



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**“ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ  
ΝΟΣΟΥ”**

υπό

**ΤΖΙΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ Ν. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**

Γενική Ιατρός

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

Λάρισα, 2020

## **Επιβλέπων:**

**Γουδέβενος Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων**

## **Τριμελής εξεταστική Επιτροπή:**

**Γουδέβενος Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων**

**Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας**

**Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας**

## **Τιτλός εργασίας στα αγγλικά:**

***“PRIMARY PREVENTION OF CORONARY HEART  
DISEASE”***

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η εκπόνηση της παρούσης διπλωματικής εργασίας δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την συμβολή ανθρώπων που με βοήθησαν με κάθε δυνατό τρόπο.

Τις θερμές ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω στον κο Παπά Κωνσταντίνο Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων ο οποίος είχε την άμεση επίβλεψη αυτής της εργασίας , για την ευκαιρία που μου έδωσε ,την συμπαράστασή του, την ετοιμότητά του ,τις χρήσιμες συμβουλές του και την εποικοδομητική συνεργασία μας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Γουδέβενο Ιωάννη , Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων ο οποίος ήταν ο τυπικός επιβλέπων της εργασίας αυτής.

Θα ήθελα επίσης να πω ένα ευχαριστώ σε όλους τους καθηγητές μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την αμέριστη αγάπη και εμπιστοσύνη προς το πρόσωπό μου καθόλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

***ΤΖΙΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ Ν. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ***

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η θέση της ασπιρίνης στην δευτερογενή πρόληψη είναι ξεκάθαρη σε αντίθεση με τον ρόλο της στην πρωτογενή πρόληψη η οποίος είναι υπό αμφισβήτηση.

**Σκοπός:** Είναι η κριτική ανάλυση των πιο πρόσφατων μελετών οι οποίες αναφέρονται στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης στην στεφανιαία νόσο.

**Μεθοδολογία:** Έγινε κριτική ανασκόπηση της ερευνητικής βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση των στοιχείων πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων της Pubmed και Medline ως αναφορά τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές RCT's, τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις μετα-αναλύσεις που μελετήθηκαν. Επίσης, κατά την συγγραφή της παρούσης εργασίας χρησιμοποιήθηκαν και βιβλιογραφικές αναφορές των διαφόρων άρθρων σχετικών με τον τίτλο, που προέκυψαν από την αρχική αναζήτηση. Αναλύθηκαν διεξοδικά έξι μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και δύο μετα-αναλύσεις σχετικές με το θέμα. Στο δείγμα των μελετών συμπεριλαμβάνονται γυναίκες και άνδρες ηλικίας με μέσο όρο ηλικίας άνω των 50 χρονών χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο αλλά με την παρουσία ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου π.χ σακχαρώδης διαβήτης ή αρτηριακή υπέρταση ή μεγάλη ηλικία οι οποίοι έλαβαν χαμηλή δόση ασπιρίνης 81- 100mg /ημέρα ή placebo ή δεν έλαβαν καθόλου ασπιρίνη.

**Αποτελέσματα:** Η ανάλυση των RCT's και των μετα-αναλύσεων ανέδειξε μείωση ως αναφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς οι οποίοι που έλαβαν χαμηλή δόση ασπιρίνης σε αντίθεση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή δεν έλαβαν καθόλου ασπιρίνη. Ως προς τη θνητότητα απ' όλες τις αιτίες δεν φάνηκε σημαντικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρουπ. Ωστόσο, η λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα μείζονων αιμορραγιών όπως ενδοκράνιας αιμορραγίας και αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) σε αυτούς που πήραν ασπιρίνη. Συγκεκριμένα, οι αιμορραγίες ήταν περισσότερες και πιο επικίνδυνες σε ασθενείς άνω των 65 ετών καθώς και σ' αυτούς οι οποίοι ήταν σακχαροδιαβητικοί.

**Συζήτηση:** Η χρήση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου έχει οδηγήσει σε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά ταυτόχρονα έχει αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων αιμορραγιών. Επομένως ,δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην καθημερινή πρακτική μας λόγω έλλειψης καθαρού οφέλους ενώ αντίθετα θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο από επιλεγμένους υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου ασθενείς. Επιπλέον,η απόφαση για τη λήψη ασπιρίνης θα πρέπει να λαμβάνεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή από τον ειδικό υπολογίζοντας πάντοτε τον κίνδυνο και το όφελος που απορρέει από αυτήν την απόφαση.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Πρωτογενής πρόληψη,στεφανιαία νόσος ,ασπιρίνη ,καρδιαγγειακά επεισόδια.

## Abstract

**Introduction:** The place of aspirin in secondary prevention is clear in contrast to its role in primary prevention which is in question.

**Purpose:** It is the critical analysis of studies that refer to the effectiveness and safety of aspirin as a means of primary prevention in coronary heart disease.

**Methodology:** A review of the research literature was conducted. The data were searched in Pubmed and Medline databases with reference to randomized controlled trials RCT's, systematic reviews and meta-analyses that were studied. In addition, bibliographic references to the articles from the original search were used. Six major randomized clinical trials and two meta-analyses related to the subject were thoroughly analyzed. The sample includes men and women over the age of 50 without a known cardiovascular disease but with one or more risk factors, such as diabetes mellitus or hypertension or elderly patients who received a low-dose of aspirin of 81-100 mg / day or placebo or no aspirin at all.

**Results:** The analysis of RCT's and meta-analyses showed a decrease in the report of major cardiovascular events in patients who received a low dose of aspirin as opposed to those who received placebo or did not receive any aspirin. All cause mortality did not show a statistically significant difference between the two groups. However, low-dose of aspirin was associated with a significantly higher incidence of major hemorrhages, such as intracranial hemorrhage and bleeding from the gastrointestinal system to the patients who received aspirin. In particular, there were more hemorrhages which were dangerous in the elderly over 65 years of age as well as in those who were diabetic.

**Discussion:** The use of aspirin in the primary prevention of coronary heart disease has led to a lower incidence of cardiovascular events but at the same time has increased the risk of major hemorrhages. Therefore, it should not be used in daily practice due to lack of net benefit and should be limited to selected high-cardiovascular-risk patients and low-cardiovascular-risk patients. In addition, the decision for the intake of aspirin should be made individually for each patient by the specialist, always taking into account the risk and the benefit of this decision.

**Key words:** primary prevention ,aspirin ,coronary heart disease, cardiovascular events

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

A.Y:	Αρτηριακή Υπέρταση
ΑΕΕ:	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
ΓΕΣ:	Γαστρεντερικό Σύστημα
ΔΑΠ:	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ΔΜΣ:	Δείκτης Μάζας Σώματος
Η.Κ.Γ:	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
Η.Π.Α:	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
Π.Ο.Υ:	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
Ο.Ε.Μ:	Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
Ο.Σ.Σ:	Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο
ΣΑΠ:	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
Σ.Ν:	Στεφανιαία Νόσος
Σ.Δ:	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΑΗΑ:	American Heart CAssociation(Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία)
ASCVD:	Atherosclerotic Cardiovascular Disease(Αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος)
ABI:	Ankle-Brachial Index(Σφυροβραχιόνιος δείκτης)
ADA:	American Diabetes Association(Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία)
CRP:	C-Reaction Protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
CVD:	Cardiovascular Disease (Καρδιαγγειακή Νόσος)
CHD:	Coronary Heart Disease(Στεφανιαία Νόσος)
CAD:	Coronary Artery Disease(Στεφανιαία Νόσος)
DASH:	Diet Approach to Stop Hypertension(Διατροφικό Πρότυπο για τη Διακοπή της υπέρτασης)
ESC:	European Society of Cardiology(Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία)
HDL:	High Density Lipoprotein(Υψηλής πυκνότητας Πρωτεΐνη)
HbA1c:	Hemoglobin A1c ( Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη)
GLP-1:	Glucagon-like- peptide-1(Γλουκαγονόμορφο πεπτίδιο-1)
RCT's :	Randomized Controlled Trials(Τυχαιοποιημένες Μελέτες)
LDL:	Low Density Lipoprotein (Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη)
LPa:	Lipoprotein A (Λιποπρωτεΐνη Α)
VLDL:	Very Low Density Lipoprotein(Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη)
Non-LDL:	non-Low Density Lipoprotein
Non-HDL:	non-High Density Lipoprotein
SCORE:	Systematic Coronary Risk Evaluation (Εκτίμηση Καρδιαγγειακού Κινδύνου)
SGLT-2:	Sodium-Glucose-co-transporter(Αναστολείς Συμμεταφοράς γλυκόζης – νατρίου)
STEMI:	ST-Segment Elevation Myocardial Infarction(Έμφραγμα Μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση ST)
NSTEMI:	non-Segment Elevation Myocardial Infarction(Έμφραγμα Μυοκαρδίου με ανάσπαση ST)
TC:	Total Cholesterol (Ολική Χοληστερόλη)
TIA:	Transient Ischemic Attack(Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο)
WHO:	World Health Organisation (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)

# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

## ΜΕΡΟΣ Α:ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή.....	10
1.1Επιδημιολογικά δεδομένα της Σ.Ν παγκοσμίως.....	10
1.2Επιδημιολογικά δεδομένα της Σ.Ν στον Ελλαδικό χώρο.....	13

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Στεφανιαία νόσος.....	14
2.1 Ορισμός της Σ.Ν.....	14
2.2 Κατάταξη της Σ.Ν.....	15
2.3 Συμπτώματα Σ.Ν.....	15
2.4 Διάγνωση Σ.Ν.....	15

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Παράγοντες κινδύνου.....	16
3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου Σ.Ν.....	16
3.1.1 Μεγάλη ηλικία.....	16
3.1.2 Πρώιμο οικογενειακό ιστορικό.....	17
3.1.3 Φύλο.....	17
3.1.4 Φυλή.....	17
3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	18
3.2.1 Κάπνισμα.....	18
3.2.2 Έλλειψη σωματικής άσκησης.....	18
3.2.3 Παχυσαρκία.....	19
3.2.4 Αρτηριακή υπέρταση.....	19
3.2.5 Δυσλιπιδαιμία.....	19
3.2.6 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	20
3.3 Νέοι παράγοντες κινδύνου.....	20

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Πρόληψη.....	21
4.1 Ορισμός πρόληψης.....	21
4.2 Πρωτογενής πρόληψη της Σ.Ν.....	21
4.3 Δευτερογενής πρόληψη της Σ.Ν.....	21
4.4 Τριτογενής πρόληψη της Σ.Ν.....	21

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Μέτρα και συστάσεις πρωτογενούς πρόληψης.....	22
5.1 Εκτίμηση ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.....	23
5.2 Διατροφή.....	25
5.3 Μείωση σωματικού βάρους.....	28
5.4 Φυσική δραστηριότητα.....	29
5.5 Διακοπή καπνίσματος.....	30
5.6 Ρύθμιση Σ.Δ.....	31
5.7 Ρύθμιση Α.Υ.....	34
5.8 Ρύθμιση δυσλιπιδαιμίας.....	37
5.9 Η χρήση της ασπιρίνης.....	39



## **ΜΕΡΟΣ Β:ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6.1 Εισαγωγή.....	41
6.2 Σκοπός.....	41
6.3 Μεθοδολογία.....	41
6.4 Αποτελέσματα .....	43
6.5 Συζήτηση.....	53
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	 56

# ΜΕΡΟΣ Α:ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

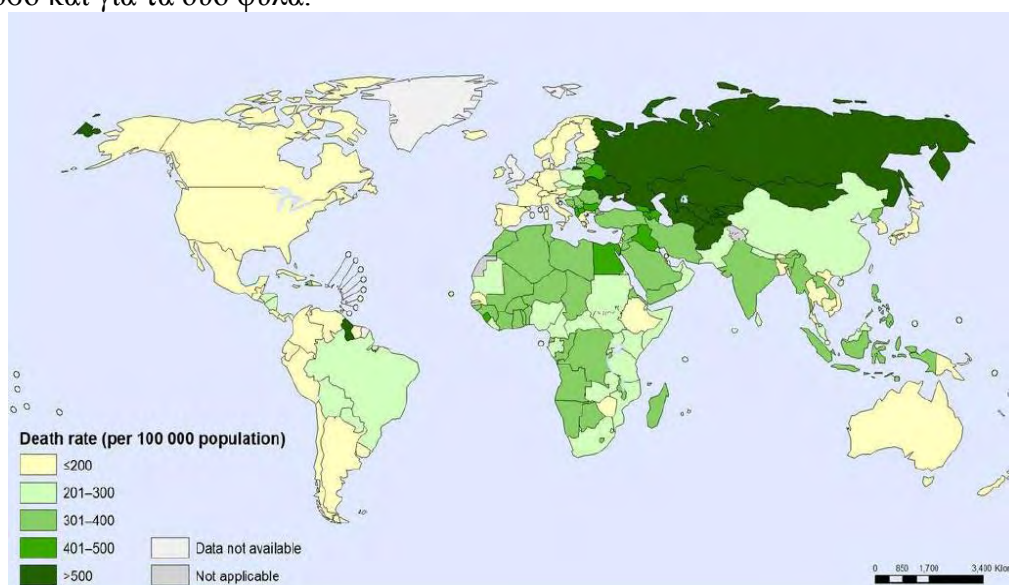
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### Εισαγωγή

#### 1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα της στεφανιαίας νόσου παγκοσμίως

Η στεφανιαία νόσος θεωρείται ως η πρώτη αιτία θανάτου και αναπηρίας στις αναπτυσσόμενες χώρες . Παρ'όλα αυτά ο αριθμός των θανάτων έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Είναι υπεύθυνη για περίπου το 1/3 ή και περισσότερο των θανάτων σε ασθενείς άνω των 35 ετών. Εκτιμάται ότι ένα μεγάλο ποσοστό, 1/2 των ανδρών καθώς το 1/3 των γυναικών ηλικίας περίπου 50 ετών στις Η.Π.Α θα εμφανίσουν κάποια εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Το κόστος ανέρχεται στα 200 δισεκατομμύρια δολάρια το χρόνο για παροχή υπηρεσιών υγείας , αλλά και λόγω της απώλειας της παραγωγικότητας που απορρέει από αυτήν τη νόσο.(1,3)

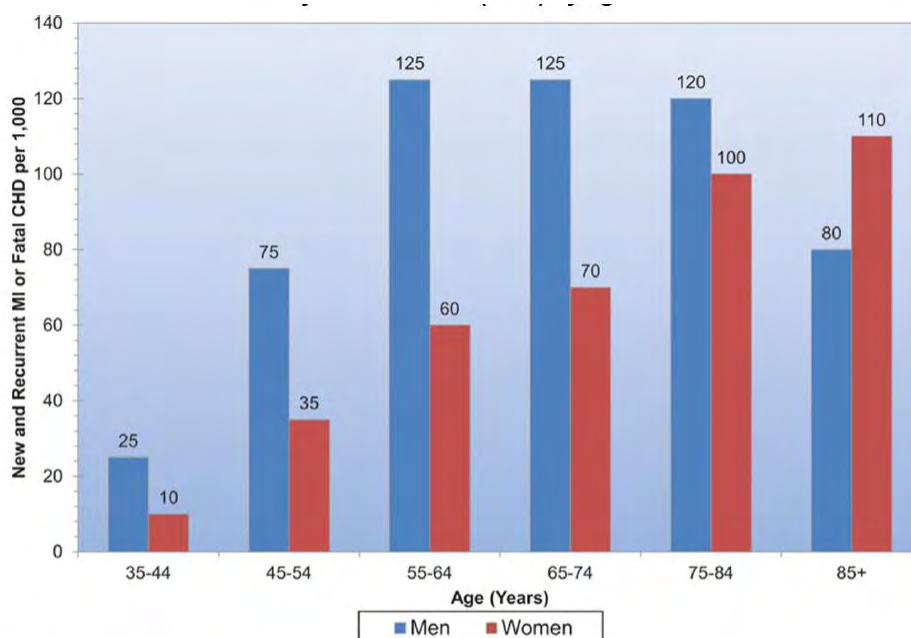
**Εικόνα 1.**Γεωγραφική κατανομή του ρυθμού θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο και για τα δύο φύλα.



Πηγη:WHO,Global Health Observatory Map Gallery,2014

Συγκεκριμένα, από το 2003 έως το 2013 ο ετήσιος αριθμός θανάτων που αποδόθηκε σε στεφανιαία νόσο έχει μειωθεί κατά 38% και ο πραγματικός αριθμός θανάτων κατά 22.9%. Οι αιτίες για τη μείωση της θνητότητας η οποία αξιολογήθηκε σε ενήλικες 25-84 ετών στην περίοδο 1950-2010 αποδόθηκαν στην τήρηση των πρωτογενών μέτρων πρόληψης όπως την διακοπή του καπνίσματος ,την απώλεια βάρους ,τον έλεγχο της Α.Υ και όχι μόνο .(5)

**Εικόνα 2.** Ο ετήσιος αριθμός ενηλίκων που διαγνώστηκε με θανατηφόρο επεισόδιο λόγω στεφανιαίας νόσου σε σχέση με το φύλο και την ηλικία.



Atherosclerosis Risk in Communities Surveillance: 2005–2011 and Cardiovascular Health Study.

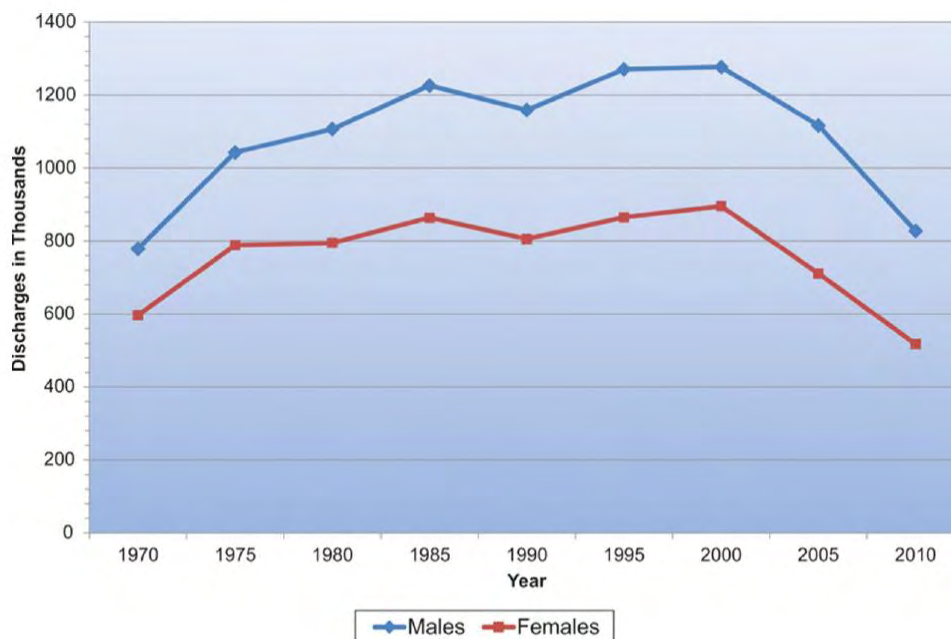


Mozaffarian D et al. *Circulation*. 2015;131:e29-e322  
Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Πηγή: American Health Association, 2015

Με βάση πρόσφατα στοιχεία της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας οι εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω στεφανιαίας νόσου είχαν πτωτική τάση από το 2000-2010, ενώ ο ρυθμός θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου στις Η.Π.Α ήταν 235.5 ανά 100.000 άτομα.(41). Η διαχείριση των ασθενών με στεφανιαία νόσο έχει βελτιωθεί πολύ κατά την τελευταία 20ετία μάλιστα, φαίνεται πως τη χρονική περίοδο από το 1989 έως και το 2010 οι ασθενείς που εξέρχονται από το νοσοκομείο με διάγνωση στεφανιαίας νόσου ολοένα και αυξάνονται τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες με ένα μόνο ενθαρρυντικό στοιχείο ότι από το 2000 και μετά δημιουργείται ένα πλατό.(62)

**Εικόνα 3.** Εισαγωγές στο νοσοκομείο για Σ.Ν σε σχέση με το φύλο

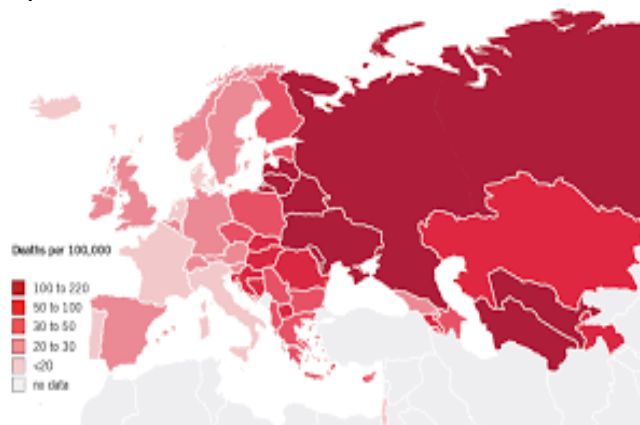


Mozaffarian D et al. *Circulation*. 2015;131:e29-e322  
Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Πηγή: American Health Association ,2015

Στην Ευρώπη τα καρδιαγγειακά νοσήματα θεωρούνται ως η πρώτη αιτία θανάτου, όπου 4 εκατομμύρια θάνατοι συμβαίνουν εξαιτίας αυτών ετησίως. Το 50% του συνόλου των θανάτων προέρχεται από νοσήματα που σχετίζονται με την καρδιά(55% στις γυναίκες και 43% στους άνδρες).Στοιχεία από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας αναφέρουν ότι το 1990 περίπου το 31% των χαμένων χρόνων ζωής στις χώρες με εδραιωμένη οικονομία οφείλονταν στα καρδιαγγειακά νοσήματα ενώ το 16% συγκεκριμένα στη στεφανιαία νόσο. (63)

