς στο περίπτωση ανεπαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι οδηγίες της ESC αναφέρουν ότι νέα αντιισχαιμικά φάρμακα όπως η ρανολαζίνη ή η ιβαμπραδίνη έχουν δείξει καλά αποτελέσματα σε ορισμένους ασθενείς με μικροαγγειακή στηθάγχη⁴⁶⁻⁴⁷.

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη 4 εβδομάδων σε 46 ασθενείς με σταθερή μικροαγγειακή στηθάγχη που δεν ελέγχεται από την τυπική αντιισχαιμική θεραπεία, τόσο η ivabradine (5 mg δύο φορές την ημέρα) όσο και η ρανολαζίνη (375 mg δύο φορές την ημέρα) βελτίωσαν το ερωτηματολόγιο στηθάγχης του

Seattle (SAQ) , η κλίμακα EuroQoL και το stress test άσκησης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($P < 0,01$ για όλους), με τη ρανολαζίνη να εμφανίζει κάποιες πιο σημαντικές επιδράσεις σε σύγκριση με την ivabradine σε ορισμένα είδη SAQ και την κλίμακα EuroQoL ($P < 0,05$)⁴⁵.

Επιπλέον, ο χρόνος μέχρι την κατάθλιψη του τμήματος ST 1 mm και η διάρκεια της άσκησης βελτιώθηκαν με τη ρανολαζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Πρόσθετα αλλά προκαταρκτικά στοιχεία υπέρ της ρανολαζίνης για τη θεραπεία της μικροαγγειακής στηθάγχης προέρχονται από μικρές μελέτες ή εκ των υστέρων αναλύσεις, οι οποίες έχουν δείξει αντιστηθαγγικά αποτελέσματα σε ασθενείς (κυρίως γυναίκες) με αγγειογραφικά φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες και τεκμηριωμένη έκπτωση της εφεδρείας στεφανιαίας ροής.

- **Θεραπεία δεύτερης γραμμής**

Όσον αφορά τη θεραπεία δεύτερης γραμμής, οι κατευθυντήριες γραμμές της ESC συνιστούν την προσθήκη φαρμάκων πρώτης γραμμής οποιουδήποτε από πολλά φάρμακα, λαμβάνοντας υπόψη τον καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση και την ανοχή (κατηγορία IIa, LoE B). Ωστόσο, οι οδηγίες δεν κάνουν σαφή διάκριση μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων δεύτερης γραμμής, παρά τα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι κάθε παράγοντας είναι διαφορετικής ισχύος⁴⁸. Πράγματι, τα νιτρώδη μακράς δράσης, το nicorandil, η ivabradine και η ranolazine, φαίνεται να έχουν λάβει όλα ένδειξη κατηγορίας IIa, LoE B.

Ωστόσο, ενώ νέοι παράγοντες όπως η ρανολαζίνη και η ιβαμπραδίνη έχουν υποβληθεί σε αυστηρές δοκιμές και υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους ως αντιστηθαγγικές θεραπείες, δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση άλλων παραγόντων είναι πιο ετερογενείς και τα στοιχεία προέρχονται από παλαιότερες και συχνά μικρότερες δοκιμές⁴⁹.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ίδιες οι κατευθυντήριες γραμμές αναφέρουν ότι η παρατεταμένη θεραπεία με ορισμένους από αυτούς τους παράγοντες, για

παράδειγμα, δινιτρική ισοσορβίδα, δεν βασίζεται καν σε στοιχεία. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα των νιτρωδών μακράς δράσης μπορεί να περιορίζεται από την ανάπτυξη ανοχής και η επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι μια πιθανή επιπλοκή που σχετίζεται με τη χρήση αυτών των παραγόντων. Το Nicorandil, ένα νιτρικό παράγωγο της νικοτιναμίδης που έχει ιδιότητες ενεργοποίησης του καναλιού καλίου (K⁺ATP) που μοιάζουν με νιτρικά και ευαίσθητα στο ATP, έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση 17% στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε μία μόνο δοκιμή σε 5126 ασθενείς που έλαβαν μεγάλη ποσότητα. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διαθεσιμότητα αυτού του παράγοντα σε όλη την Ευρώπη είναι πολύ περιορισμένη και επί του παρόντος δεν υπάρχουν σχετικά στοιχεία για το nicorandil όσον αφορά τα αποτελέσματα κλινικής ανοχής και άσκησης⁵⁰.

Η χρήση της τριμεταζιδίνης, ενός αντι-ισχαιμικού μεταβολικού ρυθμιστή, προσδιορίζεται ως επιλογή δεύτερης γραμμής από τις κατευθυντήριες γραμμές της ESC, αλλά υποστηρίζεται μόνο από μικρές δοκιμές που διεξήχθησαν πριν από πολλά χρόνια, και έχει σύσταση κατηγορίας IIb LoE B. Αυτός ο παράγοντας ενδείκνυται προηγουμένως για την πρόληψη των συμπτωμάτων στηθάγχης, καθώς και ως βοηθητική θεραπεία για τον ίλιγγο, τις εμβοές και τις οπτικές διαταραχές που οφείλονται σε αγγειακά αίτια⁴⁸⁻⁵⁰. Ωστόσο, μετά από επαναξιολόγηση της αναλογίας οφέλους/κινδύνου από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), η θεραπευτική ένδειξη της τριμεταζιδίνης έχει περιοριστεί και πλέον ενδείκνυται μόνο ως συμπληρωματική θεραπεία για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με σταθερή στηθάγχη που ελέγχονται ανεπαρκώς ή παρουσιάζουν δυσανεξία σε αντιστηθαγχικές θεραπείες πρώτης γραμμής.

Επιπλέον, ο EMA συνέστησε νέες αντενδείξεις και προειδοποιήσεις για τη μείωση και τη διαχείριση του πιθανού κινδύνου τρόμου, μυϊκής ακαμψίας, συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και παρκινσονισμού που σχετίζονται με τη χρήση της τριμεταζιδίνης. Οι ασθενείς με SCAD με ΣΔ συνήθως έχουν πιο εκτεταμένη αγγειακή νόσο από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο μόνο, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και έχουν

μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στηθάγχης⁴⁷⁻⁵⁰. Οι κατευθυντήριες γραμμές της ESC αναφέρουν ότι η τριμεταζιδίνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ, όπως αξιολογήθηκε από τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και τη γλυκαιμία κατά τη διάρκεια μιας μικρής μελέτης που περιελάμβανε 16 άνδρες ασθενείς με διαβήτη και ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Ωστόσο, δεν παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την αντιστηθαγχική αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης σε αυτόν τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Από την άλλη πλευρά, η διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή συνδυασμού αξιολόγησης της ρανολαζίνης σε σταθερή στηθάγχη (CARISA) αξιολόγησε 823 ασθενείς με SCAD σε τυπική θεραπεία, οι οποίοι τυχαία έλαβαν εικονικό φάρμακο ή ρανολαζίνη (750 mg ή 1000 mg) δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Και οι δύο δόσεις ρανολαζίνης αύξησαν τη διάρκεια της άσκησης, παρέτεινε το χρόνο έως τη στηθάγχη και την ισχαιμία του ΗΚΓ και μείωσαν τον εβδομαδιαίο αριθμό των κρίσεων στηθάγχης και την κατανάλωση νιτρογλυκερίνης. Μια εκ των υστέρων ανάλυση αυτής της δοκιμής αξιολόγησε τα αποτελέσματα της ρανολαζίνης σε ασθενείς με ($n = 189$) και χωρίς ($n = 634$) ΣΔ⁴⁹.

Η ρανολαζίνη βελτίωσε τη διάρκεια της άσκησης, το χρόνο έως την έναρξη της στηθάγχης και την κατάθλιψη του τμήματος ST 1 mm τόσο σε ασθενείς με ΣΔ και σε ασθενείς χωρίς ΣΔ. Η ίδια μελέτη διερεύνησε τις επιδράσεις της ρανολαζίνης στην ομοιοστάση της γλυκόζης, που αξιολογήθηκαν από αλλαγές στην HbA1c, σε ασθενείς με ΣΔ με SCAD ($n = 131$). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η ρανολαζίνη, 750 και 1000 mg δύο φορές την ημέρα, μείωσαν την HbA1c από την αρχική τιμή (κατά 0,48%, $P < 0,008$ και 0,7%, $P = 0,0002$, αντίστοιχα). Επιπλέον, περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ρανολαζίνη 1000 mg είχαν HbA1c μικρότερη από 7%, δηλαδή τον συνιστώμενο στόχο HbA1c⁴⁹⁻⁵².