**Εικόνα 4.** Προσαρμοσμένος για την ηλικία ρυθμός θανάτου από τη στεφανιαία νόσο στην Ευρώπη

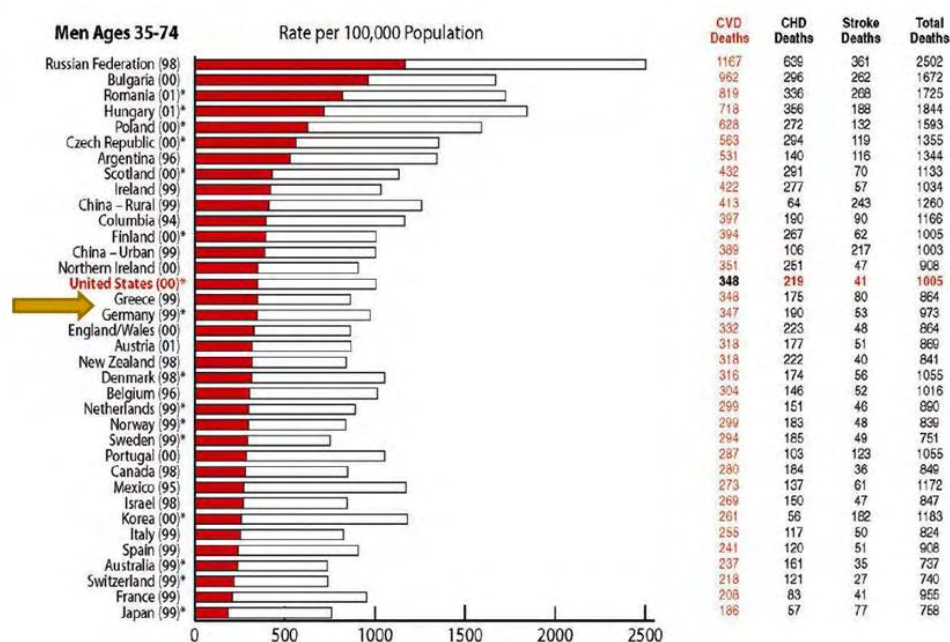


Πηγή: European Heart Network and European Society of Cardiology, *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2012

## 1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα της Σ.Ν στο Ελλαδικό χώρο

Στην Ελλάδα οι εκτιμώμενοι θάνατοι αποδιδόμενοι στην στεφανιαία νόσο ανήλθαν στο 22% για την χρονική περίοδο 2012 σημειώνοντας αύξηση σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό προ 12ετίας. Με βάση τα δεδομένα που δίνει η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία για το έτος 2012 η Ελλάδα κατέχει υψηλή θέση στην ιεραρχία ανάμεσα στις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες ως αναφορά την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των Ελλήνων πολιτών με κύρια αιτία την στεφανιαία νόσο αλλά και λοιπά καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση του οξέως στεφανιαίου συνδρόμου προέρχονται από την περικεντρική προοπτική μελέτη GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes), με την επίπτωση να ανέρχεται στο 0.22% δηλαδή 220 συμβάντα ανά 100.000 πολίτες.(6,63)

**Εικόνα 5.** Θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις/κάθε αιτία/100.000 πληθυσμού



Πηγή : WHO,European Health For all,Database ,2008

Ωστόσο τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα δημοσιεύτηκαν το 2004 και είναι τα δεδομένα από μια επιδημιολογική μελέτη η οποία έλαβε χώρα στην καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με σκοπό την εκτίμηση της επίπτωσης του οξέως στεφανιαίου συνδρόμου. Στην μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η ετήσια επίπτωση για τις ηλικίες 30-80 ετών ήταν περίπου 40 ανά 10.000 άτομα και πιο συγκεκριμένα 60 για τους άνδρες και 20 για τον γυναικείο πληθυσμό. Η επίπτωση αυξανόταν με την πάροδο των ετών και στα δύο φύλα και ήταν υψηλότερη στον ανδρικό πληθυσμό ακόμα και στην ηλικία άνω των 70 ετών.(63)

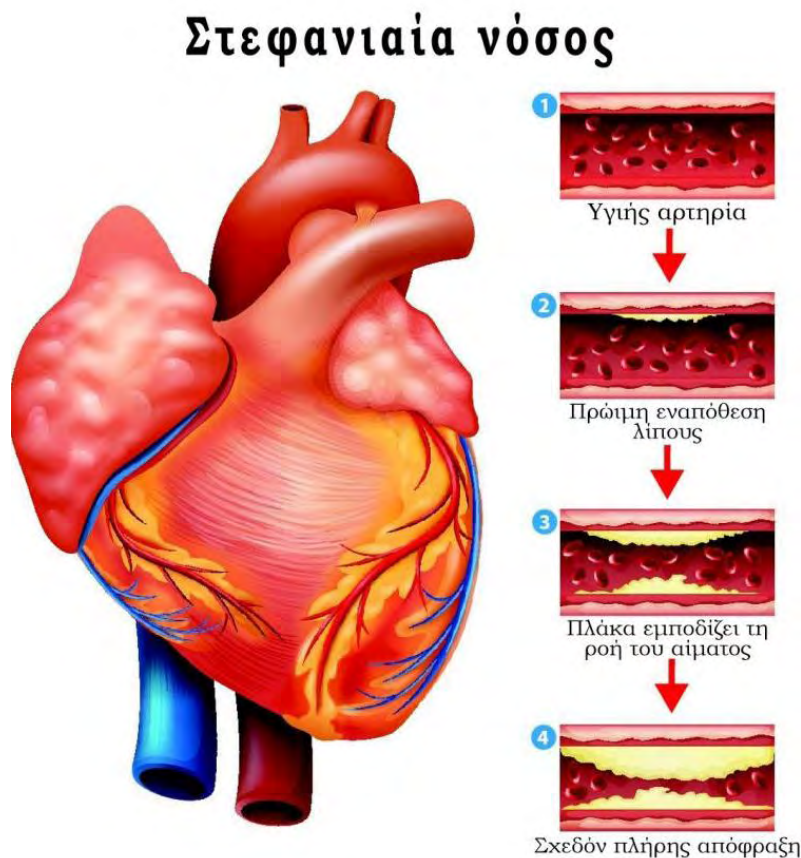


## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2.1 Ορισμός στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος (coronary artery disease) είναι μια παθολογική διαδικασία η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση αθηρωματικών πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες με αποτέλεσμα είτε να τις αποφράσσει τελείως είτε μερικώς. Αυτή η νόσος μπορεί να τροποποιηθεί με προσαρμογές στον τρόπο ζωής, με φαρμακολογικές θεραπείες και επεμβατικές παρεμβάσεις οι οποίες στοχεύουν στην σταθεροποίηση της νόσου ή και στην επιβράδυνση της πορείας της. Η νόσος μπορεί να έχει μακρές και σταθερές περιόδους αλλά μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε χρονική στιγμή ως ένα οξύ αθηροθρομβωτικό επεισόδιο το οποίο προκαλείται από ρήξη ή διάβρωση της πλάκας. Παρόλα αυτά η νόσος είναι χρόνια συχνά εξελισσόμενη και σοβαρή ακόμα και όταν διανύει μια σιωπηλή περίοδο.(4)

**Εικόνα 6.** Εξελικτική διαδικασία αθηροθρόμβωσης



Πηγή : Healthydiet .gr

## 2.2 Κατάταξη της στεφανιαίας νόσου

### I. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα (acute coronary syndromes)

-Εμφραγμα με ανάσπαση ST στο Η.Κ.Γ (STEMI)

-Εμφραγμα χωρίς ανάσπαση ST στο Η.Κ.Γ (non-STEMI)

-Ασταθής στηθάγχη που ορίζεται ως παρατεταμένος θωρακικός πόνος ο

οποίος εκλύεται κατά την ηρεμία .

### II. Αιφνίδιος θάνατος

III. Σταθερή στηθάγχη οριζόμενη ως θωρακικός πόνος ο οποίος εκλύεται μετά από σημαντική σωματική κόπωση ,διαρκεί 3-15min και υποχωρεί με ξεκούραση ή λήψη νιτρογλυκερίνης.

## 2.3 Συμπτώματα οξέως στεφανιαίου συνδρόμου

- Στηθάγχη: θωρακικός πόνος συσφιγκτικός ‘σαν πίεση ή βάρος’ ο οποίος εντοπίζεται οπισθοστερνικά με αντανάκλαση στον αριστερό βραχίονα ή και τους δύο βραχίονες ή στην κάτω γνάθο ή τον λαιμό ή την ράχη
- Εφίδρωση και ναυτία
- Δύσπνοια ή/ και συγκοπή
- Κοιλιακό άλγος

Μπορεί όμως να έχουμε και άτυπη εμφάνιση ενός οξέως στεφανιαίου συνδρόμου με:

- Επιγαστρικό άλγος
- Δυσπεψία πρόσφατης έναρξης
- Οξύ πόνο στο στήθος
- Αυξανόμενη δύσπνοια
- Ναυτία και εμετός
- Ζάλη

Παρατηρείται συνήθως σε:

- ηλικιωμένους >75 ετών
- σε νεαρούς 25-40 ετών
- Γυναίκες
- Σακχαροδιαβητικούς, χρόνια αιμοκαθαιρόμενους,σε άτομα με άνοια

## 2.4 Διάγνωση στεφανιαίας νόσου

- ❖ Η.Κ.Γ
- ❖ Ενδείξεις αθηροσκλήρωσης απο το ατομικό ιστορικό
- ❖ Κλινική εξέταση
- ❖ Βιοχημικοί δείκτες
- ❖ Τροπονίνη για αποκλεισμό Ο.Σ.Σ
- ❖ Παράγοντες κινδύνου
- ❖ Στεφανιογραφία
- ❖ Ενδαγγειακό υπερηχογράφημα(IVUS)
- ❖ Σπινθηρογράφημα
- ❖ Δοκιμασία κόπωσης
- ❖ Αξονική στεφανιογραφία (CTPA)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### Παράγοντες κινδύνου

Ως παράγοντας κινδύνου ορίζεται κάθε χαρακτηριστικό, γεγονός ή κλινική εκδήλωση η οποία μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της υπό μελέτη νόσου.(6)

Οι παράγοντες κινδύνου ως αναφορά την στεφανιαία νόσο δεν ήταν επίσημα καθιερωμένοι έως το 1960 όπου η μελέτη Framingham έδωσε τον ορισμό στην έννοια 'παράγοντας κινδύνου'. Πρόκειται για μια επιδημιολογική μελέτη όπου αναδείχθηκαν σημαντικά ευρήματα ως προς τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Η κατανόηση αυτών των παραγόντων είναι κρίσιμη για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνητότητας.(6)

Οι παράγοντες κινδύνου χωρίζονται συνήθως, με βάση την ικανότητα παρέμβασης σε :σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες.

Εικόνα 7. Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου

RISK FACTORS FOR HEART DISEASE		
Non Modifiable Risk factors	Modifiable Risk factors	Novel Factors
AGE	SMOKING	C REACTIVE PROTEIN
GENDER	HYPERLIPIDEMIA	FIBRINOGEN
ETHNICITY	HYPERTENSION	CORONARY ARTERY CALCIFICATION
FAMILY HISTORY	DIABETES	HOMOCYSTEINE
PREVIOUS CARDIOVASCULAR EVENT	OBESITY	LIPOPROTEIN A
	PHYSICAL INACTIVITY	SMALL DENSE LDL
	APOB / APOA1 RATIO	RENAL DISEASE
		HIV

Στη μελέτη INTERHEART, φάνηκε ότι 6 παράγοντες κινδύνου (δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης ,κεντρικού τύπου παχυσαρκία κατάθλιψη) και 3 προστατευτικοί παράγοντες (καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και σωματική δραστηριότητα) ερμηνεύουν το 90% πρωτογενούς εμφάνισης συμβάντων οξέως εμφράγματος μυοκαρδίου στους άνδρες και το 94% στις γυναίκες.(6)

### 3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

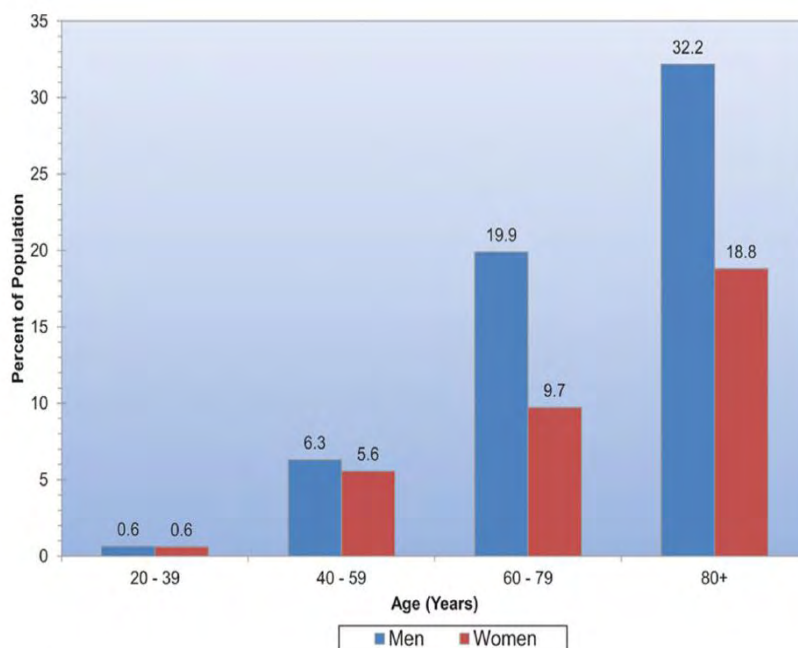
**3.1.1 Μεγάλη ηλικία:** Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης ξεκινά από μικρή ηλικία. Συγκεκριμένα η πρόοδος της ηλικίας συνεπάγεται και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.(WHO 2004). Συγκεκριμένα, ηλικία άνω των 45 ετών για τους άνδρες και άνω των 55 χρονών για τις γυναίκες θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.(6,7)



**3.1.2 Κληρονομικότητα /πρώιμο οικογενειακό ιστορικό:**Το οικογενειακό ιστορικό ορίζεται ως η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενείς 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού λόγω κοινής γονιδιακής προέλευσης. Άτομα με 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενή που είχαν εκδηλώσει στεφανιαία νόσο ή εγκεφαλικό επεισόδιο σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών για τους άνδρες και μικρότερη των 65 ετών για τις γυναίκες βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο πρέπει να διευκρινιστεί ότι η σχέση γενετικού υποβάθρου στους απογόνους συχνά διαμεσολαβείτε από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου της νόσου.(41)

**3.1.3 Φύλο:**Μελέτες δείχνουν ότι η στεφανιαία νόσο παρουσιάζεται σε αυξημένη συχνότητα στους άνδρες έναντι των γυναικών. Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στις διαφορές ως προς το ορμονικό προφίλ, με τις γυναίκες να προστατεύονται λόγω της δράσης των οιστρογόνων. Όταν όμως οι γυναίκες μπουν στο στάδιο της εμμηνόπαυσης παύουν να προστατεύονται και εκτίθενται στο ίδιο ποσοστό με τους άνδρες(6,7)

**Εικόνα 8.**Επιπολασμός της Σ.Ν σε σχέση με την ηλικία και το φύλο



National Health and Nutrition Examination Survey: 2009–2012.



Mozaffarian D et al. *Circulation*. 2015;131:e29-e322  
Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Πηγή: American Health Association ,2015

**3.1.4 Φυλή:**Η μαύρη φυλή ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου συγκριτικά με την λευκή. Αυτό φαίνεται να οφείλετε στο χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο,στις δύσκολες περιβαλλοντικές συνθήκες και στο γενετικό υπόβαθρο.(8)Στην αφρικανική ήπειρο παρατηρούνται μεγαλύτερα ποσοστά υπέρτασης σε σύγκριση με τον υπόλοιπο κόσμο(επιπολασμός στην Αφρική 46% ενώ στον υπόλοιπο κόσμο είναι 40%).( 41).

### 3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

**3.2.1 Κάπνισμα:** Το κάπνισμα θεωρείται ο πρώτος παράγοντας κινδύνου που συσχετίστηκε με την καρδιαγγειακή νόσο.(10)Περισσότεροι από 1,2 δισεκατομμύρια άνθρωποι είναι καπνιστές ενώ η ετήσια κατανάλωση τσιγάρων υπολογίζεται σε περισσότερα από 5 τρισεκατομμύρια(41). Έξι εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως εξαιτίας του καπνίσματος , ο αριθμός αυτός αντιστοιχεί περίπου στο 15% στους άνδρες και 7% στις γυναίκες. Με βάση πρόσφατα δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στο κάπνισμα οφείλεται το 12% των καρδιαγγειακών παθήσεων.(10).Σε μελέτη που εξέτασε το προφίλ νεαρών ατόμων (μέσης ηλικίας 30 ετών) με ΟΣΣ παρατηρήθηκε ότι περίπου το 60% ήταν καπνιστές(64),ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ήταν στους καπνιστές 3 φορές υψηλότερος σε σχέση με τους μη καπνιστές.( 40)

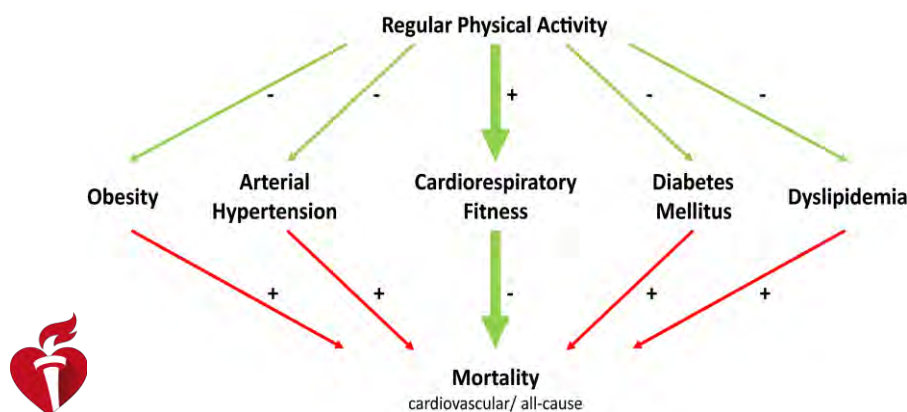
Σύμφωνα με τη διαχρονική μελέτη του ΠΟΥ ,MONICA στο κάπνισμα αποδίδεται ένα μεγάλο ποσοστό από τα μη θανατηφόρα καρδιολογικά επεισόδια(>50%) σε ενήλικες ανθρώπους 35-39 ετών (32). Σε ηλικίες <65 ετών θεωρείται υπεύθυνο για περίπου το 45% των θανάτων,ενώ στα άτομα > 65 ετών,το κάπνισμα ευθύνεται για το 18-20% των θανάτων.(40)

Η μείωση ή και διακοπή του καπνίσματος φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει δραστικά τον κίνδυνο για θανατηφόρο και μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό συμβάν, γι'αυτό και προτείνεται ως οδηγία υψηλού βαθμού τεκμηρίωσης από όλους τους Οργανισμούς που ασχολούνται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

**3.2.2 Έλλειψη φυσικής άσκησης:** Η έλλειψη άσκησης θεωρείται ως τέταρτος παράγοντας κινδύνου για θάνατο από οποιαδήποτε αιτία αλλά και ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. (WHO,2009) Πολλές επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν αυτό το δεδομένο(14).

Η καθιστική ζωή είναι δυνατόν να αυξήσει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο ή εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 50%(WHO2004).Περίπου το ένα τρίτο των θανάτων από στεφανιαία νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει αποδοθεί σε μειωμένα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας( WHO 2007)

**Εικόνα 9.** Η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στη θνητότητα



Πηγή: © 2018 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley.

**3.2.3 Παχυσαρκία/ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες:** Η συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας στους ενήλικες ξεπερνά τα 400 εκατομμύρια παγκοσμίως. Η μελέτη Framingham έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου στους υπέρβαρους και παχύσαρκους άνδρες αλλά και στις παχύσαρκες γυναίκες ήταν υψηλότερος σε σχέση με τους φυσιολογικούς.(13). Η παχυσαρκία αποτελεί αναμφίβολα έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την στεφανιαία νόσο τόσο άμεσα όσο και έμμεσα λόγω πολλαπλών συνοσηροτήτων που έχουν σχέση με τις διαταραχές της γλυκόζης, το λιπιδαιμικό προφίλ αλλά και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.(12) Επίσης άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία φαίνεται πως έχουν διπλάσιο κίνδυνο να νοσήσουν συγκριτικά με άτομα που έχουν φυσιολογική περιφέρεια μέσης.(47)

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η αλλαγή της διατροφικής συμπεριφοράς προς υγιεινότερα πρότυπα μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 10%.(WHO,2007)

Το προφίλ μιας υγιεινού τύπου δίαιτας περιλαμβάνει, τον περιορισμό πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών, τη μείωση πρόσληψης του άλατος, την αυξημένη κατανάλωση ψαριών, την αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, και σπανιότερα την κατανάλωση κόκκινου κρέατος για την διατήρηση του υγιούς σωματικού βάρους.(14)

**3.2.4 Αρτηριακή υπέρταση:** Το 2008 ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 40% των ατόμων άνω των 25 ετών(41). Η αρτηριακή υπέρταση είναι βασικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα π.χ στεφανιαία νόσο, ισχαιμικό ή αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρκεια καθώς ευθύνεται για την εμφάνιση τους σε ποσοστό 50%(41). Στην Αμερική από τα 50 εκατομμύρια που νοσούν από αρτηριακή υπέρταση μόνο το 1/3 αυτών διαγιγνώσκεται και το ¼ αυτών λαμβάνουν θεραπεία. Στη μελέτη Framingham Heart Study ακόμα και η υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση η οποία ορίζεται ως ΣΑΠ: 130-139 και ΔΑΠ: 85-89 ή και τα δύο αυξάνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου έως και 2 φορές περισσότερο σε σύγκριση με υγιή άτομα.(7). Επομένως, ο έλεγχος των επιπέδων αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα είναι μεγάλης σημασίας για την δημόσια υγεία καθώς σε παγκόσμιο επίπεδο είναι η κύρια αιτία χαμένων χρόνων ζωής λόγω ανικανότητας(65)

**3.2.5 Δυσλιπιδαιμία:** Στα αποτελέσματα της μελέτης Framingham φάνηκε ότι όσο πιο αυξημένα είναι τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης της στεφανιαίας νόσου.(7) Η υπερχοληστερολαιμία αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ισχαιμικής καρδιοπάθειας, καθώς ένα στα τρία περιστατικά της νόσου αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης.(WHO 2010) Εκτός από την LDL πιο πρόσφατα δεδομένα φέρνουν στο προσκήνιο την non-LDL ολική χοληστερόλη πλην της HDL και φαίνεται ως πολλά υποσχόμενος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου.(9) Επιπλέον στοιχεία από ελληνικές μελέτες δείχνουν πως ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι καρδιαγγειακής νόσου, ο επιπολασμός της υπερλιπιδαιμίας κυμαίνεται από 40%-57%.(66)

**3.2.6 Σακχαρώδης διαβήτης:** Υπολογίζεται ότι 20 εκατομμύρια άνθρωποι στις Η.Π.Α (7% του συνολικού πληθυσμού) έχουν σακχαρώδη διαβήτη, από αυτά τα 14 περίπου εκατομμύρια είναι διαγνωσμένοι και λαμβάνουν θεραπεία.(7) Τα άτομα που νοσούν από σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν 200% κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο σε αντίθεση με τους μη πάσχοντες της ίδιας ηλικιακής ομάδας.(67)

Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανέρχεται στο 40-50% και η πρόγνωση είναι βαρύτερη διότι η νόσος προσβάλλει περισσότερο τα αγγεία, η βλάβη που προκαλεί είναι πιο εκτεταμένη και συχνά παρουσιάζεται ως νόσος 3 αγγείων.(11)