Στους 6560 ασθενείς με πρόσφατη μη ανύψωση ST ACS που εγγράφηκαν στη δοκιμή MERLIN-TIMI 36 (*Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction* 36) μείωσε την ανάγκη υποτροπιάζουσας ρανολαζίνης για

αύξηση της δόσης ή προσθήκη αντιστηθαγχικής θεραπείας, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή της υποτροπιάζουσας ισχαιμίας. Ωστόσο, στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενη χρόνια στηθάγχη ($n = 3565$, 54%), το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν λιγότερο συχνό με τη ρανολαζίνη ($P = 0,017$). Ασθενείς με διαβήτη που λάμβαναν ρανολαζίνη είχαν περισσότερες πιθανότητες να επιτύχουν HbA1c μικρότερη από 7% στους 4 και 8 μήνες. Επιπλέον, σε ασθενείς με ΣΔ η ρανολαζίνη μείωσε τη συχνότητα αύξησης της HbA1c κατά 1% ή μεγαλύτερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς χωρίς ΣΔ κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης νέας γλυκόζης νηστείας μεγαλύτερη από 110 mg/dL ή HbA1c 6% ή μεγαλύτερη μειώθηκε από τη ρανολαζίνη (31,8% έναντι 41,2%· $P = 0,003$)⁵⁰⁻⁵¹.

Σε μια άλλη ανάλυση δεδομένων από τη δοκιμή MERLIN-TIMI 36, η διορθωμένη με εικονικό φάρμακο μείωση της HbA1c με ρανολαζίνη ήταν 0,28% ($P = 0,045$) σε ασθενείς με διαβήτη με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA1c \geq 6\%$ έως $< 8\%$) και 0,59 % ($P < 0,001$) σε άτομα με φτωχότερο γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA1c \geq 8\%$ έως 10%). Επιπλέον, σε ασθενείς με σοβαρή υπεργλυκαιμία κατά την έναρξη (γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) ≥ 150 –400 mg/dL) η ρανολαζίνη μείωσε την FPG, ενώ δεν υπήρξε αλλαγή σε ασθενείς με αρχική τιμή FPG μικρότερη από 150 mg/dL. Επιπλέον, στην προοπτική δοκιμή TERISA (Τύπος 2 Διαβήτης Αξιολόγηση της Ρανολαζίνης σε Υποκείμενα με Χρόνια Σταθερή Στηθάγχη) σε ασθενείς με ΣΔ με στεφανιαία νόσο ($n = 949$), η ρανολαζίνη μείωσε σημαντικά την εβδομαδιαία συχνότητα στηθάγχης (3,8 έναντι P4. = 0,008) και υπογλώσσια χρήση νιτρογλυκερίνης (1,7 έναντι 2,1 δόσεις) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο⁴⁷⁻⁴⁹. Συνολικά, όπως αποδεικνύεται επίσης από τις κατευθυντήριες γραμμές της ESC, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ρανολαζίνη μπορεί να προστεθεί σε άλλα καλά καθιερωμένα αντιστηθαγχικά φάρμακα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα HbA1c.

Τέλος, οι οδηγίες αναφέρουν την αλλοπουρινόλη, έναν αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης που χρησιμοποιείται για τη μείωση του ουρικού οξέος σε άτομα με ουρική αρθρίτιδα, ως παράγοντα με αντιστηθαγχικές ιδιότητες. Αν και

έχει προταθεί ότι η μείωση του οξειδωτικού στρες μέσω της αναστολής της οξειδάσης της ξανθίνης μπορεί να είναι ευεργετική σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, τα στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο της αλλοπουρινόλης για τη θεραπεία της SCAD περιορίζονται σε δύο τυχαιοποιημένες, διασταυρωμένες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε υψηλή δόση *od* αλλοπουρινόλης, και επομένως τα πιθανά οφέλη αυτού του παράγοντα θα πρέπει να σταθμιστούν έναντι του σχετικού κινδύνου. Ωστόσο, είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές SCAD θεωρούν την ξανθινοοξειδάση και το ουρικό οξύ ως σημαντικούς στόχους για τον έλεγχο του καρδιαγγειακού κινδύνου, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία⁴⁷⁻⁵².

Συνολικά, οι οδηγίες της ESC παρέχουν ελάχιστη ακριβή καθοδήγηση στους γιατρούς ως προς την επιλογή ενός παράγοντα δεύτερης γραμμής. Ωστόσο, η συνέπεια των κατευθυντήριων γραμμών είναι ότι φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση, όπως τα νιτρώδη μακράς δράσης, θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με υπόταση, ότι φάρμακα όπως η *ivabradine* δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με βραδυκαρδία και ότι η ρανολαζίνη μπορεί να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με βραδυκαρδία ή υπόταση⁴⁹⁻⁵⁰.

Επιπλέον, ορισμένες ενδείξεις μπορεί ακόμη και να προκαλούν σύγχυση. Τόσο η ρανολαζίνη όσο και η τριμεταζιδίνη ενδείκνυνται ως φάρμακα με δεδομένα σε ασθενείς με διαβήτη. Ωστόσο, με βάση τα στοιχεία που εξετάζονται στις ίδιες οδηγίες, φαίνεται ότι η ρανολαζίνη μπορεί να είναι η καταλληλότερη επιλογή σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Επιπλέον, δεν δίνονται συστάσεις σχετικά με την OMT σε σημαντικούς «ειδικούς» πληθυσμούς ασθενών. Αυτά περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, γυναίκες, ασθενείς με νεφρική νόσο, ηλικιωμένους και όσους πάσχουν από υπόταση. Επιπλέον, οι κατευθυντήριες γραμμές δεν παρέχουν συγκεκριμένες συστάσεις για ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια στους οποίους οι μη εκλεκτικοί β-αναστολείς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Ομοίως, δεν υπάρχουν συμβουλές για τη θεραπεία ασθενών με επίμονη στηθάγχη μετά από επαναγγείωση. Ειδικότερα, όσον αφορά τον τελευταίο

πληθυσμό, παραμένει ασαφές εάν η αντιστηθαγγχική θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μετά την επαναγγείωση ή αν θα πρέπει να διακοπεί και να ξαναρχίσει μόνο εάν ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός. Το OMT θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. καρδιακός ρυθμός, σοβαρότητα συμπτωμάτων, παρουσία συννοσηρότητας) και η επιλογή μιας συμπληρωματικής θεραπείας θα πρέπει επίσης να υποστηρίζεται από σαφή στοιχεία υπέρ της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης δείχνουν ότι ο συνδυασμός ενός βήτα-αναστολέα και ενός CCB μεταξύ τους ή ενός εξ αυτών με ρανολαζίνη δείχνει σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους άσκησης, στη συχνότητα στηθάγχης και στη χρήση νιτρωδών, ενώ η ivabradine έδειξε κάποια οφέλη για το τεστ ανοχής στην άσκηση, αλλά αυτά δεν συνδυάστηκαν σε κλινικούς τομείς και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το nicorandil⁵³.

Συνοψίζοντας, τα αντιστηθαγγχικά φάρμακα ταξινομούνται ως πρώτης γραμμής (αδρενεργικοί βήτα ανταγωνιστές, αναστολείς διαύλων ασβεστίου) ή δεύτερης γραμμής (νιτρώδη μακράς δράσης, ivabradine, nicorandil, ranolazine, trimetazidine)⁵⁴. Η θεραπεία κατά της στηθάγχης συνιστάται να ξεκινήσει η χρήση ενός από τα φάρμακα πρώτης γραμμής ως μονοθεραπεία. Εάν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται ικανοποιητικά, συνιστάται συνδυασμός δύο φαρμάκων πρώτης γραμμής.

Τα φάρμακα δεύτερης γραμμής συνιστώνται ως συμπληρωματική θεραπεία όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί συνδυασμός δύο φαρμάκων πρώτης γραμμής ή ως μονοθεραπεία όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κανένα από τα φάρμακα πρώτης γραμμής. Η προσθήκη ενός τρίτου φαρμάκου κατά της στηθάγχης μπορεί να εξεταστεί μόνο όταν η επαναγγείωση δεν αποτελεί επιλογή ή ως προσωρινό μέτρο ενώ ο ασθενής περιμένει την επαναγγείωση. Ωστόσο, δεδομένου ότι η ρανολαζίνη είναι το μόνο φάρμακο δεύτερης γραμμής που έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA), οι αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τη χρήση της ρανολαζίνης με παρόμοιο τρόπο με τα φάρμακα δεύτερης γραμμής στην Ευρώπη. κατευθυντήριες γραμμές.

Η ρανολαζίνη εγκρίθηκε από τον FDA των ΗΠΑ το 2007 για χρήση σε μέγιστη δόση (παρατεταμένης αποδέσμευσης) 1000 mg δύο φορές την ημέρα⁵⁵ και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) το 2008 για χρήση σε μέγιστη δόση (παρατεταμένης αποδέσμευσης) 750 mg δύο φορές την ημέρα. Η παρουσίαση άμεσης αποδέσμευσης δείχνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μέσα σε μία ώρα, με εκτιμώμενο χρόνο ημιζωής από 1,4 ώρες έως 1,9 ώρες. Για την παρουσίαση εκτεταμένης κυκλοφορίας, οι τιμές είναι 2 ώρες έως 6 ώρες και 7 ώρες, αντίστοιχα⁵⁶. Το παρασκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης ρανολαζίνης μειώνει τη συχνότητα των επεισοδίων στηθάγχης, βελτιώνει την απόδοση της άσκησης και καθυστερεί την ανάπτυξη στηθάγχης που προκαλείται από την άσκηση και κατάθλιψη του τμήματος ST.

Αν και αυτές οι επιδράσεις θεωρούνται δοσοεξαρτώμενες, έχει παρατηρηθεί ότι είναι μέτριες και αβέβαιης κλινικής σημασίας. Επιπλέον, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις της ρανολαζίνης στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε άτομα με σταθερή στηθάγχη ή για την προσθήκη ρανολαζίνης σε αναστολέα διαύλων ασβεστίου. Αντίθετα, ένα πλεονέκτημα της ρανολαζίνης είναι ότι δεν προκαλεί σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές, με μέση μείωση λιγότερο από 2 παλμούς ανά λεπτό στον καρδιακό ρυθμό και λιγότερο από 3 mm Hg μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, η ρανολαζίνη σχετίζεται με δοσοεξαρτώμενη αύξηση του διαστήματος QT, με μέση αύξηση 6 ms στη μέγιστη συνιστώμενη δόση⁵⁶.

Πιο πρόσφατα, έχει προταθεί ένα αντιαρρυθμικό (αντιινιδιστικό) αποτέλεσμα της ρανολαζίνης, αλλά τα τρέχοντα στοιχεία βασίζονται σε μικρές, μη ελεγχόμενες δοκιμές. Αντενδείξεις για τη ρανολαζίνη είναι το παρατεταμένο διάστημα QT και η συγχορήγηση με άλλα φάρμακα που παρατείνουν το QT, προηγούμενο ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας και μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση της ρανολαζίνης είναι πονοκέφαλος (5,5%), ζάλη (1% έως 6%), δυσκοιλιότητα (5%) και ναυτία ($\leq 4\%$, ανάλογα με τη δόση). Αν και υπάρχει ανησυχία σχετικά με την παράταση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ, ο επιπολασμός του έχει υπολογιστεί ότι είναι μικρότερος από 1%.

Η ρανολαζίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του όψιμου ρεύματος νατρίου (I_{NaL}) στα καρδιομυοκύτταρα, το οποίο θεωρείται ότι συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεση της στηθάγχης μέσω υπερφόρτωσης ασβεστίου και αύξησης της κατανάλωσης οξυγόνου στα καρδιομυοκύτταρα⁵⁷. Αν και οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον ρόλο της στη μακροαγγειακή στηθάγχη, ορισμένα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ρανολαζίνη έχει επίσης αντιφλεγμονώδη ή αντιοξειδωτικά αποτελέσματα που μπορεί να βελτιώσουν τη γλυκομεταβολική ομοιόσταση, τα οποία είναι πιο σημαντικά στη μικροαγγειακή στηθάγχη⁵⁸.

Πρώιμες μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της ρανολαζίνης σε άτομα με σταθερή στηθάγχη έχουν πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας το σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης του φαρμάκου. Ωστόσο, δεδομένου ότι η δράση του κρίθηκε σημαντική μόνο στις μετρήσεις κορυφής, αναπτύχθηκε ένα σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης, το οποίο εγκρίθηκε για χρήση σε άτομα με σταθερή στηθάγχη. Συνολικά, η ρανολαζίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις παραμέτρους του τεστ ανοχής στην άσκηση (ETT) και τη συχνότητα στηθάγχης σε άτομα με σταθερή στηθάγχη χωρίς ουσιαστική αιμοδυναμική επίδραση.

Ωστόσο, η ρανολαζίνη έχει επίσης συσχετιστεί με την παράταση του διαστήματος QTc, αν και δεν είναι προαρρυθμική σε θεραπευτικές δόσεις. Επιπλέον, η ρανολαζίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιαρρυθμικά αποτελέσματα μειώνοντας τις κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες. Ένας αριθμός αναλύσεων υποομάδας έχει πραγματοποιηθεί για τη ρανολαζίνη σε άτομα με σταθερή στηθάγχη. Οι επιδράσεις της ρανολαζίνης στις παραμέτρους ETT έχουν βρεθεί ότι είναι μεγαλύτερες στις γυναίκες. Ωστόσο, οι επιδράσεις της ρανολαζίνης στη μειωμένη συχνότητα στηθάγχης και στην κατανάλωση νιτρογλυκερίνης ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων φύλου. Οι διαφορές μεταξύ των ηλικιακών ομάδων έχουν αξιολογηθεί. Αν και η αποτελεσματικότητα της ρανολαζίνης είναι παρόμοια μεταξύ των ατόμων ηλικίας 70 ετών και άνω και των ασθενών κάτω των 70 ετών, το προφίλ ασφάλειάς της ήταν καλύτερο στη νεότερη ηλικιακή ομάδα⁵⁶⁻⁵⁸.

Έχουν επίσης αναζητηθεί διαφορές μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Αν και η ρανολαζίνη δεν έχει βρεθεί να έχει διαφορετική επίδραση στα άτομα με διαβήτη όσον αφορά τις παραμέτρους ETT, τη συχνότητα στηθάγχης και την κατανάλωση νιτρογλυκερίνης, σχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων HbA1c. Δύο συστηματικές ανασκοπήσεις [105-6] μελέτησαν τα αποτελέσματα της ρανολαζίνης που χορηγείται ως μονοθεραπεία ή ως πρόσθετη θεραπεία για άτομα με σταθερή στηθάγχη. Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση⁵⁹ επικεντρώθηκε στα αποτελέσματα της ρανολαζίνης που χορηγείται ως πρόσθετη θεραπεία για άτομα με σταθερή στηθάγχη. Αυτές οι ανασκοπήσεις επικεντρώθηκαν στις παραμέτρους του ΗΚΓ άσκησης (διάρκεια, χρόνος έως τη στηθάγχη, χρόνος έως κατάθλιψη του τμήματος ST). Από αυτές, δύο μελέτησαν επίσης την εβδομαδιαία συχνότητα των κρίσεων στηθάγχης και τη χρήση νιτρογλυκερίνης.

Οι Banon et al. αξιολόγησαν επίσης την ποιότητα ζωής και τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν και διαφέρουν ως προς τον αριθμό των μελετών που περιλαμβάνονται, αυτές οι ανασκοπήσεις κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα σχετικά με τις επιδράσεις της ρανολαζίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για άτομα με σταθερή στηθάγχη. Τα αποτελέσματα από αυτές τις ανασκοπήσεις δείχνουν ευεργετική επίδραση της ρανολαζίνης (κυρίως ως συμπληρωματικής θεραπείας) στην ποιότητα ζωής (δεδομένα που δεν συγκεντρώνονται), στη συχνότητα των κρίσεων στηθάγχης, στις παραμέτρους ΗΚΓ άσκησης και στην επιβλαβή επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Από την άλλη μεριά, η Ivabradine είναι ένας αναστολέας διαύλων με κυκλικό νουκλεοτίδιο (HCN) ενεργοποιημένος με υπερπόλωση που αναστέλλει επιλεκτικά το «αστείο» ρεύμα (I_f) στον φλεβοκομβικό κόμβο⁶⁰. Η ivabradine συνιστάται ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με στηθάγχη και αυξημένη δυσλειτουργία HR ή αριστερής κοιλίας (LV)⁶¹. Μειώνει την HR και τη ζήτηση οξυγόνου του μυοκαρδίου ενώ αυξάνει τόσο τον χρόνο πλήρωσης των στεφανιαίων όσο και τη ροή του αίματος, προστατεύοντας έτσι από τα συμπτώματα ισχαιμίας και στηθάγχης.