Σύμφωνα με δεδομένα ελληνικών μελετών, περίπου ένα στους δέκα ενήλικες χωρίς καρδιαγγειακή νόσο έχει αυξημένα επίπεδα σακχάρου του αίματος ενώ στους καρδιοπαθείς το ποσοστό αυξάνεται σε έναν στους τέσσερις.(66)

Άλλοι τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου είναι:

- Το μεταβολικό σύνδρομο το οποίο ορίζεται ως (περιφέρεια μέσης για τους άνδρες 88cm και για τις γυναίκες 80cm, τριγλυκερίδια >150mg/dl ,HDL<40mg/dl για τους άνδρες και<50mg/dl για τις γυναίκες ,ΣΑΠ>130mmHg και ΔΑΠ>85mmHg ,γλυκόζη >100mg/dl)
- Το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο
- Η κατάθλιψη

### 3.3 Νέοι παράγοντες κινδύνου

**C-αντιδρώσα πρωτεΐνη:** Η CRP είναι μια πρωτεΐνη που αποδεικνύει την παρουσία φλεγμονής η οποία είναι η αντίδραση του οργανισμού σε τραυματισμούς και φλεγμονές. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαδικασία φλεγμονής συμβάλλει στο σχηματισμό και στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας.(7)

**α-Λιποπρωτεΐνη:** Είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου πρόωρης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και ένας ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αθηροθρόμβωση και εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η Lpa χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ατόμων με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε άτομα με αυξημένα επίπεδα Lpa η καλύτερη στρατηγική πιθανώς είναι η μείωση της LDL .(7)

**Ομοκυστεΐνη:** Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορούν να εντοπίσουν άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων αλλά και πάλι λόγω ελλείψεως παραγόντων που επηρεάζει αποτελεσματικά τα επίπεδα ομοκυστεΐνης , οι μελέτες δεν έχουν δείξει κανένα όφελος.(7)

Άλλοι νέοι παράγοντες κινδύνου είναι:

- Ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου
- Ινωδογόνο

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Πρόληψη

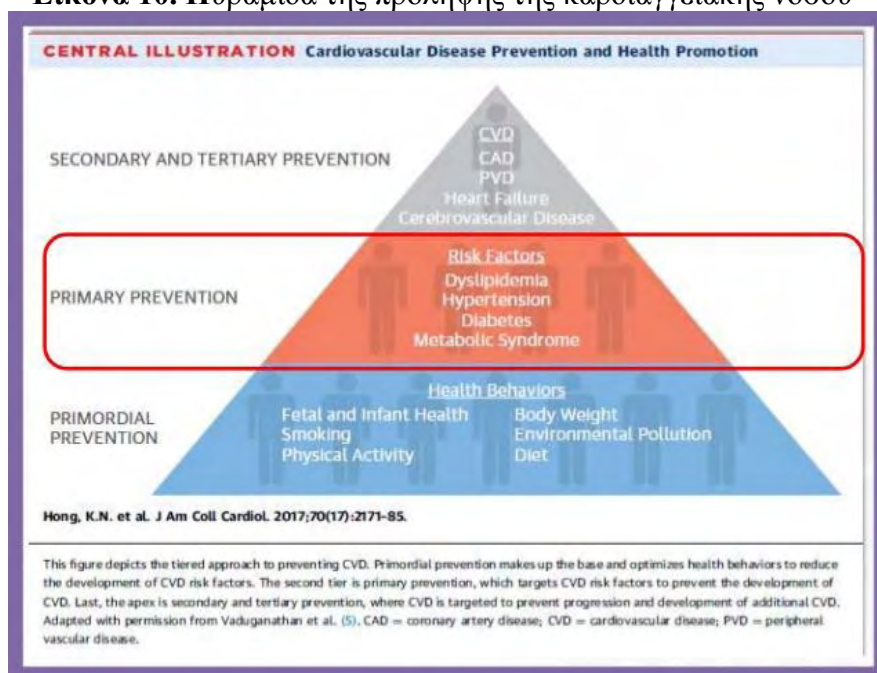
#### 4.1 Ορισμός της πρόληψης

Πρόληψη είναι όλα εκείνα τα μέτρα τα οποία λαμβάνονται με κύριο σκοπό την αποτροπή των πρόωρων θανάτων, την βελτίωση της ποιότητας της υγείας των πολιτών και τη διαμόρφωση συμπεριφορών που επιδρούν θετικά στην υγεία.

#### 4.2 Πρωτογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου

Περιλαμβάνει όλα εκείνα τα μέτρα τα οποία είναι απαραίτητα ώστε να μην εμφανιστεί κάποια νόσος. Αποσκοπεί στην αποφυγή έκθεσης σε παράγοντες που είναι δυνατόν να προκαλέσουν νοσήματα όπως το κάπνισμα για τον καρκίνο του πνεύμονα ή την δυσλιπιδαιμία για την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Ως αναφορά την πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου αυτή ορίζεται ως ένα συντονισμένο σύνολο δράσεων με στόχο την εξάλειψη ή την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων της καρδιαγγειακής νόσου και την σχετιζόμενη με αυτή αναπηρία σε επίπεδο πληθυσμού ή εξατομικευμένα.(4)

#### Εικόνα 10. Πυραμίδα της πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου



Πηγή: Hong K.N et al J Am Coll Cardiol ,2017

#### 4.3 Δευτερογενής πρόληψη

Βασικός σκοπός της δευτερογενούς πρόληψης στην έγκαιρη και πρώιμη διάγνωση η οποία στοχεύει στην καλύτερη θεραπεία και εξέλιξη νοσημάτων τα οποία δεν έχουν εκδηλωθεί κλινικά όπως η εκτέλεση αξονικής στεφανιογραφίας σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή εκδήλωση άτυπων συμπτωμάτων στεφανιαίας νόσου.

#### 4.4 Τριτογενής πρόληψη

Αποσκοπεί στο άτομο το οποίο ήδη πάσχει συμβάλλοντας στην αποθεραπεία και στην πιστή εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής ή στην αποτροπή εμφάνισης επιπλοκών της νόσου όπως π.χ λήψη αντισταμοπεταλιακής αγωγής ή λήψη β-blocker, μετά από εκτέλεση αγγειοπλαστικής.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

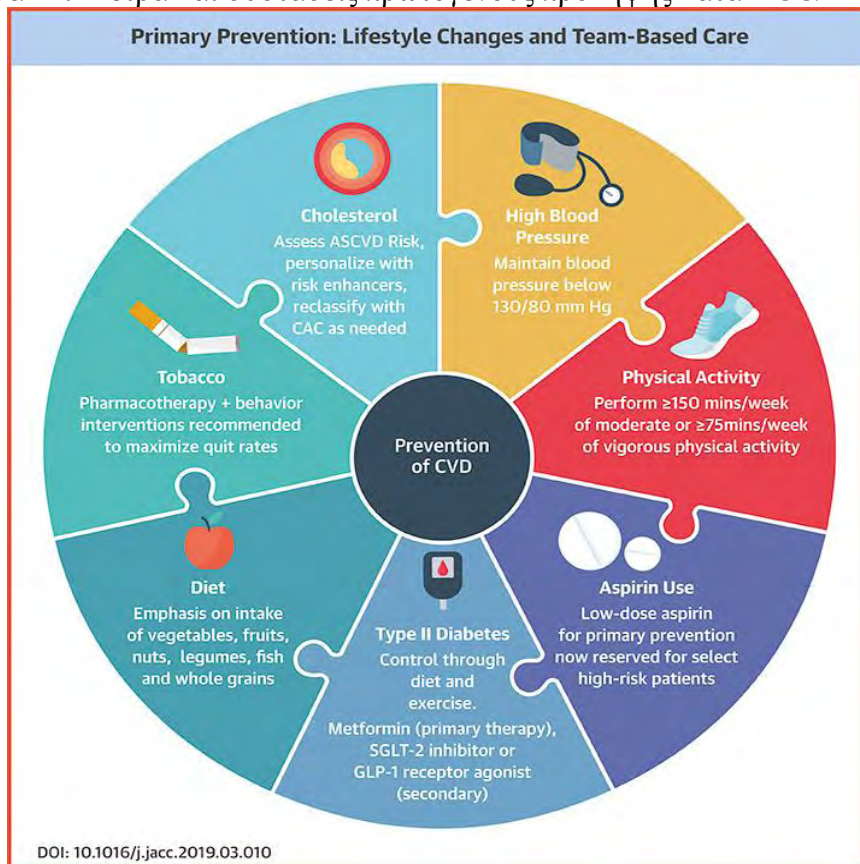
### Μέτρα και συστάσεις πρωτογενούς πρόληψης

Η στεφανιαία νόσος είναι η πρώτη αιτία θνησιμότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Στις αναπτυγμένες οικονομικά χώρες υπάρχει μια αισθητή μείωση στους θανάτους από καρδιαγγειακή νόσο λόγω τήρησης μέτρων της πρωτογενούς πρόληψης.(1) Τα μέτρα αυτά αφορούν σε άτομα τα οποία δεν έχουν εκδηλώσει συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου ή αν υπάρξει νόσος αυτή είναι εμφανή μόνο με απεικονιστικές μεθόδους.

Το πρωταρχικό βήμα για την έγκαιρη πρόληψη είναι η γρήγορη διαπίστωση των παραγόντων κινδύνου η οποία θα πρέπει να ξεκινάει από την παιδική ηλικία και να επαναλαμβάνεται κάθε 5 έτη. Η πρωτογενή πρόληψη πρέπει να περιλαμβάνει:

- Διακοπή του καπνίσματος
- Έλεγχο των διατροφικών συνηθειών και κατανάλωσης του αλκοόλ
- Αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας
- Κληρονομικό ιστορικό:όπως διαπίστωση καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού, <65 ετών για τις γυναίκες και <55 ετών για τους άνδρες
- Έλεγχο για παχυσαρκία
- Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης >120/80 mmHg
- Έλεγχος λιπιδίων σε νέους με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου(1)

Εικόνα 11. Μέτρα και συστάσεις πρωτογενούς πρόληψης κατά ACC/AHA



Πηγή:Journal of the American College of Cardiology ,September 2019

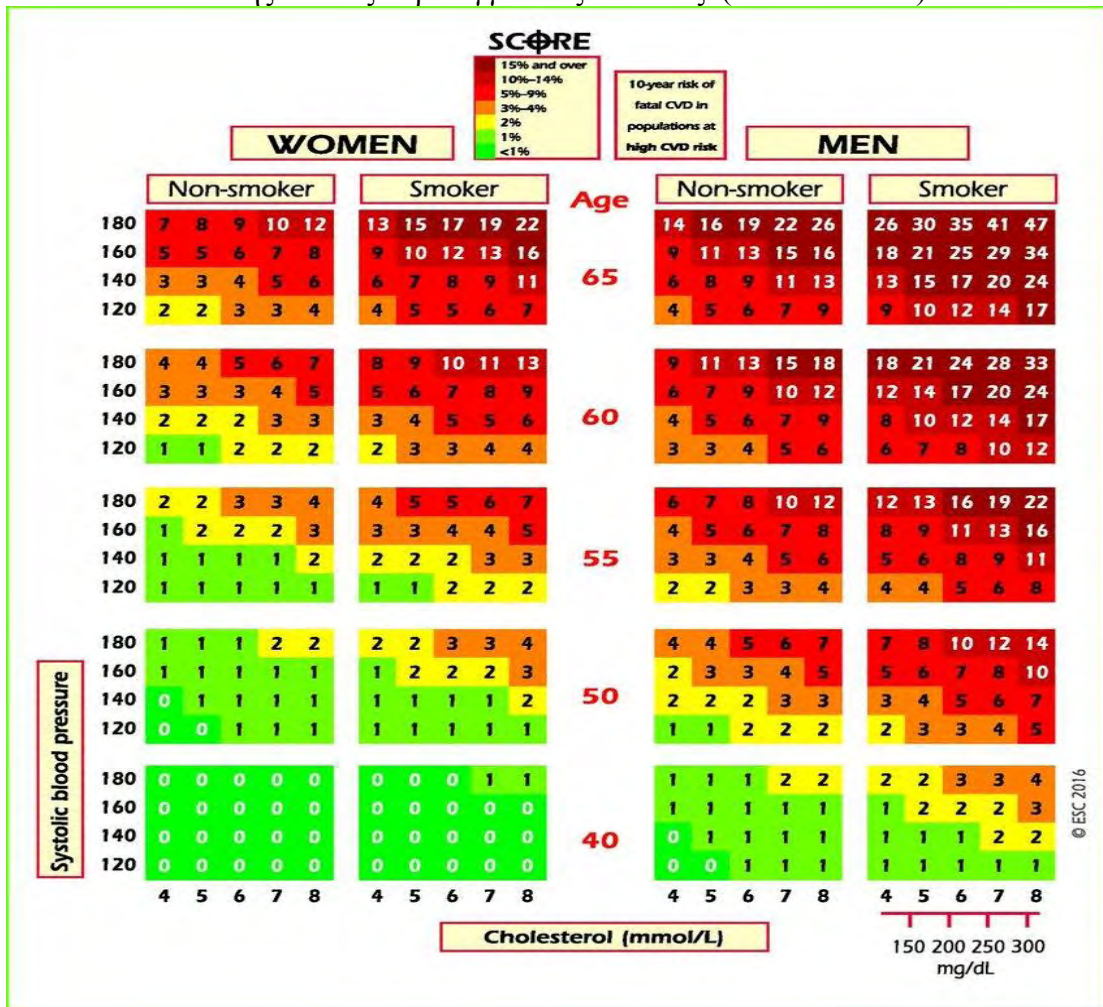
### 5.1 Υπολογισμός ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Από το 2003 η κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συστήνουν τη χρήση του SCORE ως εργαλείο το οποίο υπολογίζει το 10-ετή κίνδυνο για ένα πρώτο θανατηφόρο καρδιαγγειακό συμβάν. Η χρήση αυτού του εργαλείου βασίζεται σε μεγάλες αντιπροσωπευτικές μελέτες κοόρτης και έχει πλήρη ισχύς. Το SCORE υπολογίζει τον κίνδυνο για χαμηλού και υψηλού κινδύνου χώρες της Ευρώπης, είναι χρήσιμο για την λήψη λογικών αποφάσεων και για την αποφυγή υπερθεραπείας. Εφαρμόζεται σε υγιή άτομα ηλικίας 40-65 ετών και λαμβάνει υπόψιν του τις εξής παραμέτρους(2)

- εάν το άτομο είναι καπνιστής ή όχι
- το φύλο
- την ηλικία
- την συστολική αρτηριακή πίεση
- την ολική χοληστερόλη

Για το μη θανατηφόρο συμβάν πολλαπλασιάζουμε το αποτέλεσμα του SCORE επί 4 για τις γυναίκες και επί 3 για τους άνδρες.(2)

**Εικόνα 12.** 10-ετής ολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος (RISK SCORE) κατά ESC.



Πηγή: European Society of Cardiology, 2016

Με βάση το SCORE τα άτομα κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες:

- πολύ υψηλού κινδύνου (>10%)
- υψηλού κινδύνου (>5% και <10 %)
- μετρίου κινδύνου (>1% και <5%)
- χαμηλού κινδύνου (<1%) ,(2)

**Εικόνα 13.** Κατηγορίες 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου κατά ESC

<b>Very high risk</b>	<p><b>People with any of the following:</b></p> <p><b>Documented CVD, either clinical or unequivocal on imaging.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clinical CVD</b> includes acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, aortic aneurysm, and PAD</li> <li>• <b>Unequivocal documented CVD on imaging</b> includes significant plaque (i.e. <math>\geq 50\%</math> stenosis) on angiography or ultrasound; it does not include increase in carotid intima-media thickness</li> <li>• <b>Diabetes mellitus with target organ damage</b>, e.g. proteinuria or a with a major risk factor such as grade 3 hypertension or hypercholesterolaemia</li> <li>• <b>Severe CKD</b> (eGFR <math>&lt; 30</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• <b>A calculated 10 year SCORE of <math>\geq 10\%</math></b></li> </ul>
<b>High risk</b>	<p><b>People with any of the following:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Marked elevation of a single risk factor</b>, particularly cholesterol <math>&gt; 8</math> mmol/L (<math>&gt; 310</math> mg/dL), e.g. familial hypercholesterolaemia or grade 3 hypertension (BP <math>\geq 180/110</math> mmHg)</li> <li>• <b>Most other people with diabetes mellitus</b> (except some young people with type 1 diabetes mellitus and without major risk factors, who may be at moderate-risk)</li> </ul>
	<b>Hypertensive LVH</b>
	<b>Moderate CKD eGFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>
	<b>A calculated 10 year SCORE of 5-10%</b>
<b>Moderate risk</b>	<p><b>People with:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A calculated 10 year SCORE of <math>\geq 1</math> to <math>&lt; 5\%</math></b></li> <li>• <b>Grade 2 hypertension</b></li> <li>• <b>Many middle-aged people belong to this category</b></li> </ul>
<b>Low risk</b>	<p><b>People with:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A calculated 10 year SCORE of <math>&lt; 1\%</math></b></li> </ul>

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CVD = cardiovascular disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; LVH = left ventricular hypertrophy; TIA = transient ischaemic attack; PAD = peripheral artery disease; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

Πηγή: European Society of Cardiology ,2018

*Ερμηνεία RISK SCORE κατά ESC (European Society of Cardiology)*

- Σε άτομα χαμηλού και μέτριου κινδύνου με RISK SCORE (<5%) συστήνεται αλλαγή του τρόπου ζωής και υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές.(2)
- Σε υψηλού κινδύνου άτομα με RISK SCORE (>5% και <10%) προτείνεται εντατικοποιημένη συμβουλευτική για αλλαγή του τρόπου ζωής και το άτομο θεωρείται υποψήφιος για λήψη φαρμακευτικής αγωγής(2)
- Σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου με RISK SCORE (>10%) απαιτείται φαρμακευτική αγωγή(2)



### Ερμηνεία ASCVD κατά AHA(American Heart Association)

Με βάση την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία η εκτίμηση του 10-ετούς αθηροσκληρωτικού καρδιαγγειακού κινδύνου ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease ) γίνεται με διαφορετικό τρόπο. Εδώ λαμβάνονται υπόψη τα εξής στοιχεία (1)

- το φύλο
- η ηλικία η οποία πρέπει να είναι 20-79 ετών
- η εθνικότητα
- η ολική χοληστερόλη (130-320mg/dl)
- η HDL χοληστερόλη (20-100mg/dl)
- η Συστολική Αρτηριακή Πίεση (90-200mmHg)
- Εάν έχει σακχαρώδη Διαβήτη
- εάν είναι καπνιστής
- εάν λαμβάνει θεραπεία υπέρτασης (1)

Με βάση το ASCVD τα άτομα κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες:

- υψηλού κινδύνου (>20%)
- μετρίου κινδύνου (>7.5% και <20 %)
- οριακού κινδύνου (>5% και <7,5%)
- χαμηλού κινδύνου (<5%) (1)

Παράγοντες που είναι δυνατόν να αυξήσουν τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνουν :

- ❖ το πρώιμο οικογενειακό ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου
- ❖ τα αυξημένα επίπεδα LDL>160mg/dl
- ❖ τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ το μεταβολικό σύνδρομο
- ❖ φλεγμονώδης νόσος (ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση)
- ❖ ειδικές καταστάσεις γυναικών (πρώιμη εμμηνόπαυση, προεκλαμψία)
- ❖ εθνικότητα
- ❖ αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων >175mg/dl
- ❖ hs-CRP>2mg/dl
- ❖ επίπεδα α-λιποπρωτεΐνης >50mg/dl
- ❖ Σφυρο-βραχιόνιος δείκτης (ABI)<0.9 (1)

Η εικόνα 23 αναλύει τις συστάσεις που πρέπει να δίνονται με βάση την εκτίμηση του αθηροσκληρωτικού καρδιαγγειακού κινδύνου.(1)

### 5.2 Διατροφή

Η πρωτογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου θεωρείται σημαντική διαδικασία και θα πρέπει να ξεκινάει από πολύ μικρή ηλικία, με την τήρηση ενός κατάλληλου προτύπου υγιεινοδietetικής διατροφής . Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της διατροφής κατά την παιδική ηλικία φαίνεται ότι μπορούν να επηρεάσουν την συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα αναδεικνύουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό >50% των παιδιών με παχυσαρκία θα γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες στο κοντινό μέλλον ενώ επίσημες μελέτες έχουν δείξει ότι το έσω χιτώνας των περιφερικών αρτηριών έχει ήδη επηρεαστεί από πολύ μικρή ηλικία.(20)

Η πρόληψη και η αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την διατροφή . Η διαιτητική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη όλους τους παράγοντες κινδύνου τους ασθενούς στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης . Επίσης θα πρέπει να στοχεύει στη σταδιακή αλλαγή του καθημερινού διαιτολογίου και στην υιοθέτηση υγιεινών επιλογών.(20)

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συστήνει την υγιεινή διατροφή ως ακρογωνιαίο λίθο της πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.(15)

**Εικόνα 14.**Συστάσεις από ESC για την διατροφή

<b>Recommendation on nutrition</b>			
Recommendation	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
A healthy diet is recommended as a cornerstone of CVD prevention in all individuals.	I	B	311

CVD = cardiovascular disease.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.

Πηγή:European Society of Cardiology ,2016 (15)

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά μιας πλήρους υγιεινής διατροφής σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία φαίνονται στον παρακάτω πίνακα(15)

**Εικόνα 15.**Χαρακτηριστικά πλήρους υγιεινής διατροφής κατά ESC

<b>Table 12 Healthy diet characteristics</b>
• Saturated fatty acids to account for <10% of total energy intake, through replacement by polyunsaturated fatty acids.
• Trans unsaturated fatty acids: as little as possible, preferably no intake from processed food, and <1% of total energy intake from natural origin.
• <5 g of salt per day.
• 30–45 g of fibre per day, preferably from wholegrain products.
• ≥200 g of fruit per day (2–3 servings).
• ≥200 g of vegetables per day (2–3 servings).
• Fish 1–2 times per week, one of which to be oily fish.
• 30 grams unsalted nuts per day.
• Consumption of alcoholic beverages should be limited to 2 glasses per day (20 g/d of alcohol) for men and 1 glass per day (10 g/d of alcohol) for women.
• Sugar-sweetened soft drinks and alcoholic beverages consumption must be discouraged.