Η ivabradine έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι κατώτερη από τους β-αναστολείς όσον αφορά την αντι-ισχαιμική και αντιστηθαγχική αποτελεσματικότητα. Ο συνδυασμός ivabradine με βήτα-αναστολέα μειώνει περαιτέρω το HR, την ισχαιμία του μυοκαρδίου και τα συμπτώματα στηθάγχης σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη⁶². Μια προηγούμενη συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων από τον πραγματικό κόσμο έδειξε ότι η ivabradine ήταν αποτελεσματική και καλά ανεκτή σε μια σειρά ασθενών με στηθάγχη κατά τη διάρκεια της κλινικής πρακτικής ρουτίνας, αλλά αυτή η ανάλυση περιλάμβανε ασθενείς που έλαβαν ivabradine με και χωρίς ταυτόχρονο βήτα-αναστολείς.

4.3.3 Επαναγγείωση (Οι μέθοδοι της αγγειοπλαστικής και του Bypass)

Η στηθάγχη είναι ένα από τα συμπτώματα διαφόρων ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων που επηρεάζουν τις στεφανιαίες αρτηρίες. Οφείλεται κυρίως σε αθηροσκλήρωση, στεφανιαία εμβολή ή/και στένωση ασβεστωτικής αορτής. Η στηθάγχη χαρακτηρίζεται από θωρακικό πόνο που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα ανεπάρκειας στην παροχή αίματος στο μυοκάρδιο. Ανάλογα με τη φύση, τη διάρκεια και την ανταπόκρισή της στην ιατρική θεραπεία, η στηθάγχη μπορεί να θεωρηθεί ως σταθερή ή ασταθής. Με το πρώτο, τα συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται με την έκταση της σωματικής άσκησης, ανταποκρίνονται γενικά στην ιατρική θεραπεία⁶³. Ωστόσο, σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, ένας θωρακικός πόνος, ο οποίος εμφανίζεται ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας, δεν υπόκειται σε ιατρική θεραπεία.

Η διαχείριση της στηθάγχης περιλαμβάνει μη φαρμακολογικά μέτρα, όπως αλλαγές στον τρόπο ζωής. Για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, συνιστάται μια σταδιακή προσέγγιση διαχείρισης ή μια βέλτιστη ιατρική θεραπεία (OMT). Για το OMT, οι επιλέξιμοι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία με ένα σχήμα τριπλού φαρμάκου, το οποίο αποτελείται από ασπιρίνη, βήτα-αναστολείς, νιτρικά άλατα, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ενεργοποιητές διαύλων καλίου ή/και αγγειοδιασταλτικά, όπως nicorandil, αναστολείς διαύλων νατρίου, όπως η ρανολαζίνη, ή αναστολείς αναγωγής 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-CoA (HMG-CoA), όπως η σιμβαστατίνη.

Η επαναγγείωση και άλλες χειρουργικές επεμβάσεις διαδραματίζουν σωτήριο ρόλο για την πλειοψηφία των ασθενών με στηθάγχη. Οι συνήθως χρησιμοποιούμενες χειρουργικές τεχνικές περιλαμβάνουν διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις (PCIs), γυμνά μεταλλικά stents (BMS), μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (CABG) και στεντ με έκλυση φαρμάκων (DES). Το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλεί θάνατο σε πολλούς ασθενείς με στηθάγχη χωρίς θεραπεία και χωρίς συμπτώματα⁶⁴.

Η θεραπεία της ασταθούς στηθάγχης, μιας κατάστασης έκτακτης ανάγκης, είναι αδιαμφισβήτητη. Ωστόσο, η διαχείριση της σταθερής στηθάγχης παραμένει ο ελέφαντας στο δωμάτιο. Σε αρκετές ανεπτυγμένες χώρες, περίπου το 85% των επαναγγειώσεων πραγματοποιήθηκαν σε σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς που θα μπορούσαν να είχαν ελεγχθεί καλά με OMT⁶⁵. Αυτό συνεχίζει να συμβαίνει παρά τα συντριπτικά στοιχεία από μελέτες όπως η Δοκιμή Κλινικών Αποτελεσμάτων Χρήσης Επαναγγείωσης και Επιθετικής Αξιολόγησης Φαρμάκων (δοκιμή COURAGE) που υποδηλώνουν το αντίθετο. Δυστυχώς, σε αναπτυσσόμενες χώρες όπως η SA, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για το πώς αντιμετωπίζεται η σταθερή στηθάγχη, ειδικά σε ιδιωτικούς χώρους υγειονομικής περίθαλψης⁶⁴⁻⁶⁵.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν συστάσεις για την επαναγγείωση του μυοκαρδίου, οι οποίες ενημερώθηκαν πρόσφατα σε ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες ESC (αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την επαναγγείωση). Η επαναγγείωση συνιστάται ιδιαίτερα σε ασθενείς με συνεχιζόμενη στηθάγχη παρά την OMT, καθώς και σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, το πιθανό όφελος της επαναγγείωσης του μυοκαρδίου δεν έχει τεκμηριωθεί σε σταθερούς ασθενείς χωρίς στεφανιαία ανατομία που υποδηλώνει πολύ υψηλό κίνδυνο για έκβαση⁶⁶.

Η πρόσφατη δοκιμή «ISCHEMIA» (Διεθνής Μελέτη Συγκριτικής Αποτελεσματικότητας Υγείας με Ιατρικές και Επεμβατικές Προσεγγίσεις; NCT01471522), μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με στόχο εγγραφής 8000 ασθενών, βοηθάει στον καθορισμό της καλύτερης στρατηγικής διαχείρισης για ασθενείς υψηλού κινδύνου με SIHD συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα μιας αρχικής επεμβατικής στρατηγικής (καρδιακός καθετηριασμός συν επαναγγείωση και OMT) με εκείνη μιας συντηρητικής στρατηγικής (μόνο OMT με καθετηριασμό που προορίζεται για αποτυχία του OMT) στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο του χρόνου έως την πρώτη εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου ή μη θανατηφόρου έμφραγματος του μυοκαρδίου. Επιπλέον, η δοκιμή «ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ» ρίχνει φως σε άλλα ζητήματα που απομένουν να διευκρινιστούν. Στην πραγματικότητα, ο ορισμός της OMT επηρεάζει επίσης

την επακόλουθη διαχείριση των ασθενών με SCAD, επειδή η απόφαση σχετικά με την αγγειογραφία και την επαναγγείωση βασίζεται στην ανταπόκριση στην ιατρική θεραπεία⁶⁵⁻⁶⁷.

Η δοκιμή ISCHEMIA είναι μια δοκιμή που υποστηρίζεται από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος, που σχεδιάστηκε για να συγκρίνει μια αρχική επεμβατική ή συντηρητική θεραπευτική στρατηγική για τη διαχείριση ασθενών με SIHD με μέτρια ή σοβαρή ισχαιμία σε τεστ αντοχής. Πέντε χιλιάδες εκατόν εβδομήντα εννέα συμμετέχοντες έχουν τυχαιοποιηθεί. Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν: α) εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) <30 mL/min, β) πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), γ) κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <35%, δ) στένωση αριστερής κύριας > 50% ή μη αποδεκτή στηθάγχη κατά την έναρξη. Οι περισσότεροι εγγεγραμμένοι συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία υποβλήθηκαν αρχικά σε τυφλή στεφανιαία αξονική τομογραφία (CCTA) για να αποκλειστούν άτομα με νόσο της αριστερής κύριας στεφανιαίας αρτηρίας (CAD) και χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο. Όλοι οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες λαμβάνουν δευτερογενή πρόληψη που περιλαμβάνει συμβουλές για τον τρόπο ζωής και φαρμακολογικές παρεμβάσεις που αναφέρονται ως βέλτιστη ιατρική θεραπεία (OMT). Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην επεμβατική στρατηγική υποβλήθηκαν σε καθετηριασμό ρουτίνας καρδιάς ακολουθούμενος από επαναγγείωση με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (CABG), όταν ήταν εφικτό, όπως επιλέχθηκε από την τοπική Ομάδα Καρδιάς για να επιτευχθεί η βέλτιστη επαναγγείωση. Οι συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στη συντηρητική στρατηγική υποβάλλονται σε καρδιακό καθετηριασμό μόνο μετά από αποτυχία του OMT. Το κύριο καταληκτικό σημείο είναι ο σύνθετος καρδιαγγειακό (CV) θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή αναζωογονημένη καρδιακή ανακοπή. Υποθέτοντας ότι το πρωτεύον τελικό σημείο θα εμφανιστεί στο 16% της συντηρητικής ομάδας εντός 4 ετών, η εκτιμώμενη ισχύς υπερβαίνει το 80% για την ανίχνευση μείωσης 18,5% στο πρωτεύον τελικό σημείο. Τα δευτερεύοντα

καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν το συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθαρό κλινικό όφελος (πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία σε συνδυασμό με εγκεφαλικό επεισόδιο), συμπτώματα που σχετίζονται με στηθάγχη και ποιότητα ζωής ειδικής ασθένειας, καθώς και αξιολόγηση κόστους-αποτελεσματικότητας σε συμμετέχοντες στη Βόρεια Αμερική. Επικουρικές μελέτες ασθενών με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο και ασθενών με τεκμηριωμένη ισχαιμία και μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο διεξάγονται ταυτόχρονα. Το ISCHEMIA παρέχει νέα επιστημονικά στοιχεία σχετικά με το εάν μια στρατηγική επεμβατικής διαχείρισης βελτιώνει τα κλινικά αποτελέσματα όταν προστίθεται στη βέλτιστη ιατρική θεραπεία σε ασθενείς με SIHD και μέτρια ή σοβαρή ισχαιμία⁶⁸.

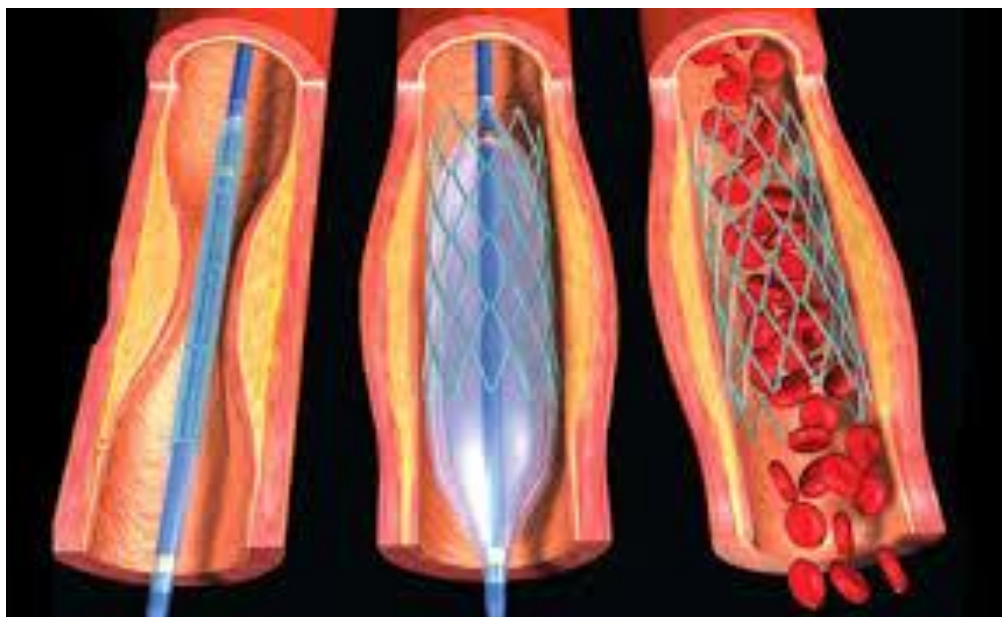
Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ανακοινώθηκαν στις 16/11/2019 στο συνέδριο της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας και δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Circulation. Έδειξαν πως οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και μέτρια ή βαριά ισχαιμία που δεν είχαν όμως στένωση στο στέλεχος (σε αξονική στεφανιογραφία) και το κλάσμα εξώθησης ήταν πάνω από 35% ,είτε αντιμετωπιστούν με συντηρητική αγωγή είτε με κάποια από τις επεμβατικές μεθόδους (PCI στο 74% έγινε τοποθέτηση stent , 26% υποβλήθηκε σε by pass) δεν είχαν καμία διαφορά ούτε σε καρδιαγγειακούς θανάτους αλλά ούτε στην εμφάνιση κάποιου εμφράγματος⁷⁴⁻⁷⁵.

Πρόσφατες μελέτες ή μετα-αναλύσεις αυτών, δεν έχουν ξεκαθαρίσει ακόμη τη χρησιμότητα της επεμβατικής αντιμετώπισης με διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών (PCI) σε σύγκριση με την αντιμετώπιση μόνο με φαρμακευτική αγωγή. Ενώ η PCI είναι γνωστό ότι μειώνει την επίπτωση του θανάτου καθώς και του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που πάσχουν από οξεία στεφανιαία σύνδρομα, δε φαίνεται ίδιο όφελος να επεκτείνεται και στους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Με την ολοένα αυξανόμενη διαθεσιμότητα μη επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου, ασυμπτωματικοί ασθενείς οδηγούνται συχνά σε PCI. Αναγκαία συνθήκη όμως για οποιαδήποτε προληπτική παρέμβαση είναι η αντιμετώπιση μιας απειλής, που

στην περίπτωση της σταθερής στεφανιαίας νόσου είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο θάνατος, με ένα αποδεκτό κόστος⁶⁵⁻⁶⁶.

Η αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών έχει ένδειξη κατηγορίας I σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ενός αγγείου κατάλληλη για επεμβατική αντιμετώπιση και συμπτώματα που δεν ελέγχονται με την φαρμακευτική αγωγή (και στους οποίους ο περιεπεμβατικός κίνδυνος δεν υπερβαίνει τα προσδοκώμενα οφέλη), όσον αφορά στη βελτίωση των συμπτωμάτων⁶⁷⁻⁶⁸. Στην πολυαγγειακή νόσο, χωρίς υψηλού κινδύνου ανατομία των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού συμπτώματα η αγγειοπλαστική βελτιώνει τα συμπτώματα και έχει επίσης ένδειξη κατηγορίας I. Η αγγειοπλαστική έχει ένδειξη κατηγορίας IIa σε ασθενείς με νόσο μόνο ενός αγγείου, κατάλληλους για επεμβατική αντιμετώπιση, με ήπια έως μέτρια συμπτώματα, τα οποία ωστόσο δεν είναι ανεκτά.

Σε πολυαγγειακή νόσο με ήπια έως μετρίου βαθμού συμπτώματα, η αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών έχει επίσης ένδειξη κατηγορίας IIa όταν ο ασθενής δεν ανέχεται τα συμπτώματα. Οι αντίστοιχες οδηγίες του ACC/AHA συνιστούν με ένδειξη IIa την PCI σε ασθενείς με ασυμπτωματική ισχαιμία ή κατηγορία I ή II στηθάγχης κατά CCS, με μία ή περισσότερες σημαντικές στενώσεις σε 1 ή 2 στεφανιαίες αρτηρίες, οι οποίες αρδεύουν μέτρια έως μεγάλη περιοχή βιώσιμου μυοκαρδίου, ή συνοδεύονται με μετρίου ή σοβαρού βαθμού ισχαιμία σε αναίμακτο έλεγχο. Η διαδερμική αγγειοπλαστική έλαβε ένδειξη IIa σε ασθενείς με ασυμπτωματική ισχαιμία, ή στηθάγχη κατηγορίας I ή II κατά CCS και επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική σε αρτηρία που αρδεύει μια μεγάλη περιοχή βιώσιμου μυοκαρδίου ή επί παρουσίας κριτηρίων αυξημένου κινδύνου σε αναίμακτο έλεγχο⁶⁷⁻⁶⁸.