Πηγή:European Society of Cardiology ,2016 (15)

Διατροφικά πρότυπα όπως η διαίτα DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) και η Μεσογειακή διατροφή έχουν διερευνηθεί στα πλαίσια τόσο της πρόληψης όσο και της διαχείρισης της νόσου. Δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά στοιχεία που να θέτουν αυτά τα πρότυπα ικανά να αποτελέσουν σύσταση ή και οδηγία στη θεραπεία ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα.(43) Παρόλα αυτά

δεδομένου ότι μια υγιεινή διατροφή συστήνεται σε όλους , όχι μόνο σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης αλλά και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης , η θέση τέτοιου προτύπου θα έχει νόημα να διερευνηθεί περαιτέρω.(6)

Εντυπωσιακά είναι τα αποτελέσματα της Κρητικής διατροφής .Μια μελέτη η οποία έλαβε χώρα στη Λυών της Γαλλίας αποτελεί ιδιαίτερο παράδειγμα. Σ' αυτήν την μελέτη φάνηκε ότι η χορήγηση Κρητικής διατροφής εμπλουτισμένης με αλινολεϊκό οξύ μείωσε την πιθανότητα δεύτερου επεισοδίου οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 75% και του κινδύνου αιφνίδιου θανάτου σε αντίθεση με εκείνους που ακολουθούσαν δίαιτα που συνιστά η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία.(23)

Σε μια μετά-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης φαίνεται ότι η προσκόλληση στο μεσογειακό μοντέλο διατροφής σχετίζεται με μείωση περίπου 10% ως αναφορά την θνησιμότητα και την επίπτωση από καρδιαγγειακά επεισόδια και μείωση περίπου 7,5% των θανάτων απ'όλες τις αιτίες.(15)

Η μεσογειακή διατροφή , μέσω προϊόντων ολικής αλέσεως δίνει έμφαση στην πρωτεΐνη,σε τρόφιμα που περιέχουν υγιή λίπη όπως το ελαιόλαδο ,το αβοκάντο,οι ξηροί καρποί μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων.(25)

**Εικόνα16.**Πυραμίδα Μεσογειακής διατροφής



Πηγή:[blogs.sch.gr/alazaridis/archives](http://blogs.sch.gr/alazaridis/archives)

Από τις πρώτες μελέτες που ανέδειξαν την σημασία της Μεσογειακής διατροφής ως προς την προστασία από τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης ήταν η μελέτη ασθενών μαρτύρων CARDIO2000. Στην εν λόγω μελέτη φάνηκε ότι τα άτομα που έπασχαν από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είχαν 16% μικρότερη πιθανότητα να ακολουθούν Μεσογειακή διατροφή.(48)

Άλλη σημαντική μελέτη στο χώρο των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η μελέτη ασθενών –μαρτύρων INTERHEART ,της οποίας το δείγμα προέρχεται από 52 χώρες. Στα πλαίσια αυτής της μελέτης ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου είχαν περίπου 30% μεγαλύτερη πιθανότητα υιοθέτησης ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών και χαμηλής προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο.(45)

Από τις μεγαλύτερες ίσως μέχρι τώρα μελέτες που επιβεβαιώνουν την προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η PREDIMED ,πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με δείγμα από την Ισπανία με 7,447 συμμετέχοντες ηλικίας 55-80 ετών .Όσον αφορά το σχεδιασμό της μελέτης, υπήρχε μια ομάδα στην οποία η παρέμβαση ήταν μόνο συμβουλευτική για περιορισμό του λίπους ,και δύο ομάδες παρέμβασης όπου η μία ακολούθησε Μεσογειακή διατροφή ενισχυμένη με ελαιόλαδο και η άλλη με ξηρούς καρπούς. Αυτή η κλινική δοκιμή μετά από λίγο καιρό διακόπηκε σύντομα εξαιτίας σοβαρών κλινικών ενδείξεων από τα πρώτα στάδια .Στον 5 ετή επανέλεγχο φάνηκε ότι η παρέμβαση με τη Μεσογειακή διατροφή συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου οδήγησε σε 30% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.(46)

### 5.3 Μείωση σωματικού βάρους

Το υπερβολικό σωματικό βάρος και η παχυσαρκία συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτων από καρδιαγγειακά συμβάντα ,ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται και η θνησιμότητα απ'όλες τις αιτίες. Δείκτης Μάζας Σώματος 20-25Kg/m<sup>2</sup> σε ηλικιωμένα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών φαίνεται ότι μειώνει την θνησιμότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια ενώ περαιτέρω μείωση του ΔΜΣ <20Kg/m<sup>2</sup> δεν μπορεί να θεωρηθεί προστατευτική έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων.(15)

**Εικόνα 17.**Συστάσεις για μείωση του σωματικού βάρους από ESC

Recommendation for body weight			
Recommendation	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
It is recommended that subjects with healthy weight <sup>d</sup> maintain their weight. It is recommended that overweight and obese people achieve a healthy weight (or aim for a reduction in weight) in order to reduce BP, dyslipidaemia and risk of developing type 2 DM, and thus improve the CV risk profile.	I	A	338, 339

BP = blood pressure; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.  
<sup>d</sup>BMI 20–25 kg/m<sup>2</sup>. There is evidence that optimal weight in elderly is higher than in the young and middle-aged.<sup>339</sup>

Πηγή:European Society of Cardiology,2016

Η επίτευξη και η διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους έχει ευνοϊκή επίδραση στους παράγοντες μεταβολικού κινδύνου και ως συνέπεια στο χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία ότι οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι άνθρωποι θα πρέπει να στοχεύουν στην μείωση του σωματικού βάρους. Αυτό αποσκοπεί στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, των λιπιδίων και του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.(15)

Μια μετά-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο αυξημένος ΔΜΣ αλλά και η περίμετρος μέσης σχετίζονται τόσο με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου όσο και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επομένως, οι δύο αυτοί δείκτες θα πρέπει να αποτελούν πρακτική ρουτίνας.(15)

Εκτός από την ποσότητα σωματικού λίπους, η κατανομή είναι ύψιστης σημασίας, π.χ. το σωματικό λίπος που αποθηκεύεται στην κοιλιακή χώρα είναι δυνατόν να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με το υποδόριο λίπος.

Έτσι, άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία φαίνεται πως έχουν διπλάσιο κίνδυνο να νοσήσουν συγκριτικά με άτομα που έχουν φυσιολογική περιφέρεια μέσης.(47)

Με βάση τα παραπάνω έχουν συσταθεί 2 όρια ως προς την περιφέρεια της μέσης :

- Περιφέρεια μέσης >94cm στους άνδρες και >80cm στις γυναίκες αντιπροσωπεύει το κατώφλι πέρα από το οποίο δεν θα πρέπει να υπάρχει περαιτέρω αύξηση του βάρους.
- Περιφέρεια μέσης >88cm για τις γυναίκες και >102cm για τους άνδρες αντιπροσωπεύει το κατώφλι πέρα από το οποίο θα πρέπει να συνιστάται μείωση του σωματικού βάρους.(15)

Συνοψίζοντας, οι αλλαγές της διατροφικής συμπεριφοράς και η άσκηση αποτελούν βασικές στρατηγικές για την εξάλειψη της παχυσαρκίας και την μείωση του σωματικού βάρους. Παρόλα αυτά θεωρούνται ανεπιτυχείς για μακροχρόνια θεραπεία. Η θεραπεία με ορλιστάτη και η βαριατρική χειρουργική είναι πρόσθετες επιλογές και φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά συμβάντα.(15)

#### 5.4 Φυσική δραστηριότητα

Στις αναπτυσσόμενες οικονομικά χώρες η αστικοποίηση, η βιομηχανοποίηση καθώς και η ευρεία χρήση των μηχανοκίνητων μέσων μεταφοράς έχουν οδηγήσει τις κοινωνίες σε τέτοιο βαθμό ώστε περίπου το 60% του πληθυσμού παγκοσμίως να μην ασκείται επαρκώς.(27) Σε παγκόσμια κλίμακα η μείωση της φυσικής δραστηριότητας θεωρείται υπεύθυνη για 2 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο εκ των οποίων το 20% οφείλεται σε καρδιαγγειακά νοσήματα(40)

Είναι χαρακτηριστικό ότι εάν αφιερώσουμε 150' ήπιας δραστηριότητας(30'/ημέρα 5 ημέρες την εβδομάδα) ή 60' έντονης φυσικής δραστηριότητας(15'/ημέρα για 4 ημέρες την εβδομάδα) είναι δυνατόν να ελαττώσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 30%.(WHO,2004)

Επομένως, η άσκηση είναι η πιο φθηνή θεραπεία της στεφανιαίας νόσου ενώ αποβαίνει θεραπευτική και για τις αρρυθμίες.(28) Για επιπλέον όφελος οι ενήλικες θα πρέπει να αυξήσουν την αερόβια άσκηση σε 300' ανά εβδομάδα. Για τους ηλικιωμένους που δεν μπορούν να κάνουν 150' εβδομαδιαίως ήπιας άσκησης αυτοί θα πρέπει να είναι αρκετά δραστήριοι όσο οι ικανότητές τους και οι συνθήκες το επιτρέπουν.(25)

Η φυσική άσκηση πρέπει να μετριέται από άποψη χρόνου κάθε εβδομάδα. Επίσης θα πρέπει να σχεδιάζεται κάθε φορά με διάφορους τρόπους όπως 10-15 λεπτά το πρωί, το μεσημέρι και/ή το απόγευμα παρόμοιο διάστημα ή το βράδυ. Σε περίπτωση που εμφανιστεί κάποια νόσος π.χ μια λοίμωξη αναπνευστικού η άσκηση θα πρέπει να μειώνεται ή να σταματάει εντελώς.(29)

Με βάση στοιχεία από την μελέτη Επτά Χωρών το 8% του πληθυσμού από την Κρήτη και το 30% των ανδρών από την Κέρκυρα δήλωναν πως είχαν καθιστική ζωή ή ήπια σωματική άσκηση. Σε μια έρευνα ασθενών-μαρτύρων, την CARDIO2000 φάνηκε ότι οι γυναίκες ασκούνται πολύ λιγότερο από τους άνδρες(25% έναντι 36%),ενώ παρόμοια ευρήματα αναδείχθηκαν και στην ομάδα ασθενών μαρτύρων(39% έναντι 43%).Από την παραπάνω μελέτη καθίσταται σαφές ότι τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ των μαρτύρων τα ποσοστά καθιστικής ζωής είναι μεγάλα(>60%). Από την μελέτη GRECS η οποία έλαβε χώρα πρόσφατα στην Ελλάδα βρέθηκε ότι το ποσοστό των ανδρών που δήλωναν καθιστική ζωή ήταν μικρότερο σε σύγκριση με των γυναικών.(41)

### 5.5 Διακοπή καπνίσματος

Το κάπνισμα θεωρείται σήμερα έναν από τους μεγαλύτερους παράγοντες κινδύνου για την δημόσια υγεία. Αυξάνει την πηκτικότητα του αίματος και συνεπώς προκαλεί θρομβώσεις, σπασμό των μικρών αγγείων και δυσλιπιδαιμία εκτός των άλλων νοσημάτων που προκαλεί όπως καρδιαγγειακών ή αναπνευστικών ή άλλων. Η διακοπή του καπνίσματος θεωρείται επίπονη διαδικασία εξαιτίας της ψυχικής και χημικής εξάρτησης που δημιουργεί. Σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, η απαγόρευση του καπνίσματος στους δημόσιους χώρους αλλά και στους χώρους εργασίας αποσκοπεί στη μείωση ή και διακοπή του καπνίσματος στους ασθενείς αλλά και στον υπόλοιπο πληθυσμό.(29)

Οι περισσότεροι πιστεύουν ότι ο κίνδυνος που διατρέχει ένας καπνιστής να εμφανίσει καρκίνο του πνεύμονα είναι πολύ υψηλότερος από έναν μη καπνιστή. Στην πραγματικότητα όμως κινδυνεύει σε μεγαλύτερο ποσοστό από τα καρδιαγγειακά νοσήματα με κύριο αντιπρόσωπο το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.(30)Με βάση με τις ανανεωμένες κατευθυντήριες γραμμές του 2008 σχετικά με την θεραπεία από τη χρήση καπνού και της εξάρτησης από αυτόν συνίσταται ότι :(31)

> Η εξάρτηση από το κάπνισμα θεωρείται μια χρόνια ασθένεια η οποία απαιτεί επανειλημμένες παρεμβάσεις και προσπάθειες για διακοπή.(31)

> Υπάρχουν αξιόλογες θεραπείες οι οποίες μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τα ποσοστά μακροχρόνιας αποχής. (31)

> Είναι σημαντικό οι κλινικοί γιατροί και τα συστήματα παροχής υγειονομικής φροντίδας να εντοπίζουν και να καταγράφουν τους καπνιστές.(31)

> Οι θεραπείες απεξάρτησης από τον καπνό είναι αποτελεσματικές σε ένα μεγάλο κομμάτι του πληθυσμού. Οι ειδικοί θα πρέπει να ενθαρρύνουν τον ασθενή που επιθυμεί να διακόψει το κάπνισμα να χρησιμοποιεί προτεινόμενες φαρμακευτικές και ψυχολογικές θεραπείες.(31)

> Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να προσφέρουν σε κάθε ασθενή που χρησιμοποιεί τα προϊόντα καπνού μια σύντομη παρέμβαση η οποία στηρίζεται σε μια στρατηγική 5 συστατικών. (5<sup>A</sup>)

- ASK: Ρώτησε για την χρήση καπνού

-ADVISE:Συμβούλεψε για να σταματήσει το κάπνισμα

- ASSESS:Εκτίμησε την επιθυμία του να διακόψει το κάπνισμα
- ASSIST:Βοήθησε στην προσπάθεια τερματισμού
- ARRANGE:Ρύθμισε την παρακολούθηση του (follow-up) (31)

Πολλά φάρμακα είναι διαθέσιμα και στοχεύουν στη διακοπή του καπνίσματος. Οι ειδικοί γιατροί πρέπει να έχουν την ικανότητα ώστε να πείσουν τους ασθενείς οι οποίοι επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα να χρησιμοποιούν αυτά τα φάρμακα εκτός εάν υπάρχουν καταστάσεις που αντενδείκνυται π.χ εγκυμοσύνη, έφηβοι κ.α(31)

Η μελέτη INTERHEART υπολόγισε ότι περίπου το 28% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου στη Δυτική Ευρώπη και το 30% στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη οφείλονται στο κάπνισμα. Επιπλέον, οι καπνιστές φαίνεται ότι έχουν διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής προσβολής σε σύγκριση με όσους δεν έχουν καπνίσει ποτέ στις ίδιες περιοχές.(40)

Στην Ευρώπη η επίδραση του καπνίσματος στους μεσογειακούς πληθυσμούς ως παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται να είναι μικρότερη σε σχέση με τους βόρειου πληθυσμούς.(40)

Στον ελλαδικό χώρο για το έτος 2006 καταναλώθηκαν περίπου 55% περισσότερα τσιγάρα κατά άτομο από το μέσο όρο του πολίτη που ζει στην υπόλοιπη Ευρώπη.(32) Όπως προκύπτει από τη μελέτη ATTICA το 2003 και με βάση το πανευρωπαϊκό δίκτυο καταπολέμησης του καπνίσματος το 47% των Ελλήνων και το 29% των Ελληνίδων είναι καπνιστές.(48)

Επίσης, φαίνεται ότι πάνω από τα μισά θανατηφόρα καρδιολογικά επεισόδια που συμβαίνουν σε ανθρώπους ηλικίας 35-39 ετών αποδίδονται στο κάπνισμα.(32)Στα άτομα >65 ετών το κάπνισμα ευθύνεται για το 15-20% ενώ στις ηλικίες <65 ετών ευθύνεται για το 45% των θανάτων. Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μπορεί να είναι έως και 3 φορές υψηλότερος σε σχέση με τους μη καπνιστές.(33)Επίσης σε μελέτη που πραγματοποίησε ο Fielding (2000), φαίνεται ότι καπνιστές που καπνίζουν μέχρι και 10 τσιγάρα ημερησίως έχουν 25-30% μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με τους μη καπνιστές ενώ αυτοί που καπνίζουν 10-20 τσιγάρα έχουν 30-50% πιθανότητα να εκδηλώσουν στεφανιαία νόσο.(40)

Ως αναφορά την θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα μια μελέτη η Asia Pacific Cohort Studies Collaboration το 2005 έδειξε ότι η πιθανότητα εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι 2 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες οι οποίες καπνίζουν έως 5 τσιγάρα ανά ημέρα ενώ στους άνδρες διπλασιάζεται στα 6-9 τσιγάρα ημερησίως. Εδώ πρέπει να επισημάνουμε την επίδραση του τσιγάρου στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών η οποία είναι υψηλότερη αν συνυπάρχει υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης.(34)

Συνοψίζοντας, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι:

- το κάπνισμα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων.

- Η επίδραση του καπνίσματος στην υγεία του ασθενή που έχει καρδιαγγειακή νόσο δρα συνεργατικά με τους υπόλοιπους παράγοντες.(40)

- Το παθητικό κάπνισμα σχετίζεται επίσης με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.(40)

### 5.6 Ρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 θεωρείται μια μεταβολική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε



υπεργλυκαιμία. Ο Σ.Δ τύπου 2 αφορά >90% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Τα κριτήρια διάγνωσης είναι τα ακόλουθα.(11)

- Γλυκόζη πλάσματος >126 mg/dl
- Γλυκόζη πλάσματος δύο ωρών > 200(με φόρτιση με γλυκόζη 75 γρ)
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος >200mg/dl σε ασθενή ο οποίος παρουσιάζει τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπερλυκαιμική κρίση.(11)

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) προτείνει ως μέθοδο διάγνωσης την τιμή HbA1c>6.5% ενώ στην Ευρώπη η HbA1c χρησιμοποιείται ως εργαλείο παρακολούθησης τιμών σακχάρου τους τελευταίους 2-3 μήνες.(11)

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη του Σ.Δ τύπου 2 είναι δυνατόν να επηρεαστεί σε σημαντικό βαθμό από τη σωματική δραστηριότητα, το διατροφικό σχήμα, και το σωματικό βάρος, ενώ είναι ανησυχητικό ότι περίπου το 1/3 των ενηλίκων στις Η.Π.Α περίπου 80.000.000 έχουν προ-διαβήτη και κινδυνεύουν να αναπτύξουν Σ.Δ τυπου2.(1)

Ο Σ.Δ τύπου 2 παραμένει μια εξαιρετικά διαδεδομένη ασθένεια και σημαντικό παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου παρόλο που τα σύγχρονα δεδομένα έχουν δείξει σημαντική μείωση των ποσοστών της καρδιαγγειακής νόσου. Η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου στα άτομα με Σ.Δ ανέρχεται στο 40-50% σε σύγκριση με άτομα χωρίς Σ.Δ ενώ 5 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και 2-4% μεγαλύτερη στους άνδρες.(1)

Συχνά συνυπάρχει Σ.Δ με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η συνύπαρξη αυτή σχεδόν τετραπλασιάζει τον κίνδυνο θνητότητας όλων των αιτιών ενώ τα άτομα με Σ.Δ έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης πρώτου επεισοδίου οξέως εμφράγματος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι μετά από 8-10 έτη διάρκειας της νόσου ο κίνδυνος Ο.Ε.Μ προσεγγίζει τον κίνδυνο ατόμων χωρίς Σ.Δ που έχουν ήδη υποστεί ένα Ο.Ε.Μ, άρα μετά από 8-10 χρόνια είναι ισοδύναμο Σ.Δ (11)

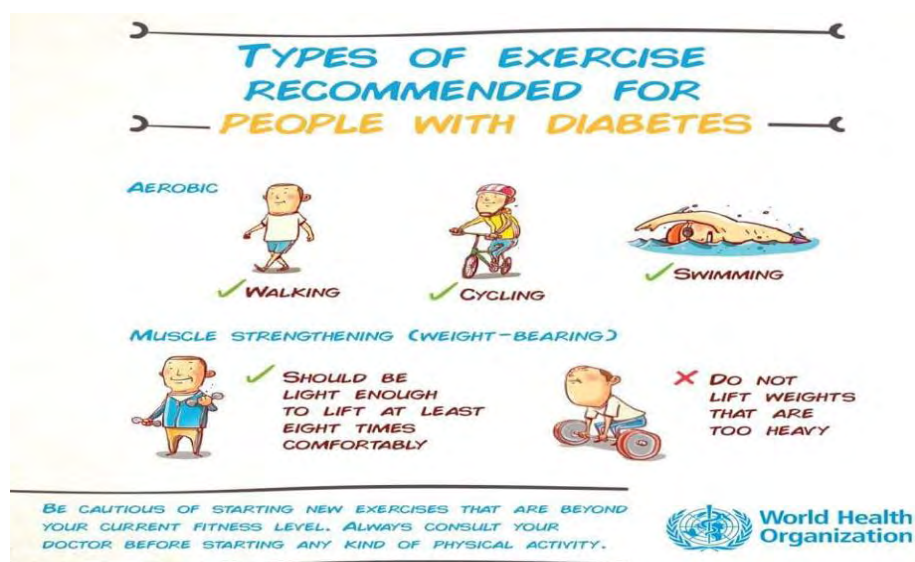
Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (ACC/AHA) στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (2019) ως αναφορά την ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου συστήνει: (1)

- Την υιοθέτηση ενός διατροφικού προτύπου. Η Μεσογειακή διατροφή, η δίαιτα DASH και οι χορτοφαγικές (vegan) δίαιτες έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν σημαντικά στην επίτευξη της απώλειας σωματικού βάρους και βελτιώνουν τον γλυκαιμικό δείκτη. Η ποιότητα πρόσληψης υδατανθράκων είναι ιδιαίτερα σημαντική για τον έλεγχο του Σ.Δ τύπου 2 και πρέπει να δοθεί έμφαση στην πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως και στην αποφυγή εξευγενισμένων υδατανθράκων. Επίσης η κατανάλωση κόκκινου κρέατος βοηθά στη βελτίωση του γλυκαιμικού δείκτη. Η θέσπιση ενός κατάλληλου διατροφικού προτύπου είναι εξαιρετικής σημασίας και θα πρέπει να επιτυγχάνεται με τη βοήθεια ενός διαιτολόγου ή μέσω ενός προγράμματος εκπαίδευσης για τον Σ.Δ.(1)
- Η έναρξη ενός προγράμματος άσκησης για τα σακχαροδιαβητικά άτομα έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το γλυκαιμικό δείκτη. Μια μετά-ανάλυση δείχνει σημαντική μείωση της μέσης τιμής της HbA1c (7,65 έναντι 8,3) σε άτομα με μέτρια φυσική δραστηριότητα έναντι ατόμων που δεν ασκούνται. Για τα ηλικιωμένα άτομα ένα απλό πρόγραμμα περπατήματος μπορεί να είναι ιδανικό ενώ για νεότερα και υγιέστερα άτομα πρέπει να προτείνεται συνδυασμός δραστηριοτήτων και ασκήσεων. Εκτός από ένα δομημένο πρόγραμμα άσκησης θα πρέπει να ενθαρρύνεται η αύξηση της φυσικής