Εικόνα 6. Αγγειοπλαστική στεφανιαίας αρτηρίας

Πηγή: <https://www.kardiologos-peristeri.com/nea/ti-einai-i-aggeioplastiki-ton-stefaniaion-aggeion/>

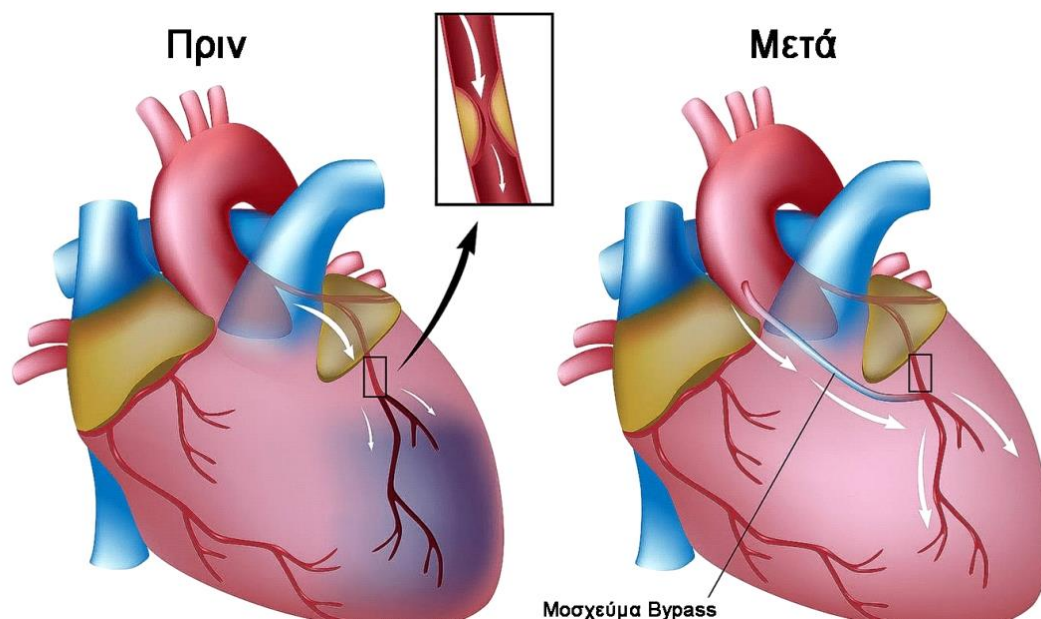
Η αγγειοπλαστική συνιστάται επίσης σε ασθενείς με ασυμπτωματική ισχαιμία, ή στηθάγχη τάξης I ή II κατά CCS με σημαντική στένωση στο στέλεχος (>50%) που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά (ένδειξη IIα). Στους ασθενείς με στηθάγχη κατηγορίας III κατά CCS συνιστάται αγγειοπλαστική σε αυτούς με νόσο ενός αγγείου ή πολυαγγειακή νόσο που έχουν μια ή περισσότερες σημαντικές στενώσεις σε 1 ή περισσότερες αρτηρίες που επιδέχονται PCI (ένδειξη IIα). Επίσης συνιστάται σε εκείνους, με στηθάγχη κατηγορίας III κατά CCS, με σημαντική νόσο στελέχους που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή σε χειρουργημένους στεφανιαίους με πολλαπλές στενώσεις σε μοσχεύματα που δεν δύναται να χειρουργηθούν εκ νέου. (ένδειξη IIα)⁶⁸.

Από την άλλη μεριά, γίνεται λόγος για την αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή αλλιώς το λεγόμενο *by-pass*. Οι πρώτες μελέτες που συνέκριναν την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) με την συντηρητική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη διεξήχθησαν στη δεκαετία του 1970 και 1980. Η συμπτωματική ανακούφιση ήταν καλύτερη με την CABG⁶⁹. Ωστόσο, δεν βρέθηκε

συνολική διαφορά στην επιβίωση ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου με την CABG σε σύγκριση με την συντηρητική αγωγή, ενώ φαίνεται πως σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορεί να αποβεί επιβλαβής. Συγκριτικά με τη μέθοδο της αγγειοπλαστικής, σε γενικές γραμμές, η πενταετής θνησιμότητας είναι παρόμοια μετά από CABG και PCI στις περισσότερες υποομάδες ασθενών με πολυαγγειακή νόσο. Μάλιστα, η CABG προσφέρει βελτιωμένη επιβίωση και μείωση των OEM σε, διαβητικούς με πολυαγγειακή νόσο, αλλά με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Αντίθετα, η PCI θεωρείται ακατάλληλη για τη βλάβη του αριστερού κυρίου στελέχους και επιπλέον ΣΝ με μεσαίο έως υψηλό ισχαιμικό φορτίο (πολλαπλές διάχυτες βλάβες, παρουσία πλήρους χρόνιας απόφραξης ή υψηλό SYNTAX Score), ή ΣΝ τριών αγγείων και υψηλό ισχαιμικό ΣΝ, ειδικά με την παρουσία διαβήτη. Το ζήτημα της πλήρους επαναγγείωσης δεν επιλύεται σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ, σε αντίθεση με τα άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Αν και μια περιεκτική μετα-ανάλυση των RCT και των μελετών παρατήρησης έδειξαν μειωμένη θνησιμότητα και OEM με πλήρη, σε αντίθεση με την ελλιπή επαναγγείωση, αυτό δεν είναι αδιαμφισβήτητο είτε για την CABG ή την PCI.

Σε μια πρόσφατη μελέτη σχετικά με ασυμπτωματικούς ασθενείς (33% διαβητικοί), οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη επαναγγείωση με CABG ή PCI η ανίχνευση πρόκλησης ισχαιμίας για αιμάτωση του μυοκαρδίου με σπινθηρογράφημα δεν έδειξε όφελος στην επιβίωση από την επανάληψη επαναγγείωσης⁷⁰. Αφήνοντας στένωση με μη σημαντική FFR χωρίς μοσχεύματα κατά τη διάρκεια CABG δεν έχει δείξει μεγαλύτερο κινδύνου στην τριετή παρακολούθηση.



Εικόνα 7. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή by-pass

Πηγή: <https://peperas.gr/arthra/aortostefaniaia-parakampsi-i-by-pass>

4.4 Διαφοροποίηση της σταθερής στηθάγχης που αντιστοιχεί σε σταθερή χρόνια στεφανιαία νόσο από τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα

Η παθοφυσιολογία του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS) διαφέρει βαθιά από τη σταθερή στηθάγχη, κυρίως λόγω των ιδιόμορφων χαρακτηριστικών της πλάκας. Είναι ενδιαφέρον ότι οι περισσότερες από τις βλάβες που πυροδοτούν ένα οξύ ισχαιμικό επεισόδιο, που συνήθως ορίζονται ως «ένοχες βλάβες» δεν είναι αγγειογραφικά σοβαρές, αλλά παρουσιάζουν ήπια στένωση^{43,47}. Ωστόσο, όταν αξιολογούνται σε αυτοψία ή με ενδοστεφανιαία απεικόνιση, συχνά εμφανίζουν ένα προθρομβωτικό μοτίβο, με ινώδες αθήρωμα λεπτού καλύμματος (TCFA), μαλακές πλάκες και θρόμβους, επιρρεπείς σε ρήξη.

Ο επιπολασμός της ρήξης της ένοχης πλάκας (CPR) ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό, ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο, και είναι πιο συχνός σε ασθενείς με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε σύγκριση με τον οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου σε μεταθανάτιες μελέτες και σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση ST (STEMI). σε *in vivo* μελέτες⁷¹. Οι ασθενείς χωρίς ΚΑΡΠΑ εμφανίζουν διαφορετικούς μηχανισμούς αστάθειας, συμπεριλαμβανομένου του θρόμβου στο σημείο της διάβρωσης της πλάκας, της έντονης αγγειοσυστολής των επικαρδιακών αρτηριών ή της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.

Τα τελευταία χρόνια, η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) έχει αναδειχθεί ως το πιο ακριβές όργανο για την ενδοστεφανιαία αξιολόγηση. Λόγω της ανάλυσης ~10-20 μm, είναι πιο ακριβές εργαλείο από το ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS) και έχει αξιοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό στην αξιολόγηση και τον χαρακτηρισμό των χαρακτηριστικών της πλάκας, τόσο σε σταθερή όσο και σε οξεία στεφανιαία νόσο⁷². Πιο αναλυτικά, έχουν αναφερθεί διαφορετικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα της ρήξης της πλάκας που αξιολογήθηκε με OCT σε όλο το φάσμα της παθολογικής εξέλιξης της ίδιας. Μάλιστα, για τους γιατρούς και τους επεμβατικούς καρδιολόγους που αξιολογούν αυτούς τους ασθενείς, η επίπτωση και οι προγνωστικοί παράγοντες της ΚΑΡΠΑ μπορεί να

παρέχουν μια πιο ακριβή αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, για αυτό και είναι σημαντικό να μελετώνται περαιτέρω και με ιδιαίτερη προσοχή.