δραστηριότητας καθ όλη την διάρκεια της ημέρας (π.χ πεζοπορία, ποδηλασία, κολύμβηση)। Προοπτικές μελέτες έχουν αναδείξει το σημαντικό όφελος της φυσικής δραστηριότητας σε άτομα με Σ.Δ τύπου 2 τα οποία σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτων. (1)

**Εικόνα 18.** Κατηγορίες ασκήσεων που συστήνονται σε άτομα με Σ.Δ κατά ACC/AHA

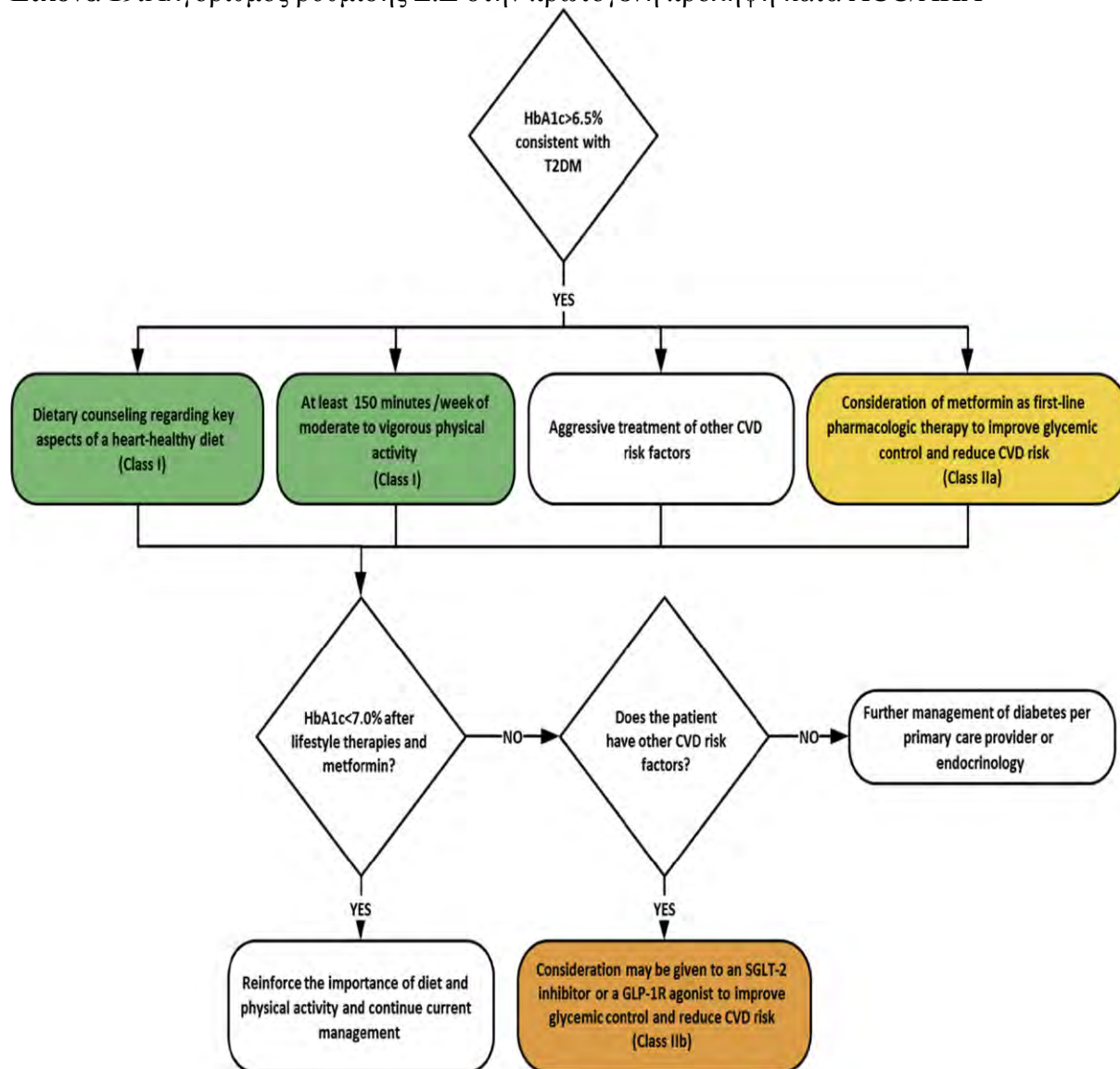


Πηγή: World Health Organisation 2019

- Η μετφορμίνη οδηγεί σε μείωση της υπεργλυκαιμίας σε ενήλικες με Σ.Δ τύπου 2. Σε μια υποκείμενη μελέτη UKPDS φαίνεται ότι η μετφορμίνη σε σύγκριση με συμβατικές θεραπείες (δηλ. μόνο με τροποποίηση του τρόπου ζωής) οδήγησε σε μείωση 32% των μικρο-μάκρο αγγειακών επιπλοκών, σε 39% μείωση του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου και 36% μείωση της θνησιμότητας απ' όλες τις αιτίες. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση του 2016 υποστήριξε τη χρήση της μετφορμίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον Σ.Δ τύπου 2 λόγω ευεργετικών επιδράσεων στην HbA1c σε σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες. Επίσης, η μετφορμίνη μπορεί να προκαλέσει γαλακτική οξέωση επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Για νεότερα άτομα ή για όσους έχουν ελαφρώς αυξημένη HbA1c οι κλινικοί ιατροί πρέπει να προτείνουν πρώτα αλλαγή του τρόπου ζωής για 3-6 μήνες και μετά να επανεξετάζεται η χρήση μετφορμίνης. (1)
- Πολλές κατηγορίες φαρμάκων έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν αποτελεσματικά την γλυκόζη του αίματος. Ωστόσο πρόσφατα αποδείχθηκε ότι δύο κατηγορίες φαρμάκων μόνο μπορούν να μειώσουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια και τον υψηλό αθηροσκληρωτικό κίνδυνο. Αυτά τα φάρμακα είναι οι SGLT-2 και οι GLP-1 τα οποία θεωρούνται καρδιαγγειακά ασφαλή φάρμακα και μειώνουν σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα με Σ.Δ τύπου 2. Επίσης αυτά τα φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. (1)

Συνοψίζοντας, θα πρέπει να πούμε ότι η στεφανιαία νόσος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι βαρύτερη διότι προσβάλλει περισσότερα αγγεία, οι βλάβες είναι εκτεταμένες και παρουσιάζεται ως νόσος 3 αγγείων. Όλες οι παραπάνω παρεμβάσεις αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο της στεφανιαίας νόσου σε άτομα με Σ.Δ τύπου 2.(1)

**Εικόνα 19.** Αλγόριθμος ρύθμισης Σ.Δ στην πρωτογενή πρόληψη κατά ACC/AHA



Πηγή: ACC/AHA 2019

### 5.7 Ρύθμιση αρτηριακής υπέρτασης

Στις Η.Π.Α η αρτηριακή υπέρταση προκαλεί περισσότερους θανάτους από καρδιαγγειακά συμβάντα σε σχέση με οποιοδήποτε άλλο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου. Ο επιπολασμός της υπέρτασης μεταξύ των ενηλίκων στις Η.Π.Α είναι 46% υψηλότερη στους μαύρους απ'ότι στους λευκούς. Σε μια μετά-ανάλυση φάνηκε ότι αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10mmHg συνδέεται με διπλασιασμό των θανάτων από

αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ,οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή άλλη αγγειακή νόσο.(1)

### Εικόνα 20. Κατάταξη της αρτηριακής υπέρτασης κατά ESC/ESH

**Table 3** Classification of office blood pressure<sup>a</sup> and definitions of hypertension grade<sup>b</sup>

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension <sup>b</sup>	≥140	and	<90

©ESC/ESH 2018

BP = blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

<sup>a</sup>BP category is defined according to seated clinic BP and by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

<sup>b</sup>Isolated systolic hypertension is graded 1, 2, or 3 according to SBP values in the ranges indicated.

The same classification is used for all ages from 16 years.

Πηγή: ESC/ESH 2018

Συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC/ESH 2018) για την ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης: (2)

- Σε ενήλικες με αυξημένη αρτηριακή πίεση συνιστώνται μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη μείωση αυτής. Αυτά περιλαμβάνουν:
  - την απώλεια σωματικού βάρους
  - τη μείωση κατανάλωσης του αλατιού <5 gr την ημέρα
  - την αυξημένη σωματική δραστηριότητα
  - τη διακοπή του αλκοόλ
  - την αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών
  - την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά
  - τη διακοπή του καπνίσματος(1)
- Σε ασθενείς ασυμπτωματικούς με υπέρταση αλλά χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και Σ.Δ θα πρέπει να γίνεται χρήση του Risk Score(2)
- Η φαρμακευτική θεραπεία συστήνεται σε ασθενείς με σταδίου ΙΙΙ υπέρταση αλλά και σε ασθενείς σταδίου Ι και ΙΙ με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Φαρμακευτική θεραπεία συστήνεται επίσης σε ασθενείς σταδίου Ι ή ΙΙ υπέρταση και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.(2)
- Σε ασθενείς επίσης σταδίου Ι και ΙΙ υπέρταση και χαμηλό προς μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο συστήνονται υγιεινοδιαιτητικά μέτρα ενώ εάν αυτά αποτύχουν προτείνεται έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής.(2)
- Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ) <140mmHg και Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ)<90mmHg συστήνεται σ'όλους τους υπέρτατικούς ασθενείς <60 ετών.(2)
- Σε ασθενείς >60 ετών με ΣΑΠ >160 mmHg συστήνεται μείωση της αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στα 150 mmHg και 140 mmHg(2)
- Σε ασθενείς >80 ετών με ΣΑΠ >160 mmHg συστήνεται μείωση της ΣΑΠ 150-140 mmHg εφόσον αυτοί είναι σε καλή φυσική και ψυχική κατάσταση.(2)

- Έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής με δύο φάρμακα θα πρέπει να συστήνεται σε ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση και με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.(15)

**Εικόνα 21.** Κατάταξη των σταδίων της υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, τη βλάβη οργάνων-στόχων και τις επιπλοκές.(2)

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, or disease	BP (mmHg) grading			
		High normal SBP 130-139 DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 DBP 90-99	Grade 2 SBP 160-179 DBP 100-109	Grade 3 SBP ≥180 or DBP ≥110
Stage 1 (uncomplicated)	No other risk factors	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
Stage 2 (asymptomatic disease)	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus without organ damage	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Stage 3 (established disease)	Established CVD, CKD grade ≥4, or diabetes mellitus with organ damage	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

**Figure 1** Classification of hypertension stages according to blood pressure levels, presence of cardiovascular risk factors, hypertension-mediated organ damage, or comorbidities. CV risk is illustrated for a middle-aged male. The CV risk does not necessarily correspond to the actual risk at different ages. The use of the SCORE system is recommended for formal estimation of CV risk for treatment decisions. BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; DBP = diastolic blood pressure; HMOD = hypertension-mediated organ damage; SBP = systolic blood pressure; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation.

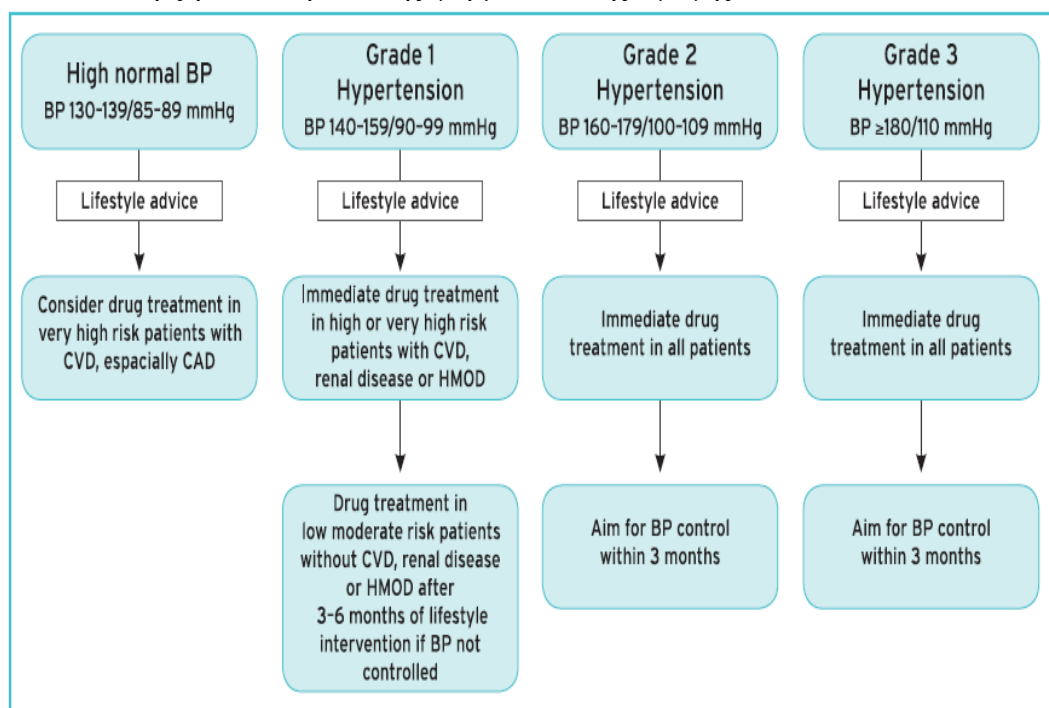
Πηγή: ESC/ESH, 2018

Ως αναφορά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής υπήρξαν πολλές μετά-αναλύσεις και μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCT's) οι οποίες παρείχαν στοιχεία για το όφελος των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε ενήλικες με μέτριο και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η μελέτη SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) παρείχε επιπρόσθετα στοιχεία ως προς τη χρήση των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς χωρίς αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή νόσο και με ΣΑΠ>130mmHg.Μια άλλη μελέτη η ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) δεν μείωσε το ρυθμό του σύνθετου αποτελέσματος των μη θανατηφόρων και θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβάντων με μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης <120 mmHg ενώ συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση και μείωση της σπειραματικής διήθησης.(1)

Στην μελέτη HOPE-3(Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) δεν υπήρξε βραχυχρόνιο όφελος σε ενήλικες με χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου(3,8 % ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά την διάρκεια των 5,6 ετών παρακολούθησης).Ωστόσο η ανάλυση των υποομάδων έδειξε όφελος σε εκείνους με μέση ΣΑΠ>140mmHg (κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου 6,5% κατά τη διάρκεια των 6,6 ετών παρακολούθησης)(1)



**Εικόνα 22.** Έναρξη ανυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής κατά ESC/ESH 2018 (2)



Πηγή: ESC/ESH ,2018

### 5.8 Ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας

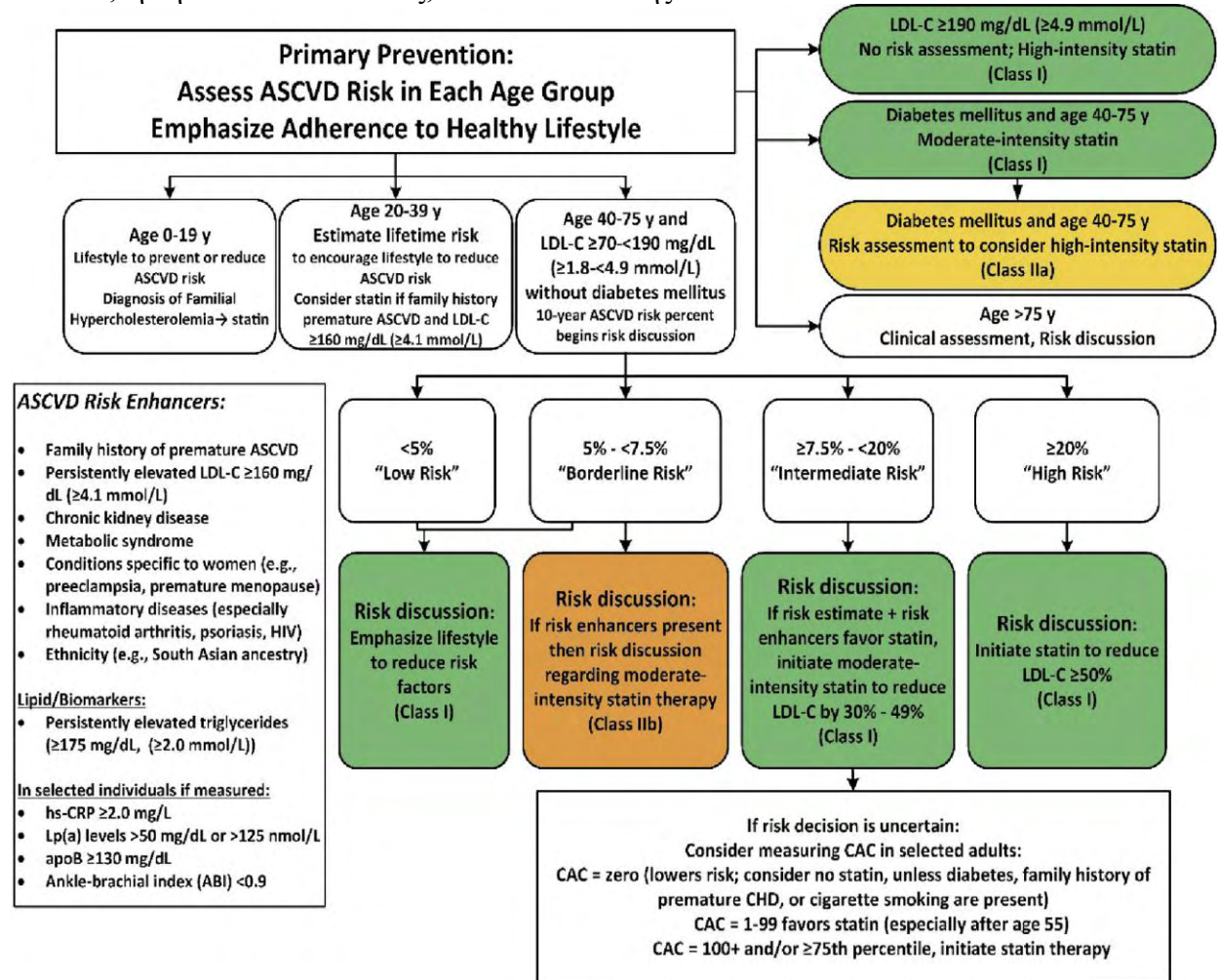
Ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας και ιδιαίτερα της υπερχοληστερολαιμίας στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου είναι κρίσιμος και τεκμηριώνεται πέραν κάθε αμφιβολίας από μελέτες παρατήρησης και παρέμβασης. Στο πλάσμα του αίματος τα λιπίδια όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια κυκλοφορούν ως λιποπρωτείνες σε συνδυασμό με διάφορες πρωτεΐνες (απολιποπρωτείνες). Ο κύριος μεταφορέας της χοληστερόλης στο πλάσμα είναι LDL-C η οποία αποδεδειγμένα έχει αθηρογόνο δράση ενώ αντίθετα η VLDL και τα χυλομικρά φαίνεται να μην έχουν αθηρογόνο δράση αλλά σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις μπορούν να προκαλέσουν παγκρεατίτιδα.(15)

Η χαμηλή HDL-C σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά παρεμβάσεις για να αυξήσουν την HDL-C δεν σχετίζονται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.(15). Η LDL-C συνίσταται ως κύρια μέθοδος ανάλυσης των λιπιδίων για τη διάγνωση, τον έλεγχο, και τη διαχείριση της νόσου. Η ολική χοληστερόλη TC χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω του εργαλείου του SCORE το οποίο καθοδηγεί και την έκταση της παρέμβασης. Η non-HDL-C και η απολιποπρωτεΐνη Β συστήνεται για την εκτίμηση του κινδύνου σε ασθενείς με υψηλά τριγλυκερίδια, Σ.Δ, παχυσαρκία ή μεταβολικό σύνδρομο.(37)

Η πρωτογενής πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου δίνει έμφαση στους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι ξεκινούν από πολύ μικρή ηλικία. Η κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας οι οποίες δημοσιεύθηκαν το 2019 ασχολούνται με σημαντικά ζητήματα που σχετίζονται με την διαχείριση της

δυσλιπιδαιμίας στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν ότι για νέους ενήλικες 20 έως 39 ετών πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στην προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής. Μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με μετρίως υψηλή LDL-C >160mg/dl ή σε ασθενείς με πολύ υψηλή LDL-C >190mg/dl ενδείκνυται η φαρμακευτική αγωγή. Σε ενήλικες 40-75 ετών όσο υψηλότερος είναι ο εκτιμώμενος κίνδυνος τόσο πιο πιθανό είναι να ωφεληθεί από τη θεραπεία με στατίνες. Για ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών η αξιολόγηση της κατάστασης του κινδύνου είναι απαραίτητη για να αποφασιστεί εάν θα συνεχιστεί ή θα ξεκινήσει θεραπεία με στατίνες.(1)

**Εικόνα 23.** Στρατηγικές παρέμβασης σε συνάρτηση με τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, την ηλικία του ασθενούς, και τα επίπεδα της LDL-C κατά AHA/ACC 2019