Κεφάλαιο 5.

Συμπεράσματα

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μείζον ζήτημα της δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο και πρέπει να αναγνωρίζεται άμεσα αλλά και να αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά, με σκοπό τον περιορισμό των συμπτωμάτων αυτής. Η χρόνια σταθερή στηθάγχη αναφέρεται στην προβλέψιμη, αναπαραγώγιμη εμφάνιση πίεσης ή αίσθησης πνιγμού στο στήθος ή τις παρακείμενες περιοχές που προκαλείται από ισχαιμία του μυοκαρδίου σε συνδυασμό με σωματικό ή συναισθηματικό στρες και η διακοπή της άσκησης και ή η υπογλώσσια νιτρογλυκερίνη ανακουφίζει πάντα τη δυσφορία. Είναι ένα σύνηθες σύμπτωμα σοβαρής στένωσης μιας ή περισσότερων στεφανιαίων αρτηριών, μη αποφρακτικών στεφανιαίων αρτηριών ή ακόμα και όταν οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι αγγειογραφικά φυσιολογικές. Οι ασθενείς συχνά αποφεύγουν δραστηριότητες που επιταχύνουν τα συμπτώματα και έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής.

Οι περισσότεροι ασθενείς με σταθερή στηθάγχη μπορούν να αντιμετωπιστούν με αλλαγές στον τρόπο ζωής, ιδιαίτερα με την αποχή από το κάπνισμα και την τακτική άσκηση, καθώς και με φάρμακα κατά της στηθάγχης. Ωστόσο, η επιλογή αρχικών ή συνδυαστικών αντιστηθαγγχικών φαρμάκων όπως συνιστάται στις κατευθυντήριες οδηγίες δεν βασίζεται σε στοιχεία αλλά γίνεται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση του θεράποντος ιατρού. Επιπλέον, ασθενείς με σταθερή στηθάγχη λόγω στεφανιαίας νόσου θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν ασπιρίνη και στατίνη. Η θεραπεία ασθενών με στηθάγχη και φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες απομένει να καθοριστεί. Σημαντική είναι φυσικά και η μέθοδος της επαναγγείωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, η οποία παρέχει επίσης ανακούφιση από τη στηθάγχη, αλλά συνήθως προορίζεται για ασθενείς που αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν σε επαρκή φαρμακευτική θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shepard D., Vander Zanden A., Moran A., Naghavi M., Murray C., Roth G. Ischemic heart disease worldwide, 1990 to 2013: estimates from the global burden of disease study 2013. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):455–456.
2. Benziger CP., Roth GA., Moran AE. The global burden of disease study and the preventable burden of NCD. *Glob Heart*. 2016;11(4):393–397.
3. Foley JR., Plein S., Greenwood JP. Assessment of stable coronary artery disease by cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging techniques. *World J Cardiol*. 2017;9(2):92–108.
4. World Health Organization (2017). Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet, updated May 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed December 18, 2017.
5. American Heart Association. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/TreatmentofaHeartAttack/SilentIschemia-and-Ischemic-Heart-Disease_UCM_434092_Article.jsp#.WZ_pPT-5JaUI. Accessed December 18, 2017.
6. Lin P., Li L., Wang Y., et al. Type D personality, but not Type A behavior pattern, is associated with coronary plaque vulnerability. *Psychol Health Med*. 2018;23(2):216–223.
7. Nasitowska-Barud A., Zapolski T., Barud M., Wysokinski A. Overt and covert anxiety as a toxic factor in ischemic heart disease in women: the link between psychological factors and heart disease. *Med Sci Monit*. 2017;23:751–758.
8. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):31-40. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert. PMID: 29946209; PMCID: PMC6016051.

9. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 6;11(11):CD001800. doi: 10.1002/14651858.CD001800.pub4. PMID: 34741536; PMCID: PMC8571912.
10. Fuster V., Wayne A., O' Rourke R., 2007, Η καρδιά, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα
11. McGeown J., G., 2009, Συνοπτική Φυσιολογία Του Ανθρώπου, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα
12. Dewit S., C., 2009, Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική, Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2009\
13. Moore K.L, 2012, Κλινική Ανατομία, Εκδόσεις BROKENHILL PUBLISHERS, Αθήνα
14. Osborn, Wraa, Watson , 2012, Παθολογική- Χειρουργική Νοσηλευτική, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα
15. Runge M., S., Ohman E., M., 2010, Παθολογία Καρδιαγγειακό Σύστημα, Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα
16. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. (December 2012). ["Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010"](#). *Lancet*. **380** (9859): 2095–128.
17. Finegold JA, Asaria P, Francis DP (September 2013). ["Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations"](#). *International Journal of Cardiology*. **168** (2): 934–45.
18. [Indian Heart Association Why South Asians Facts Archived](#) 18 May 2015 at the [Wayback Machine](#), 29 April 2015; accessed 26 October 2015.
19. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, Miniño AM, Kung HC (December 2011). ["Deaths: final data for 2009"](#) (PDF). *National Vital Statistics Reports*. **60** (3): 1–116. [PMID 24974587](#).

20. Galimzhanov A, Istanbuly S, Tun HN, Ozbay B, Alasnag M, Ky B, Lyon AR, Kayikcioglu M, Tenekecioglu E, Panagioti M, Kontopantelis E, Abdel-Qadir H, Mamas MA (27 July 2023). ["Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis"](#). *European Journal of Preventive Cardiology*. **30** (18): 2018–2031.
21. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, Fox CS, Kim C, Mehta N, Reckelhoff JF. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2015;132:2424–2447.
22. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *The Lancet*. 2014;383:1973–1980.
23. Λουρίδας Γ. Στεφανιαία Νόσος. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2003.
24. Lemone P., Burke K., Bouldoff G., 2014, Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική Κριτική Σκέψη Κατά Της Φροντίδας Του Ασθενούς, Εκδόσεις Λαγός, Αθήνα
25. Henderson RA, O'Flynn N, Group GD. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart*. 2012;98:500–507. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301436.
- 26.6. Fang Y, Debunne M, Vercauteren M, Brakenhielm E, Richard V, Lallemand F, et al. Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;59:260–267.
27. Abbasi M, Neishaboury M, Koohpayehzadeh J, Etemad K, Meysamie A, Asgari F, Noshad S, Afarideh M, Ghajar A, Ganji M, Rafei A, Mousavizadeh M, Khajeh E, Heidari B, Saadat M, Nakhjavani M, Esteghamati A. National Prevalence of Self-Reported Coronary Heart Disease and Chronic Stable Angina Pectoris: Factor Analysis of the Underlying Cardiometabolic Risk Factors in the SuRFNCD-2011. *Glob*

- Heart. 2018 Jun;13(2):73-82.e1. doi: 10.1016/j.gheart.2018.01.001. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29434010.
28. Wang G, Li F, Hou X. Complementary and alternative therapies for stable angina pectoris of coronary heart disease: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Feb 18;101(7):e28850. doi: 10.1097/MD.00000000000028850. PMID: 35363183; PMCID: PMC9282121.
 29. Eisen, A., Bhatt, D. L., Steg, P. G., Eagle, K. A., Goto, S., Guo, J., ... & REACH Registry Investigators. (2016). Angina and future cardiovascular events in stable patients with coronary artery disease: insights from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Journal of the American Heart Association*, 5(10), e004080.
 30. Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Raz, I., Cavender, M. A., Im, K., ... & Morrow, D. A. (2016). Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA cardiology*, 1(9), 989-998.
 31. Parker, M. W., Iskandar, A., Limone, B., Perugini, A., Kim, H., Jones, C., ... & Heller, G. V. (2012). Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 5(6), 700-707.
 32. Di Fiore, D. P., & Beltrame, J. F. (2013). Chest pain in patients with 'normal angiography': could it be cardiac?. *JBIC Evidence Implementation*, 11(1), 56-68.
 33. Di Fiore, D. P., & Beltrame, J. F. (2013). Chest pain in patients with 'normal angiography': could it be cardiac?. *JBIC Evidence Implementation*, 11(1), 56-68.
 34. Di Fiore, D. P., Zeitz, C. J., Arstall, M. A., Rajendran, S., Sheikh, A. R., & Beltrame, J. F. (2015). Clinical determinants of acetylcholine-induced