Πηγή: ACC/AHA, 2019

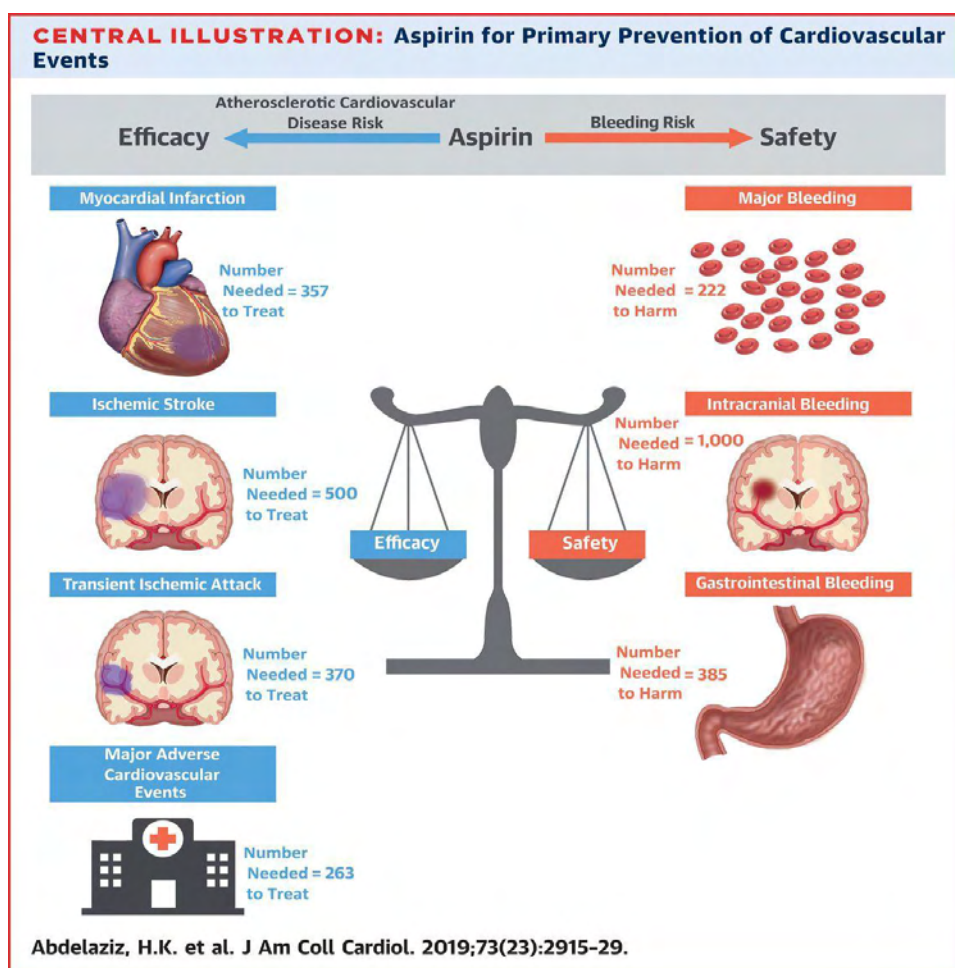
Μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη σε ένα φυλετικά διαφορετικό πληθυσμό επιβεβαίωσε το όφελος της θεραπείας με στατίνη μέτριας έντασης σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν υψηλή δόση στατίνης (ροσουβαστατίνη) έδειξε μεγαλύτερη μείωση της LDL-C αλλά και μείωση ως αναφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μια άλλη συστηματική ανασκόπηση στην θεραπεία με στατίνες στην πρωτογενή πρόληψη η USPSTF έδειξε μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και συμβάντων ιδιαίτερα σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυτή η ανασκόπηση υπογράμμισε την ανάγκη για επιθετική και ασφαλή εξάλειψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και την ανάγκη για

συστηματική παρακολούθηση των επιπέδων της LDL-C ώστε να αποφασιστεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.(1)

### 5.9 Η χρήση της ασπιρίνης

Για δεκαετίες η ασπιρίνη έχει χορηγηθεί ευρέως για την πρόληψη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD). Αναστέλλοντας ανεπανόρθωτα την λειτουργία των αιμοπεταλίων, η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο αθηροθρόμβωσης αλλά αυξάνει και τον κίνδυνο για αιμορραγίες ιδιαίτερα από το ΓΕΣ. Η ασπιρίνη είναι καθιερωμένη στην δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και συνίσταται ευρέως, ωστόσο στην πρωτογενή πρόληψη η χρήση της είναι αμφιλεγόμενη. Είναι πολύ δύσκολο για τους κλινικούς γιατρούς και ασθενείς να εξισορροπήσουν τα οφέλη και την ζημία από την προφυλακτική χρήση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη. (1)

**Εικόνα 24.**Οφελος και ζημία από τη χρήση της ασπιρίνης



Πηγή: Abdelaziz, H.K. et al J Am Coll Cardiol, 2019

Συστάσεις της AHA/ACC 2019 για την χρήση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη περιλαμβάνουν : (1)

- Χαμηλή δόση ασπιρίνης 75-100 ημερησίως συστήνεται για την πρωτογενή πρόληψη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου σε ενήλικες 40-70 ετών οι οποίοι είναι σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. (1)

- Χαμηλή δόση ασπιρίνης 75-100 ημερησίως δεν πρέπει να συστήνεται ως ρουτίνα για την πρωτογενή πρόληψη σε ενήλικες >70 ετών.
- Χαμηλή δόση ασπιρίνης 75-100 ημερησίως δεν θα πρέπει να συστήνεται για πρωτογενή πρόληψη ASCVD για ενήλικες κάθε ηλικίας οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.(1)

Συστάσεις Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας 2016 για την ασπιρίνη περιλαμβάνουν:

- Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία δεν συστήνεται σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο λόγω αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας(15)
- Η ασπιρίνη συστήνεται μόνο σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο(15)

Συστάσεις Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας 2018 για την ασπιρίνη περιλαμβάνουν:

- Η ασπιρίνη συστήνεται σε ασθενείς με διαβήτη ηλικίας >50 ετών με έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου και χωρίς αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Όσον αφορά την συμβολή της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη πραγματοποιήθηκαν κατά καιρούς μεγάλες τυχαιοποιημένες έρευνες οι οποίες είχαν εστιάσει στα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας. Συγκεκριμένα ,η Αμερικάνικη Καρδιολογική Επιθεώρηση ανέλυσε τα στοιχεία από εννέα μελέτες οι οποίες είχαν ως αντικείμενο την εξέταση του ρόλου της ασπιρίνης στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Σε αυτές τις μελέτες πήραν μέρος περίπου 100.000 άνδρες και γυναίκες ηλικίας πάνω από 45 έτη .Το δείγμα περιλάμβανε υγιείς και κάποιους άλλους οι οποίοι ήταν διαβητικοί αλλά χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο. Η έρευνα ανέδειξε μείωση κατά 19% στην εκδήλωση εμφραγμάτων σε άτομα τα οποία έλαβαν ασπιρίνη έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.(49)

Μια άλλη μετά-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών τις Physician's Health Study,British Doctor's Study,Thrombosis Prevention Trial, HOT study εξέτασε τα οφέλη και τη ζημία η οποία μπορεί να προκύψει από τη θεραπεία με ασπιρίνη και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ασπιρίνη είναι δυνατόν να μειώσει κατά 15% όλα τα καρδιαγγειακά συμβάντα και κατά 30% το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι αιμορραγίες αυξήθηκαν κατά 70% με την ασπιρίνη. Έτσι διαπιστώθηκε ότι η ζημία που μπορεί να προκαλέσει η ασπιρίνη είναι απίθανο να ξεπεράσει τα οφέλη. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με ασπιρίνη για την πρωτογενή πρόληψη είναι ασφαλής και αξίζει τον κόπο όταν ο κίνδυνος για στεφανιαίο συμβάν είναι >1,5% το χρόνο.( 50)

Σε μια άλλη ανανεωμένη μετά-ανάλυση η οποία περιλάμβανε τις 4 παραπάνω τυχαιοποιημένες μελέτες συν την Primary Prevention Project φάνηκε μια πτώση κατά 32% στον κίνδυνο εμφάνισης του πρώτου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μια μείωση 15% στον κίνδυνο για σημαντικά αγγειακά συμβάντα. Δεν υπήρχε σημαντική μείωση στον κίνδυνο για αγγειακό θάνατο ή για μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ενώ ο κίνδυνος για εγκεφαλική αιμορραγία δεν ήταν στατιστικά σημαντικός.( 51)

Το 2006 μια μετά-ανάλυση 6 μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε σημαντική μείωση 17% στον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο (p=0,02) και στους άνδρες μια σημαντική μείωση 32% στον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου (p=0,001). Επομένως ,τα αποτελέσματα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ασπιρίνη μειώνει σημαντικά τα συνολικά αγγειακά συμβάντα. (55)



Μια μετά-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών το 2011 έδειξε ότι η ασπιρίνη μειώνει τα μη θανατηφόρα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα καρδιαγγειακά συμβάντα άλλα δεν φαίνεται να μειώνει σημαντικά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τη στεφανιαία νόσο, την καρδιαγγειακή θνητότητα καθώς επίσης και τη θνητότητα απ'όλες τις αιτίες.(35) Οι πιο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες από το 2008 έως και σήμερα περιγράφονται στο ειδικό μέρος της εργασίας .

## ΜΕΡΟΣ Β: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

#### 6.1 Εισαγωγή

Η θέση της ασπιρίνης στην δευτερογενή πρόληψη είναι ξεκάθαρη σε αντίθεση με τον ρόλο της στην πρωτογενή πρόληψη η οποία είναι υπό αμφισβήτηση.

#### 6.2 Σκοπός της εργασίας

Είναι η κριτική ανάλυση των μελετών που αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ασπιρίνης ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης στην στεφανιαία νόσο. Οι επιμέρους στόχοι της βιβλιογραφικής μελέτης περιλαμβάνουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης της ασπιρίνης στην μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων, της θνητότητας και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων καθώς και την ασφάλεια της χρήσης της ασπιρίνης σχετικά με την αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών π.χ ενδοκράνιας αιμορραγίας και της αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα.

#### 6.3 Μεθοδολογία

Για την ανάπτυξη αυτής της εργασίας έγινε κριτική ανασκόπηση της ερευνητικής βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση των στοιχείων πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων της Pubmed καθώς και του Medline ως αναφορά τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (RCT's) και τις μετά-αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που προέκυψαν από την αρχική αναζήτηση.

Για την επιλογή του υλικού λήφθηκαν υπόψιν τα παρακάτω κριτήρια εισόδου :

- Γλώσσα: Αγγλική ή Ελληνική
- Χρονολογία δημοσίευσης: 2008 έως 2019
- Δείγμα μελετών: συμπεριλαμβάνονται άνδρες και γυναίκες, ηλικίας άνω των 50 ετών, χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο οι οποίοι έλαβαν χαμηλή δόση ασπιρίνης 81-100mg ημερησίως ή placebo ή δεν έλαβαν καθόλου φάρμακο και έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κίνδυνου.
- Αναφέρονται σε πρωτογενή πρόληψη

Τα κριτήρια αποκλεισμού αφορούσαν σε:

- Χρονολογία δημοσίευσης πριν το 2000
- Γλώσσα: πέραν της Αγγλικής ή της Ελληνικής
- Δείγμα μελέτης : Άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών, άτομα που έχουν αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή νόσο δηλαδή έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή έχουν πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έχουν περάσει ένα παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έχουν περιφερική αγγειακή νόσο και λαμβάνουν ασπιρίνη > 100mg ημερησίως.
- Δεν αναφέρονται σε πρωτογενή πρόληψη

Κατά την ανασκόπηση με βάση τα κριτήρια εισόδου και εξόδου προέκυψαν 407 άρθρα από τα οποία απερρίφθησαν τα 341 από αναγνώριση τίτλου, στην συνέχεια ακολούθησε περαιτέρω διερεύνηση των περιλήψεων και ολόκληρων των άρθρων από όπου προέκυψαν 22 άρθρα του σκοπού της ανασκόπησης. Κατά τη μελέτη των άρθρων περιελήφθησαν 2 ακόμη μετά-αναλύσεις. Τελικά το σύνολο των άρθρων στην παρούσα εργασία ήταν 24 και το σύνολο των μελετών που

περιλαμβάνονται σ'αυτά τα άρθρα είναι 6. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται αναλυτικά όλες οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία:

ΜΕΛΕΤΗ	Σύνολο δείγματος	Πληθυσμός	Χώρα	Χρόνος follow-up	Δόση ασπιρίνης	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Ηλικία
<u>JAPD</u> 2008 (Japanese Primary Prevention of Atherosclerotic with Aspirin for Diabetes)	2539	Άνδρες και γυναίκες με Σ.Δ τύπου II	Ιαπωνία	4.4έτη	81 - 100mg/ ημέρα	Κάθε είδους αθηροσκληρωτικό επεισόδιο, Ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσος, ΑΕΕ, ΠΑΝ	>65
<u>AAA</u> 2010 (Aspirin for Asymptomatic Trial)	3350	Άνδρες και γυναίκες στο γενικό πληθυσμό με ABI<0,95	Μ.Βρετανία -Σκωτία	8.2 έτη	100mg/ ημέρα	Πρώτο θανατηφόρο ή μη καρδιαγγειακό επεισόδιο π.χ OEM, ΑΕΕ, επαναιμάτωση	50-75
<u>JPPP</u> 2014 (Japanese Primary Prevention Project)	14464	Άνδρες και γυναίκες με περισσότερες από 1 παράγοντες κινδύνου	Ιαπωνία	6.5έτη	100mg/ ημέρα	Θάνατος από καρδ/κα επεισόδια,μη θανατηφόρο ΑΕΕ,μη θανατηφόρο OEM,ΤΙΑ	60-85
<u>ASCEND</u> 2018 (A study of cardiovascular Events in Diabetes)	15480	Άνδρες και γυναίκες χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και με Σ.Δ	Μ.Βρετανία	7.4 έτη	100mg/ ημέρα	Σοβαρό αγγειακό επεισόδιο π.χ OEM-ΑΕΕ-ΤΙΑ	>50
<u>ARRIVE</u> (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events)	12000	Άνδρες και γυναίκες με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο	Μ.Βρετανία	5 έτη	100mg/ ημέρα	Θάνατοι από καρδιαγγειακά συμβάματα OEM ,ασταθή στηθάγχη, ΑΕΕ,ΤΙΑ	Άνδρες 65 ετών Γυναίκες 60 ετών
<u>ASPREE</u> (Aspirin in Reducing Events in Elderly)	19114	Άνδρες και γυναίκες χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο και με μεγάλη ηλικία	Αυστραλία-Η.Π.Α	4.7 έτη	100mg/ ημέρα	Επιβίωση χωρίς ύπαρξη αναπηρίας, άνοιας, μόνιμης σωματικής βλάβης - καρδιαγγειακά επεισόδια	>65

#### 6.4 Αποτελέσματα

Η ανάλυση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ( RCT's ) και των μετά-αναλύσεων ανέδειξε μείωση ως αναφορά τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια στους ασθενείς που έλαβαν χαμηλή δόση ασπιρίνης σε αντίθεση με εκείνους που έλαβαν placebo ή δεν έλαβαν καθόλου ασπιρίνη.

**Εικόνα 27.** Αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ
<u>JAPD</u> 2008 (Japanese Primary Prevention of Atherosclerotic with Aspirin for Diabetes)	Στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο το οποίο είναι κάθε είδους αθηροσκληρωτικό επεισόδιο δεν φάνηκε σημαντικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρούπ.(13.6% σε αυτούς που ελάμβαναν ασπιρίνη και 17% σε αυτούς που δεν έπαιρναν ασπιρίνη) (p=0.16) (16) Στο δευτερεύον καταληκτικό σημείο που ήταν οι θάνατοι όλων των αιτιών και οι μείζονες αιμορραγίες επίσης δε φάνηκε να υπάρχει σημαντικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρούπ.(p=0.67) (16)
<u>AAA</u> 2010 (Aspirin for Asymptomatic Trial)	Ως αναφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο το οποίο ήταν το πρώτο θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο ή ΑΕΕ ή επαναγγείωση δεν υπήρχε σημαντικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρούπ(p=0.31) ενώ ως προς τις μείζονες αιμορραγίες οι οποίες εξετάστηκαν φάνηκε αύξηση στο γκρούπ που έλαβε ασπιρίνη(2%) σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν(1.2%).(18)
<u>META-ANALΥΣΗ</u> ( <u>AAA-POPADAD-IPAD</u> ) 2011	Αυτή η μετά-ανάλυση οι οποία περιέλαβε 3 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε μια μείωση 14% στα συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη (p=0.001) και συγκεκριμένα μείωση 19% στα μη θανατηφόρα OEM ενώ αντιθέτως δεν υπήρξε μείωση στους θανάτους όλων των αιτιών και τα ΑΕΕ (p=0.115).(21)
<u>JPPP</u> 2014 (Japanese Primary Prevention Project)	Στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο που ήταν οι θάνατοι από τα καρδιαγγειακά επεισόδια π.χ OEM-AEE, τα μη θανατηφόρα OEM ή ΑΕΕ δεν υπήρξε σημαντικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρούπ.(2.77% aspirin group έναντι 2.96% no aspirin group)(p=0,54). Από την άλλη πλευρά η μελέτη ανέδειξε αύξηση του κινδύνου εξωκράνιας αιμορραγίας η οποία απαιτεί μετάγγιση ή νοσηλεία σε αυτούς που λάμβαναν ασπιρίνη(p=0.004)(19)

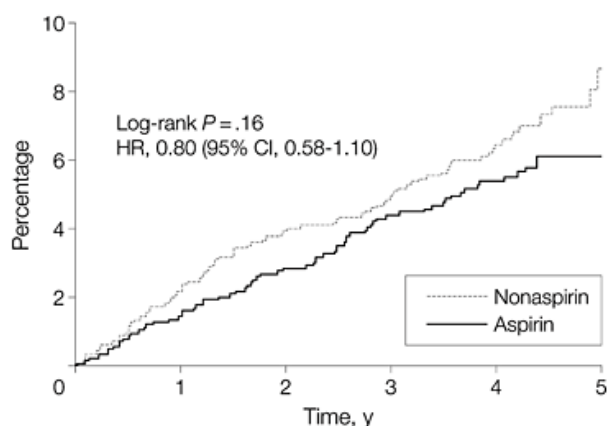
<p><u>ASCEND</u> 2018 (A study of cardiovascular Events in Diabetes)</p>	<p>Σ' αυτήν την μεγάλη μελέτη το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το πρώτο σοβαρό αγγειακό επεισόδιο από OEM-AEE-TIA όπου η χρήση της ασπιρίνης συνδέθηκε με μείωση 12% στα σοβαρά αγγειακά επεισόδια (p=0.01) ενώ αντίθετα η χρήση της ασπιρίνης αύξησε κατά 29% τις μειζόνες αιμορραγίες (p=0.003)(22)</p>
<p><u>ARRIVE</u> 2018 (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events)</p>	<p>Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν οι θάνατοι από καρδιαγγειακά επεισόδια ,OEM, AEE, TIA, ασταθή στηθάγχη. Δεν φάνηκε σημαντικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρούπ.(p=0.60), απ' την άλλη πλευρά οι αιμορραγίες από το ΓΕΣ σχεδόν διπλασιάστηκαν στο γκρούπ που έλαβε ασπιρίνη(p&lt;0.001) (24)</p>
<p><u>ASPREE</u> 2018 (Aspirin in Reducing Events in Elderly)</p>	<p>Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς την ύπαρξη αναπηρίας, άνοιας ή μόνιμης σωματικής βλάβης. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν τα καρδιαγγειακά συμβάντα οριζόμενα ως θανατηφόρα Σ.Ν, μη θανατηφόρο OEM ή AEE ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρκίνος ή μειζόνες αιμορραγίες. Στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο καθώς και στα καρδιαγγειακά συμβάντα δεν υπήρξε σημαντικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στα δύο γκρούπ.(p=0.79), εντυπωσιακή όμως ήταν η αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών. (p&lt;0.001)(26)</p>
<p><u>META-ANAYΣH</u> 2019 (13 RCT's)</p>	<p>Αυτή η μετά-ανάλυση περιέλαβε 13 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες με 164.225 ασθενείς. Τα αποτελέσματα ήταν εμφανή . Η λήψη ασπιρίνης μείωσε τα καρδιαγγειακά επεισόδια έως και 11% Αντίθετα ανέδειξε αύξηση του κινδύνου των μειζόνων αιμορραγιών όπως αιμορραγία από το ΓΕΣ , ενδοκράνια αιμορραγία ή αιμορραγία η οποία απαιτεί μετάγγιση ή νοσηλεία.(27)</p>

Πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα της JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes) το 2018 συμπεριέλαβε 2534 Ιάπωνες ,άνδρες και γυναίκες ηλικίας >65 ετών με Σ.Δ τύπου 2 χωρίς γνωστή αρτηριοσκληρωτική νόσο π.χ καρδιαγγειακή νόσο ,αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή περιφερική αρτηριακή νόσο. Από όλους τους ασθενείς ,1262 έλαβαν ασπιρίνη 81-100mg ημερησίως ενώ 1277 δεν έλαβαν τίποτα.(16)

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν κάθε αθηροσκληρωτικό συμβάν το οποίο περιλάμβανε ξαφνικό θάνατο καρδιακής ή εγκεφαλικής αιτιολογίας ,μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό και αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ,παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ,περιφερική αρτηριακή νόσο. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν οι θάνατοι από κάθε αιτία ,ενώ τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναλύθηκαν περιλάμβαναν την αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα καθώς και κάθε άλλη αιμορραγία εκτός από το αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.(16)

Λαμβάνοντας υπόψιν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν φάνηκε να σημειώνεται σημαντικά στατιστική διάφορα ανάμεσα στα δυο γκρουπ , ενώ το ποσοστό ήταν 13,6% σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη και 17% σε αυτούς που δεν έλαβαν ασπιρίνη. (p=0,16).(16,52,53)

**Εικόνα 25.** Αποτελέσματα της JPAD με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο.



No. at risk						
Nonaspirin	1277	1220	1165	1117	813	135
Aspirin	1262	1210	1159	1095	806	140

Πηγή: Hisao Ogawa et al ,JAMA 2008

Ως αναφορά τους θανάτους κάθε αιτιολογίας επίσης δεν σημειώθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά ( $p=0,67$ ), ενώ τα αγγειακά αιμορραγικά επεισόδια και οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σύστημα δεν διέφεραν στα δυο γκρουπ.(16,52,53)

**Εικόνα 26.** Αποτελέσματα της JPAD με βάση το δευτερεύον καταληκτικό σημείο.

	No.	
	Aspirin Group	Nonaspirin Group
Bleeding, gastrointestinal <sup>a</sup>		
Hemorrhagic gastric ulcer	5	3
Bleeding from esophageal varices	1	0
Bleeding from colon diverticula	2	0
Gastrointestinal bleeding due to cancer	2	0
Hemorrhoid bleeding	1	0
Gastrointestinal bleeding (cause unknown)	1	1
Bleeding, other		
Retinal bleeding	8	5
Bleeding after tooth extraction	1	0
Subcutaneous hemorrhage	3	1
Hematuria	2	1
Nose bleeding	6	1
Chronic subdural hematoma	2	0
Nonbleeding gastrointestinal event		
Nonhemorrhagic gastritis	3	0
Nonhemorrhagic gastric ulcer	17	3
Nonhemorrhagic duodenal ulcer	1	1
Only gastrointestinal symptom	26	0
Other		
Anemia	4	0
Asthma	1	0

<sup>a</sup>In the aspirin group, 4 cases of severe gastrointestinal bleeding required transfusion.