- coronary artery spasm in Australian patients. *International Journal of Cardiology*, 193, 59-61.
35. Bertero E, Heusch G, Munzel T, Maack C. A pathophysiological compass to personalize antianginal drug treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:838–852. doi: 10.1038/s41569-021-00573-w.
 36. Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendón J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Sep;23(13):1401-12. doi: 10.1177/2047487316648475. Epub 2016 May 24. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol*. 2017 May;24(7):NP4. PMID: 27222385.
 37. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407–477.
 38. Kang MK, Shin DG, Han D, Choi S, Cho JR, Lee N. Prevalence of stable coronary artery disease and its associated clinical factors among patients with chest pain and elevated cardiac troponin alone. *Heliyon*. 2023 Apr 12;9(4):e15261. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15261. PMID: 37123898; PMCID: PMC10133765.
 39. Yang K, Zhang L, Li B, Liu T, Chao Y, Li W, Cao R, Chen S. Analysis of acupoint selection and prescription rules of acupuncture for treatment of stable angina pectoris based on a Traditional Chinese Medicine inheritance calculation platform: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 9;101(49):e31466. doi: 10.1097/MD.00000000000031466. PMID: 36626434; PMCID: PMC9750679.
 40. Camm AJ, Manolis A, Ambrosio G, Daly C, Komajda M, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon JL, Mugelli A, Muggli F, Tamargo J. Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:200-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.045. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26298381.

41. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26039521.
42. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25773268.
43. Liang F, Wang Y. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 Jan 1;320(1):H1-H12. doi: 10.1152/ajpheart.00702.2020. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185113.
44. Waller AH, Blankstein R, Kwong RY, Di Carli MF. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by positron emission tomography, cardiac magnetic resonance imaging, and computed tomography. *Curr Cardiol Rep.* 2014 May;16(5):483. doi: 10.1007/s11886-014-0483-6. PMID: 24718671; PMCID: PMC4053657.
45. Villano A, Di Franco A, Nerla R, Sestito A, Tarzia P, Lamendola P, Di Monaco A, Sarullo FM, Lanza GA, Crea F. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2013 Jul 1;112(1):8-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23558043.
46. Ling H, Fu S, Xu M, Wang B, Li B, Li Y, Liu X, Zhang X, Wang Q, Li A, Liu M. Ranolazine for improving coronary microvascular function in patients with nonobstructive coronary artery disease: a systematic review and

- meta-analysis with a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Quant Imaging Med Surg*. 2024 Feb 1;14(2):1451-1465. doi: 10.21037/qims-23-1029. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38415135; PMCID: PMC10895086.
47. Ullrich-Daub H, Daub S, Olschewski M, Münzel T, Gori T. Diseases of the Coronary Microcirculation: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Nov 3;120(44):739-746. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0205. PMID: 37721132; PMCID: PMC10722490.
 48. Maurina M, Benedetti A, Stefanini G, Condorelli G, Collet C, Zivelonghi C, Smits PC, Paradies V. Coronary Vascular (DYS) Function and Invasive Physiology Assessment: Insights into Bolus and Continuous Thermodilution Methods. *J Clin Med*. 2023 Jul 24;12(14):4864. doi: 10.3390/jcm12144864. PMID: 37510979; PMCID: PMC10381553.
 49. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 21;61(20):2038-45. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.011. Epub 2013 Mar 10. PMID: 23500237.
 50. Weisz G, G  n  reux P, I  n  guez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, Dressler O, Osmukhina A, James S, Ohman EM, Ben-Yehuda O, Farzaneh-Far R, Stone GW; RIVER-PCI investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):136-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00459-6. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26474810.
 51. Authors/Task Force Members; Ryd  n L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL; ESC

- Committee for Practice Guidelines (CPG); Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers; De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eh108. Epub 2013 Aug 30. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014 Jul 14;35(27):1824. PMID: 23996285.
52. Ambrosio G, Tamargo J, Grant PJ. Non-haemodynamic anti-anginal agents in the management of patients with stable coronary artery disease and diabetes: A review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2016 Mar;13(2):98-112. doi: 10.1177/1479164115609028. PMID: 26873904.
53. Authors/Task Force members; Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous

- Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25173339.
54. Tarkin, J. M., Nijjer, S., Sen, S., Petraco, R., Echavarria-Pinto, M., Asress, K. N., ... & Davies, J. E. (2013). Hemodynamic response to intravenous adenosine and its effect on fractional flow reserve assessment: results of the Adenosine for the Functional Evaluation of Coronary Stenosis Severity (AFFECTS) study. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 6(6), 654-661.
 55. Levine, G. N., Bates, E. R., Bittl, J. A., Brindis, R. G., Fihn, S. D., Fleisher, L. A., ... & Smith Jr, S. C. (2016). 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart *Circulation*, 134(10), e123-e155.
 56. Bittl, J. A., Baber, U., Bradley, S. M., & Wijeyesundera, D. N. (2016). Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(10), 1116-1139.
 57. Andreotti, F., Rocca, B., Husted, S., Ajjan, R. A., Ten Berg, J., Cattaneo, M., ... & Storey, R. F. (2015). Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *European heart journal*, 36(46), 3238-3249.

58. Esposito, G., Schiattarella, G. G., Perrino, C., Cattaneo, F., Pironti, G., Franzone, A., ... & Trimarco, B. (2015). Dermcidin: a skeletal muscle myokine modulating cardiomyocyte survival and infarct size after coronary artery ligation. *Cardiovascular research*, 107(4), 431-441.
59. Cattaneo, M., Porretta, A. P., & Gallino, A. (2015). Ranolazine: drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *International journal of cardiology*, 181, 376-381.
60. Cattaneo, M., Porretta, A. P., & Gallino, A. (2015). Ranolazine: drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *International journal of cardiology*, 181, 376-381.
61. Nedoshivin A, Petrova PTS, Karpov Y. Efficacy and Safety of Ivabradine in Combination with Beta-Blockers in Patients with Stable Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2022 Sep;39(9):4189-4204. doi: 10.1007/s12325-022-02222-1. Epub 2022 Jul 17. PMID: 35842897; PMCID: PMC9402524.
62. Tamargo J, Lopez-Sendon J. Ranolazine: a better understanding of its pathophysiology and patient profile to guide treatment of chronic stable angina. *Future Cardiol*. 2022 Mar;18(3):235-251. doi: 10.2217/fca-2021-0058. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34841884.
63. Tlhakudi P, Mathibe LJ. Management of stable angina pectoris in private healthcare settings in South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2018 Jul/Aug 23;29(4):237-240. doi: 10.5830/CVJA-2018-020. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30152841; PMCID: PMC6421554.
64. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2019;41(3):407–477.
65. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87–165.

66. Hartrevalidatie N-CCCPe, Hartrevalidatie L-HLMO . *Beslisboom Poliklinische Indicatiestelling Hartrevalidatie 2012*. Utrecht: NVVC – Nederlandse Vereniging voor Cardiologie; 2012.
67. Brouwers RW, Kraal JJ, Traa SC, Spee RF, Oostveen LM, Kemps HM. Effects of cardiac telerehabilitation in patients with coronary artery disease using a personalised patient-centred web application: protocol for the SmartCare-CAD randomised controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;**17**(1):46.
68. Maron, D. J., Hochman, J. S., O'Brien, S. M., Reynolds, H. R., Boden, W. E., Stone, G. W., ... & ISCHEMIA Trial Research Group. (2018). International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *American heart journal*, 201, 124-135.
69. Nuijten R, Van Gorp P, Khanshan A, Le Blanc P, van den Berg P, Kemperman A, et al. Evaluating the impact of adaptive personalized goal setting on engagement levels of government staff with a gamified mHealth tool: results from a 2-month randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022;**10**(3):e28801.
70. Green DJ, Hopman MTE, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DHJ. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev*. 2017;**97**(2):495–528.
71. Weggemans RM, Backx FJG, Borghouts L, Chinapaw M, Hopman MTE, Koster A, et al. The 2017 Dutch physical activity guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018;**15**(1):58.
72. Ohman EM. Chronic stable angina. *New Engl J Med*. 2016;374(12):1167–1176.
73. <https://www.hcs.gr>astheneis-koino>
74. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915922>
75. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/27/ischemia>