Πηγή: Hisao Ogawa et al ,JAMA 2008

Συνοψίζοντας η JPAD που συμπεριέλαβε ασθενείς με Σ.Δ τύπου 2 έδειξε ότι η χαμηλή δόση ασπιρίνης ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης δεν μειώνει τον κίνδυνο

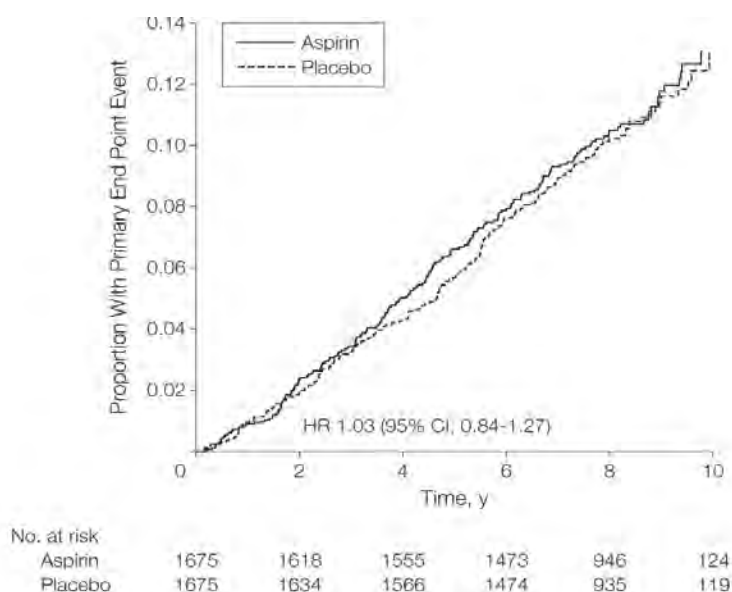
των καρδιαγγειακών συμβάντων αλλά ούτε αυξάνει την θνησιμότητα καθώς και τις αιμορραγίες.(16,52,53)

Η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis) το 2010 συμπεριέλαβε 3.350 ασθενείς ,άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών οι οποίοι δεν είχαν γνωστή καρδιαγγειακή νόσο αλλά ήταν ασθενείς υψηλού κινδύνου και είχαν σφυρο-βραχιόνιο δείκτη (ABI)<0,95.Στους μισούς ασθενείς δόθηκε ασπιρίνη 100mg ημερησίως (n=1675) και στους άλλους μισούς(n=1675) δόθηκε placebo.(18,54,55)

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ένα αρχικό θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο ή ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επαναγγείωση, ενώ το δευτερεύον καταληκτικό σημείο που ορίστηκε ήταν όλα τα αρχικά αγγειακά συμβάντα (στηθάγχη ή διαλείπουσα χωλότητα) και θνησιμότητα όλων των αιτιών.(18)

Ως αναφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο η κλινική αυτή μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρξε σημαντικά στατιστική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν 100mg ασπιρίνη (ποσοστό 13,7%) και στους ασθενείς που πήραν placebo (ποσοστό13,3%) (p=0,31) .(18,54,55)

**Εικόνα 27.** Αποτελέσματα της AAA με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο



Πηγή: Fowkes R Gerald et al ,JAMA ,2010

Ως αναφορά τα αρχικά αγγειακά συμβάντα η μελέτη δεν έδειξε σημαντικά στατιστική διαφορά, 22,8% σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη και 22,9% σε αυτούς που έλαβαν placebo ,ενώ η θνητότητα όλων των αιτιών παρέμεινε σχεδόν ίδια 12,8% σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη και 13,5% σε αυτούς που έλαβαν placebo. Αντίθετα αυτοί που έλαβαν ασπιρίνη εμφάνισαν μείζονες αιμορραγίες 2% σε σχέση με αυτούς που πήραν placebo όπου το ποσοστό ήταν 1,2%..(18,54,55)

Συνοψίζοντας αυτή η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (AAA) είναι η πρώτη που κάνει λόγο για την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στη μείωση των καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών συμβάντων σε άτομα του γενικού πληθυσμού τα οποία ήταν απαλλαγμένα από γνωστή καρδιαγγειακή νόσο αλλά είχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως αυτός προσδιορίστηκε με το σφυρο-βραχιόνιο δείκτη (ABI) .(18,54,55)Δεν παρατηρήθηκε μείωση στα κύρια αγγειακά συμβάντα ή



αγγειακά επεισόδια που συμπεριλαμβάνονται στο δευτερεύον καταληκτικό σημείο (στηθάγχη ή διαλείπουσα χωλότητα ή παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Αντίθετα παρατηρήθηκε αύξηση των μειζόνων αιμορραγιών σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη.(18,54,55)

**Εικόνα 28.** Αποτελέσματα της AAA με βάση το δευτερεύον καταληκτικό σημείο

**Table 4.** Adverse Events in Participants Randomized to Aspirin or Placebo

	No. (%) of Participants With Adverse Event, 95% [CI] <sup>a</sup>		Total Adverse Events, <sup>b</sup> No.	
	Aspirin Group (n = 1675)	Placebo Group (n = 1675)	Aspirin Group (n = 65)	Placebo Group (n = 59)
Major hemorrhage	34 (2.0) [1.5-2.8]	20 (1.2) [0.8-1.8]	39	32
Hemorrhagic stroke, No. <sup>c</sup>				
Fatal	3	3	3	4
Nonfatal	2	1	2	1
Subarachnoid/subdural, No. <sup>c</sup>				
Fatal	3	0	3	0
Nonfatal	3	3	3	4
Gastrointestinal, No. <sup>d</sup>	9	8	13	14
Other, No. <sup>d</sup>	14	5	15	9
Gastrointestinal ulcer	14 (0.8) [0.5-1.4]	8 (0.5) [0.2-0.9]	15	11
Retinal hemorrhage	1 (0.1) [0.0-0.3]	4 (0.2) [0.1-0.6]	1	5
Severe anemia	6 (0.4) [0.2-0.8]	10 (0.6) [0.3-1.1]	10	11

<sup>a</sup>Initial primary, secondary, or adverse event.

<sup>b</sup>Includes all adverse events except repeat of same event in any given participant.

<sup>c</sup>Diagnosis based on brain scan.

<sup>d</sup>Required admission to hospital to control bleeding. Admission only to investigate bleeding was not included as major hemorrhage.

Πηγή: Fowkes R Gerald et al ,JAMA ,2010

Μια μετά-ανάλυση η οποία δημοσιεύθηκε το 2011 περιέλαβε τρεις μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες την AAA ,την POPADAD και την JPAD , έδειξε μια μείωση 14% στα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάντα σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη (p=0,001) και συγκεκριμένα μείωση 19% στα μη θανατηφόρα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου, ενώ δεν φάνηκε μείωση στην ολική θνητότητα και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (p=0,115).(21)

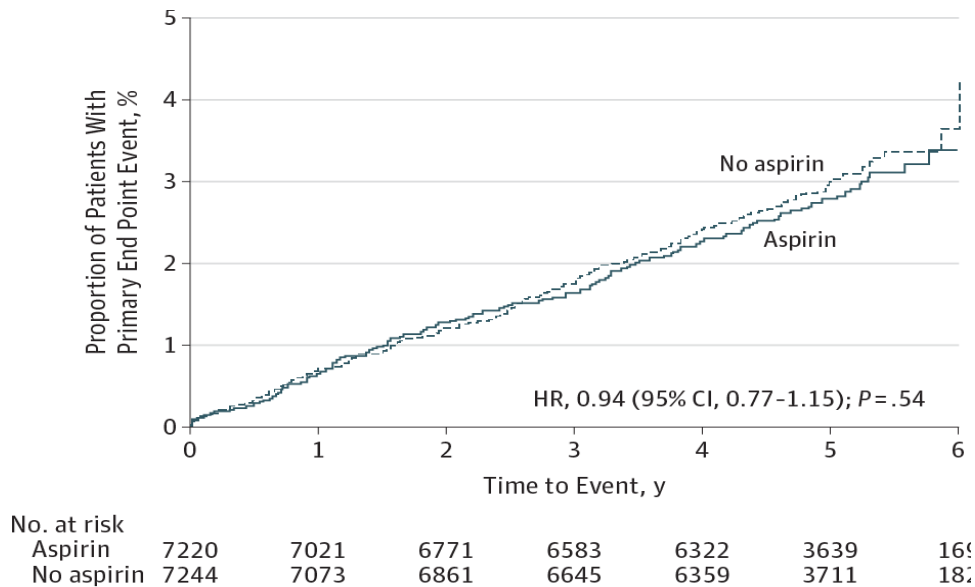
Η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη JPPP(Japanese Primary Prevention Project) η οποία ανακοινώθηκε το 2014 περιέλαβε 14.656 Ιάπωνες ασθενείς ,ηλικίας 60-85 ετών με πάνω από έναν παράγοντα κινδύνου όπως υπέρταση ,δυσλιπιδαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Περίπου οι μισοί ασθενείς (n=7.2200 έλαβαν ασπιρίνη 100mg ημερησίως και οι υπόλοιποι (n=7.244) δεν έλαβαν ασπιρίνη.(19)

Σ'αυτήν την πολυκεντρική μελέτη το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν οι θάνατοι από καρδιαγγειακά επεισόδια όπως π.χ OEM, AEE,τα μη θανατηφόρα AEE(ισχαιμικά ή αιμορραγικά) και τα μη θανατηφόρα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντικά στατιστική διάφορα ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ανάμεσα στα δυο γκρουπ. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη το ποσοστό ήταν 2,77% ενώ σε αυτούς που δεν έλαβαν ήταν 2,96% (p=0,54). (19)

Ως αναφορά τα μη θανατηφόρα O.E.M η ασπιρίνη φαίνεται ότι τα μειώνει σε ποσοστό 0,38% σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη και 0,58% σ'αυτούς που δεν έλαβαν τίποτα(p=0,02).Αντίθετα φάνηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου εξωκράνιας

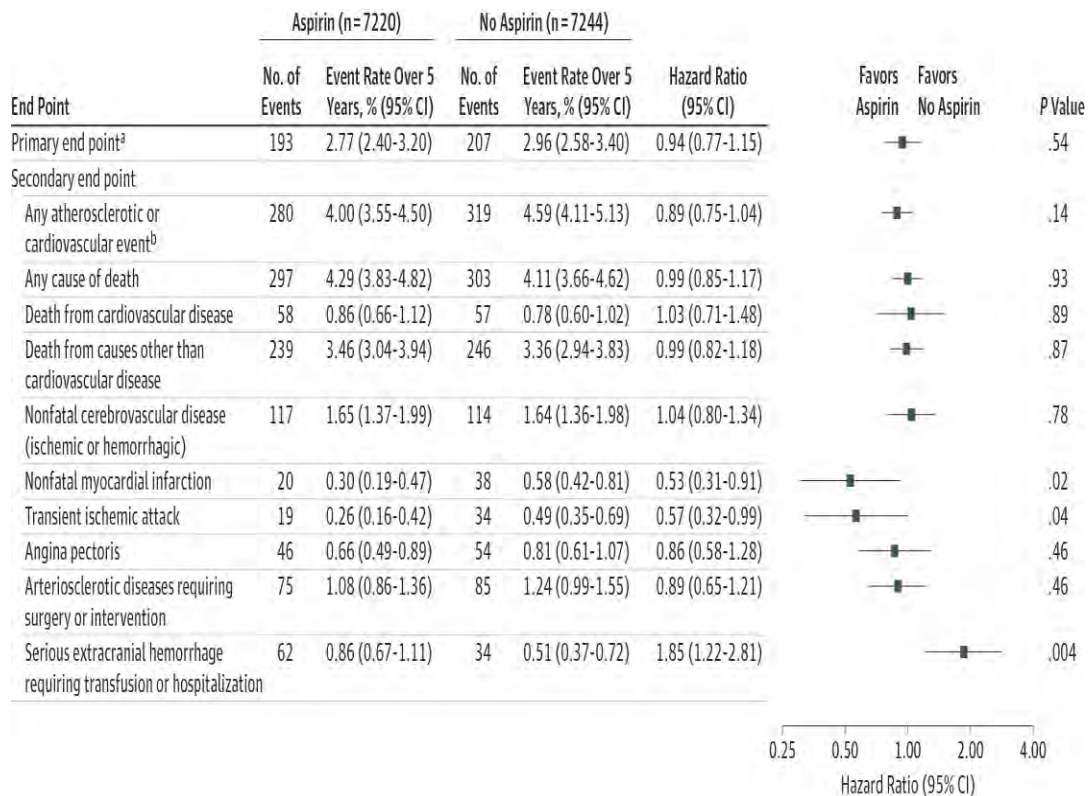
αιμορραγίας η οποία απαιτεί μετάγγιση ή νοσηλεία 0.86% σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη και 0,51% σ' αυτούς που δεν έλαβαν τίποτα (p=0,004).(19)

**Εικόνα 29.Αποτελέσματα** της JPPP ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο



Πηγή: Yasuo Ikeda et al, JAMA 2014

**Εικόνα 30.Αποτελέσματα** της JPPP ως προς το δευτερεύον καταληκτικό σημείο



Πηγή: Yasuo Ikeda et al, JAMA 2014

Το αποτέλεσμα αυτής της κλινικής μελέτης έδειξε ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης 100mg ημερησίως δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο

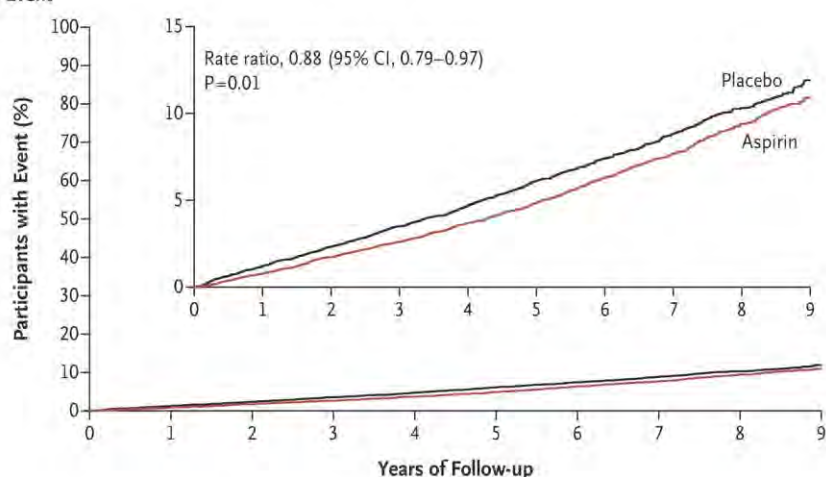
καρδιαγγειακών θανάτων, μη θανατηφόρων ΑΕΕ και μη θανατηφόρων OEM στους Ιάπωνες, 60 ετών και άνω με αθηροσκληρωτικούς παράγοντες κινδύνου, αντίθετα αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο εξωκράνιας αιμορραγίας.(19)

Μια άλλη μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που ανακοινώθηκε το 2018, την ASCEND συμπεριέλαβε 15.480 άνδρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών (μέση ηλικία 63 έτη) χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο αλλά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.Σ'αυτήν την μελέτη οι μισοί έλαβαν 100mg ημερησίως ασπιρίνη (n=7740) και οι άλλοι μισοί έλαβαν placebo (n=7740). Και σ'αυτήν την μελέτη το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το πρώτο σοβαρό αγγειακό επεισόδιο όπου περιλαμβάνονταν OEM, ΑΕΕ, ΤΙΑ ή θάνατο από κάθε αγγειακή αιτία εκτός από διεγνωσμένη ενδοκράνια αιμορραγία. Επίσης αναλύθηκε και η ασφάλεια της χρήσης της ασπιρίνης ως προς τις μείζονες αιμορραγίες που πιθανόν να προκαλέσει συμπεριληφθέντος της ενδοκράνιας αιμορραγίας, της αιμορραγίας από το ΓΕΣ ή άλλη σοβαρή αιμορραγία, ενώ το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο καρκίνος του ΓΕΣ.(22,57)

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας ήταν εντυπωσιακά καθώς φάνηκε σημαντικά στατιστική διαφορά στα σοβαρά αγγειακά επεισόδια σ'αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη όπου είχαμε μείωση 8,5%, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν placebo 9,6% (p=0,01). .(22,57)

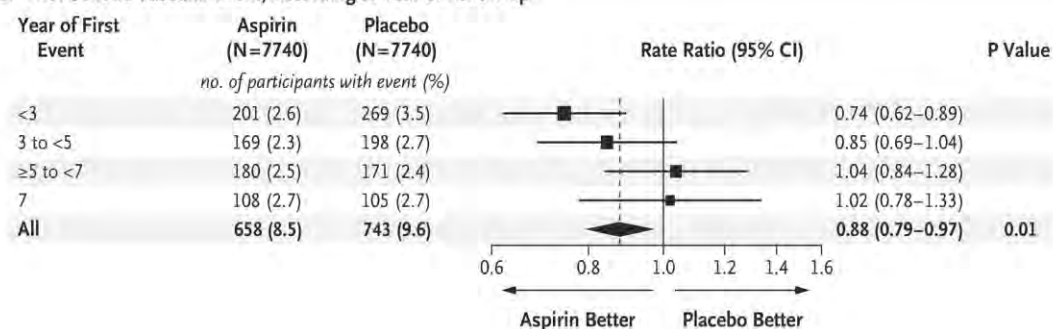
### Εικόνα 31.Αποτελέσματα της ASCEND ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

#### A First Serious Vascular Event



No. at Risk										
Placebo	7740	7618	7486	7342	7188	7001	5771	3890	2200	1430
Aspirin	7740	7655	7536	7404	7252	7096	5825	3966	2222	1428
Cumulative benefit per 1000 participants in aspirin group		4±2	6±2	9±3	10±3	13±4	11±4	12±5	9±6	10±7

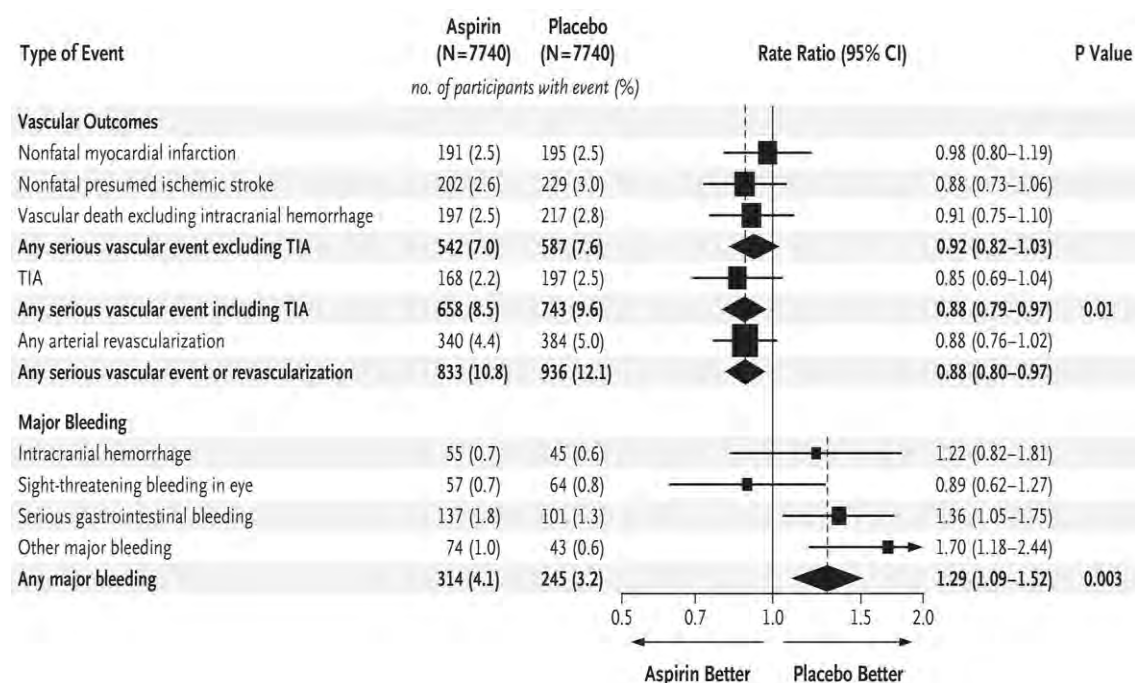
#### B First Serious Vascular Event, According to Year of Follow-up



Πηγή: The ASCEND Study Collaborative group. N Engl J Med 2018

Αντίθετα οι αιμορραγίες αυξήθηκαν στο γκρουπ που έλαβε ασπιρίνη 4,1% ενώ στο γκρουπ που έλαβε placebo 3,2% (p=0,003), αντιθέτως δεν υπήρξε καμιά σημαντικά στατιστική διαφορά ως προς τα συμβάντα με καρκίνο του ΓΕΣ. (22,57)

**Εικόνα 32.** Αποτελέσματα της ASCEND ως προς το δευτερεύον καταληκτικό σημείο



Πηγή: The ASCEND Study Collaborative group. N Engl J Med 2018

Συμπερασματικά, η χρήση της ασπιρίνης φαίνεται ότι προστατεύει από σοβαρά αγγειακά επεισόδια σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αλλά αυξάνει τον αριθμό των μειζόνων αιμορραγιών. (22,57)

Το ίδιο έτος (2018) ανακοινώθηκε μια επίσης πολύ μεγάλη κλινική μελέτη η ARRIVE η οποία συμπεριέλαβε 12.000 άνδρες ηλικίας 55 ετών και γυναίκες ηλικίας 60 ετών οι οποίοι δεν είχαν γνωστή καρδιαγγειακή νόσο αλλά είχαν 2-4 παράγοντες κινδύνου. Από αυτούς n= 6.270 έλαβαν ασπιρίνη 100mg ημερησίως και n=6.276 έλαβαν placebo.(24,58)

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν οι θάνατοι από καρδιαγγειακά επεισόδια όπως OEM ,ασταθή στηθάγχη, ΑΕΕ ή ΤΙΑ .Σ' αυτήν την κλινική μελέτη δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διάφορα ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ανάμεσα στα δυο γκρουπ, 4,29% σ' αυτούς που πήραν ασπιρίνη και 4,48% σ' αυτούς που πήραν placebo (p=0,604)47. Αντιθέτως η ημερήσια χρήση της ασπιρίνης σχετίστηκε με περισσότερες αιμορραγίες απ το ΓΕΣ (p=0,0007) ,σημαντικά στατιστική διάφορα, ενώ τα αιμορραγικά ΑΕΕ ήταν σπάνια και στα δυο γκρουπ. (24,58)

Το ποσοστό των εκδηλώσεων σ' αυτήν την μελέτη ήταν πολύ χαμηλότερο από το αναμενόμενο καθιστώντας την μελέτη πιο αντιπροσωπευτική ενός πληθυσμού χαμηλού κινδύνου. Τα ευρήματα σχετικά με την επίδραση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν στις προηγούμενες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης χαμηλού κινδύνου. Η μελέτη επιβεβαίωσε ότι η απόφαση για την λήψη της ασπιρίνης θα πρέπει να λαμβάνεται μεταξύ του ασθενούς

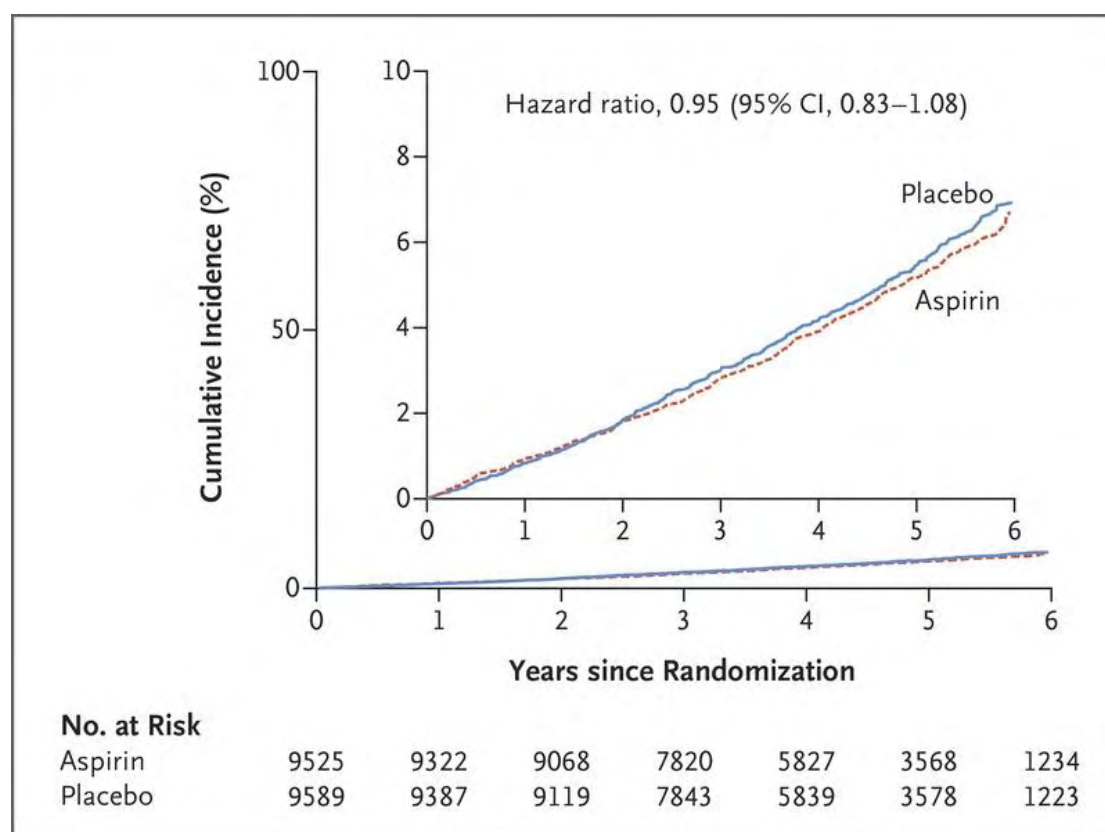
και του γιατρού λαμβάνοντας υπόψιν το προφίλ του κινδύνου του ασθενούς οπότε θα πρέπει να είναι μια εξατομικευμένη απόφαση. .(24,58)

Η πιο πρόσφατη κλινική μελέτη ,η ASPREE η οποία ανακοινώθηκε το 2018 περιέλαβε 19.114 ασθενείς με μέση ηλικία τα 74 έτη οι οποίοι δεν είχαν γνωστή καρδιαγγειακή νόσο , άνοια ή αναπηρία. Οι μισοί συμμετέχοντες (n=9525) έλαβαν ασπιρίνη 100mg ημερησίως και οι υπόλοιποι μισοί (n=9525) έλαβαν placebo.(26,59,60,61)

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς την ύπαρξη αναπηρίας που περιλάμβανε θάνατο από οποιαδήποτε αιτία ,την άνοια και την μόνιμη σωματική βλάβη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την καρδιαγγειακή νόσο οριζόμενη ως θανατηφόρο στεφανιαία νόσος, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ,μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια , καρκίνος και μείζονες αιμορραγίες.(26)

Ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν υπήρξε σημαντικά στατιστική διαφορά (p=0,79) ανάμεσα στα δυο γκρουπ συγκεκριμένα το ποσοστό ήταν 21,5% σε αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη και 21,2% σε αυτούς που έλαβαν placebo. Επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντικά στατιστική διαφορά ως προς τα καρδιαγγειακά επεισόδια.(26)

**Εικόνα 33.Αποτελέσματα** της ASPREE ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

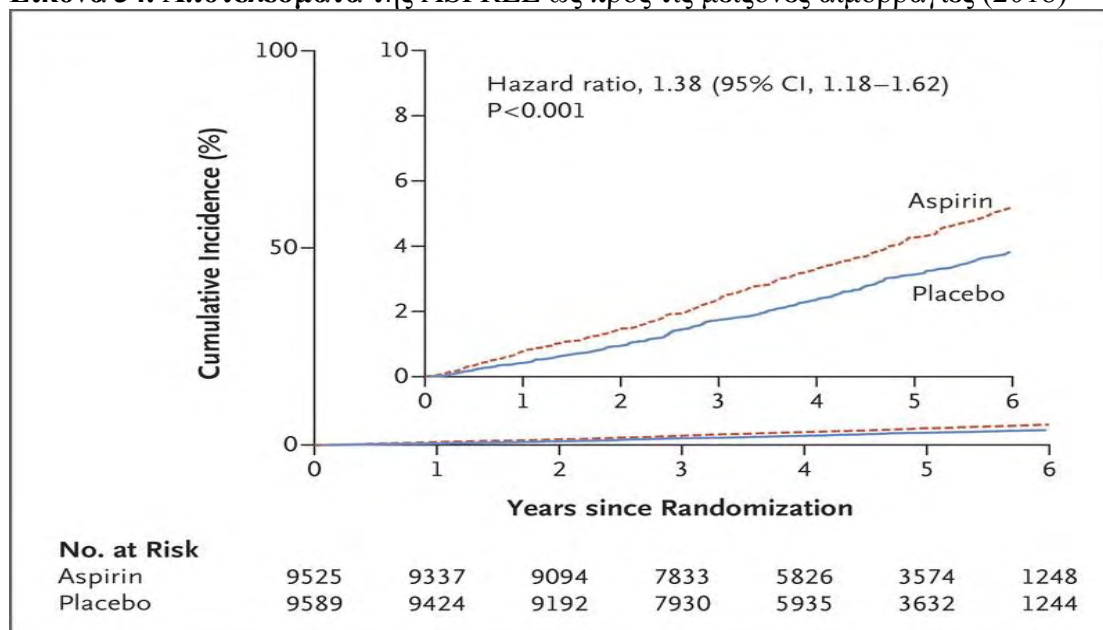


Πηγή: Mc Neil J John et al, N Engl J Med (2018)

Εκείνο όμως το οποίο ήταν εντυπωσιακό ήταν οι μείζονες αιμορραγίες όπου το ποσοστό ανήλθε σε 3,8% στο γκρουπ που πήρε ασπιρίνη και 2,8% στο γκρουπ που έλαβε placebo (p<0,001). .(26,59,60,61)



**Εικόνα 34. Αποτελέσματα της ASPREE ως προς τις μείζονες αιμορραγίες (2018)**

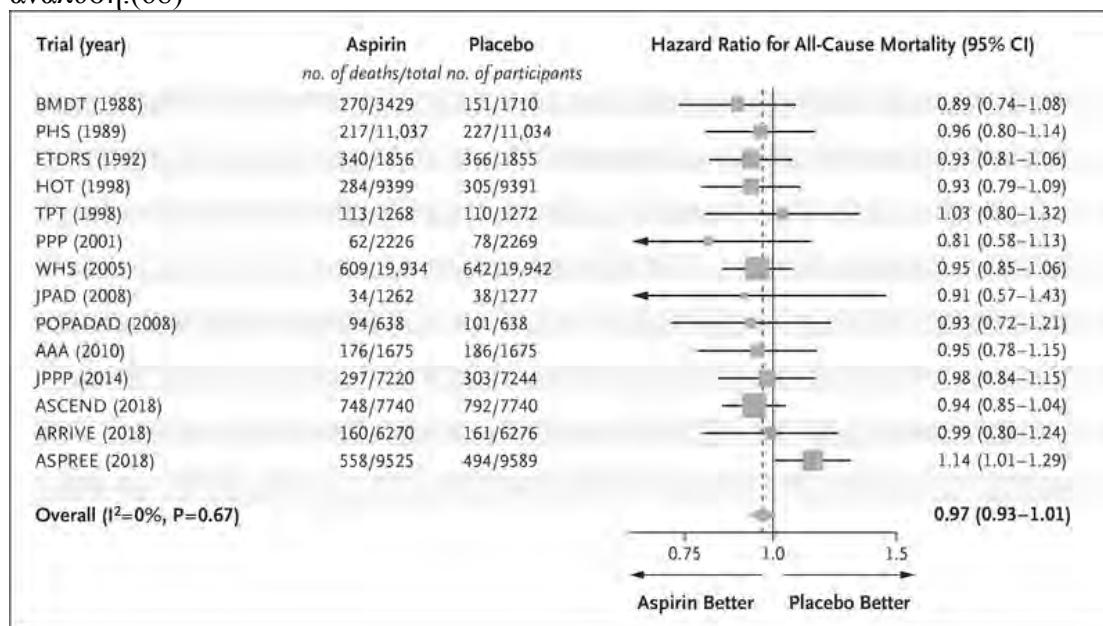


Πηγή: Mc Neil J John et al, N Engl J Med (2018)

Συμπερασματικά η χορήγηση καθημερινής χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε υγιείς ηλικιωμένους δεν παρατείνει την επιβίωση και δεν συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σύγκριση με το γκρουπ που λάμβανε placebo, αντιθέτως οδήγησε σε υψηλότερα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες καθώς και θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο. (26,59,60,61)

Η τελευταία μετά-ανάλυση ως προς τη χορήγηση της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου ήρθε το 2019 και συμπεριέλαβε 13 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με 164.225 ασθενείς. Αυτή η μετά-ανάλυση εκτίμησε τη σχέση της ασπιρίνης με τα καρδιαγγειακά συμβάντα και τις μείζονες αιμορραγίες σε ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο. (27,)

**Εικόνα 35.** Όλες οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην τελευταία μετά-ανάλυση. (68)

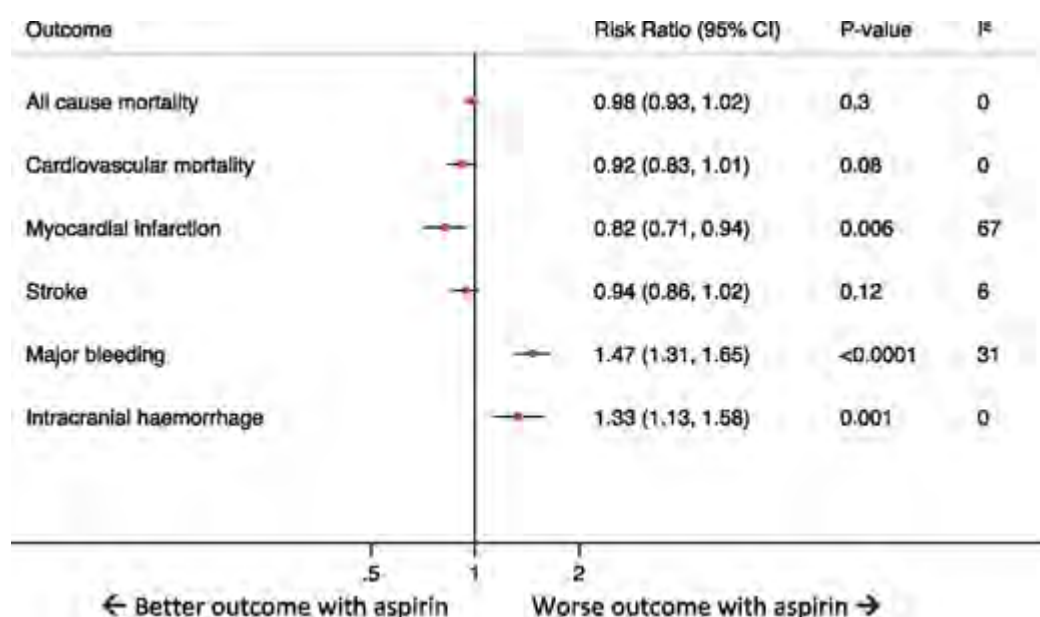


Πηγή: Zheng L Sean et al, JAMA(2019) (68)



Η μετά-ανάλυση αυτή έδειξε ότι η λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων τα οποία ορίζονται ως καρδιαγγειακός θάνατος ,μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Συγκεκριμένα, το ποσοστό σ'αυτούς που λάμβαναν ασπιρίνη ήταν 60,2% ενώ σ'αυτούς που δεν λάμβαναν τίποτα ήταν 65,2%. Από την αντίθετη πλευρά η μετά-ανάλυση ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο μείζονων αιμορραγιών σ'αυτούς που έλαβαν ασπιρίνη 23,1% έναντι 16,4% σ'αυτούς που δεν πήραν τίποτα.(68)

**Εικόνα 36.** Αποτελέσματα μετά-ανάλυσης (2019) ως προς το πρωτεύον και δευτερεύον καταληκτικό σημείο.



Πηγή: Zheng L Sean et al, JAMA(2019) ,(27)

## 6.5 Συζήτηση

Ο ρόλος της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου είναι αμφισβητούμενος και εξελίσσεται συνεχώς .Από το 2008 έως και το 2018 , δέκα ολόκληρα χρόνια η λήψη χαμηλής δόσης της ασπιρίνης θεωρούνταν ως ακρογωνιαίος λίθος της πρωτογενούς πρόληξης σε άτομα χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο αλλά με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου και αυτό γιατί η ασπιρίνη επιβραδύνει τη διαδικασία της πήξης του αίματος περιορίζοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και συντελώντας έτσι στην πρόληψη σχηματισμού των θρόμβων. Το συμπέρασμα αυτό έγινε γνωστό μετά την ανακοίνωση 3 μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών ,της JPAD ,της AAA και της JPPP.

Από το 2018 όμως 3 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες η ASCEND, η ARRIVE και η ASPREE φαίνεται ότι αναθεώρησαν τη χρήση της ασπιρίνης στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληξης της στεφανιαίας νόσου καταδεικνύοντας μείωση ως προς τα καρδιαγγειακά επεισόδια συμπεριλαμβανομένου της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, των μη θανατηφόρων οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο, η χρήση της ασπιρίνης

συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (ενδοκράνιας αιμορραγίας και αιμορραγίας του ΓΕΣ).

Οι ειδικοί λαμβάνοντας σοβαρά υπόψιν τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών αναθεώρησαν τη στάση τους ως προς τη χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη. Πλέον η απόφαση για τη λήψη ασπιρίνης θα πρέπει να λαμβάνεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή και μόνο σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, σακχαρώδη διαβήτη συν έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου καθώς και χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο. Ο λόγος σύμφωνα με τον οποίο η ασπιρίνη φαίνεται ότι εκτοπίζεται είναι οι μείζονες αιμορραγίες που προκαλεί η χρήση της, οι οποίες είναι περισσότερες σε σχέση με τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Επομένως θα πρέπει να συνυπολογίζεται πάντοτε το όφελος και ο κίνδυνος που απορρέει από την απόφαση να χορηγήσουμε ασπιρίνη στην πρωτογενή πρόληψη.

Στην εργασία αυτή γίνεται εμφανής ο ρόλος της ασπιρίνης ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της στην πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, αυτό επιφορτίζει τους σύγχρονους ερευνητές με την υποχρέωση για μεγαλύτερη αναζήτηση και έρευνα, ενδελεχή ενασχόληση και επιμονή προκειμένου να τεκμηριωθεί πλήρως ο ρόλος της.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Derenbecker, Rombert et al.(2019)ACC/AHA «Guidelines on the primary prevention of cardiovascular disease.A report of the American College of Cardiology.Task Force on clinical practice guidelines»JACCA ,volume 74.
2. Bryan, Williams et al.(2018) ESC/ESH «Guidelines for the management of arterial hypertension»European Health Journal ,Volume 39,Pages3021-3104.
3. Wilson, WF Peter ,Douglas S Pamela.(2013) «Epidemiology of coronary heart disease»www.uptodate.com/contents/.
4. Knuuti, Juhani et al.(2019) «Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes»European Heart Journal,Volume 41,Issue 3,Pages 407-477.
5. Sanchis-Gomar, Fabian et al(2016) «Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome».Ann Trans Med Volume 4,Issue13,Pages 256.
6. Κουβάρη Ματίνα (2017) «Διατροφικές συνήθειες και καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:Επιδημιολογική μελέτη»,Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών:Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή
7. Boundi,F Brian et al.(2020) «Risk factors for coronary artery disease»The Heart .org ,Medscape.
8. Meschia,F James et al.(2014) Guidelines for the primary prevention of stroke:A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association AHA/ASA Volume 45,Issue 12 Pages 3754-832.
9. Boekholdt, S. M et al(2012) «Association of LDL cholesterol,non-HDLcholesterol and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins:a meta-analysis»JAMA, Volume307,Pages1302-9.
10. Mendis,S et al (2011)World Health Organisation,World Heart Federation and World Stroke Organisation. «Global Atlas on Cardiovascular disease prevention and control»,Geneva,World Health Organisation.
11. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (2019)« Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς» ΕΔΕ σελ.129..
12. De Schutter et al.(2014) « The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease- the obesity paradox» Prog Cardiovasc Dis,Volume 56,Pages 401-8.
13. Αλαβέρας Α,Γκουβέρη Ε,Παπάνας Ν. «Η αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας επί των καρδιαγγειακών συμβαμάτων» Ελληνική Εταιρεία Παχυσαρκίας.

14. Bernhard, Ephraim et al.(2018) « Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease» J Am Heart Assoc. Volume 7 ,Issue 4 :e007725.
15. Piepoli, F Massimo et al.(2016) «European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice» European Heart Journal, volume 37, Issue 29, Pages 2315-2381.
16. Hisao, Ogawa et al.(2008) «Low dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial» JAMA, volume 300 ,Issue 18, pages 2134-41.
17. Hong, N Kimberly et al.(2017) «How low to go with glucose ,cholesterol and blood pressure in primary prevention of cardiovascular disease» JACC ,Volume 70, Issue 17, Pages 2171-2185.
18. Fowkes, R Gerald et al. (2010) «Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle-brachial index: A randomized controlled trial». JAMA , Volume 303, Issue 9, Pages 841-48.
19. Yasuo, Ikeda et al.(2014) «Low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: A randomized clinical trial, JAMA , Volume 312, Issue 23, Pages 2510-20.
20. Arntz, HR et al.(2000) «Beneficial effects of pravastatin initiated immediately after a coronary event», Am J Cardiol, Volume 86 Pages 1293-1298.
21. Hughes ,Sue (2011) «aspirin in primary prevention: new meta-analysis» Medscape.
22. The ASCEND Study Collaborative group (2018). « Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus» N Engl J Med 2018, Volume 379 ,Pages 1529-1539.
23. Salas-Salvado, J et al(2008) «Effects of Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial, Arch Intern Med , Volume 168, Pages 2449-2458.
24. Stiles, Steve (2018) «Daily aspirin fails to lower CV risk in long term primary prevention ARRIVE TRIAL» Medscape.
25. Yang, H Eric(2018) «Cardiovascular Disease primary prevention /Lifestyle Guidelines» Medscape.
26. Mc Neil, J John et al (2018) «Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly» N Engl J Med , Volume 379, Pages 1509-1518.
27. Zheng, L Sean et al (2019) «Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: A systematic review and meta-analysis» JAMA . Volume 321, Issue 3, Pages 277-287.

28. Gong, J et al(2013) « A case control study of physical activity patterns and risk of non-fatal myocardial infarction.» BMC Public Health ,Volume 13,Issue 1,Pages 122.
29. Mozaffarian, D et al(2004) «Dietary fats, carbohydrate and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women» Am J Clin Nutr 2004 ,Volume 80,Issue 5,Pages 1175-84.
30. Smith, S et al(2006) «AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease» Volume 113,Pages 2363-2372.
31. Fiore, MC et al. (2008) « Treating tobacco use and dependence :2008 update» US Department of health and human services, Rockville MD.
32. Mahonen, M et al(2004) «Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA project population, Tob Control, Volume 13,Pages 244-250.
33. U.S. Department of health and human Services(2001) «Women and smoking.A report of the surgeon general Rockville MD.
34. Manson, M et al(1997) «A prospective study of passive smoking and coronary heart disease» Circulation ,Volume 95,Issue 10,Pages 2374-9.
35. Alfred, A et al(2011) «Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin» Am J Cardiol ,Volume 107,Pages 1796-1801.
36. Gaziano, JM et al(2018) «Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE):a randomized ,double-blind , placebo-controlled trial» Lancet ,Volume 392,Issue 10152,Pages 1036-1046.
37. Mach, Francois et al (2019) « ESC/EAS Guidelines for the the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk» European Heart Journal,Volume 41,Issue 1,Pages 111-188.
38. Ελίσάφ, Μ et al(2014) «Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για την διαγνώση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών» Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης , Volume 5 Issue 3, Pages 151-163.
39. Montalescot, G et al (2019) «A farewell to aspirin in primary prevention?» Nature Reviews Cardiology ,Volume 16,Pages 76-77.
40. Διαμαντής, Ευάγγελος (2013) «Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου , ο ρόλος των στατινών» Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών:Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση.
41. Παπαταξιάρχης, Ευάγγελος(2015) «Διατροφικές συνήθειες, υπέρταση ,καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο :Επιδημιολογική μελέτη GREECS.

42. Ahmed, N mahmoud et al (2019) «Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and sequential analysis of randomized control trials» *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 7, Pages 607-617.
43. Ponikowski, P et al (2016) «ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure» *Eur J Heart Fail*, Volume 18, Pages 891-975.
44. Pitsavos, C et al (2002) «The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000). *Coron Artery Dis*, Volume 13, Pages 295-300.
45. Iqbal, J et al (2008) «Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study.» *Circulation*, Volume 118, Pages 1929-37.
46. Rost, E et al (2014) «Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*, Volume 5, Pages 330S-6S.
47. Yusuf S, et al (2004) «INTERHEART Study Investigators: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries» *Lancet*, Volume 17, Issue 364, Pages 937-52.
48. Pitsavos C. et al (2003) «The adoption of Mediterranean diet Attenuates the Development of acute coronary syndromes in people with metabolic syndromes» *Nutr J*, Volume 2, Pages 1.
49. Pigmone, M et al (2006) «Aspirin, statins or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: A cost-utility analysis» *Ann Intern Med*, Volume 144, Pages 326-36.
50. Sannmuganathan P, et al (2001) «Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: Safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials» *Heart*, Volume 85, Pages 265-71.
51. Eidelman, R. et al (2003) «An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease» *Arch Intern Med*, Volume 163, Pages 2006-10.
52. Okada S. et al (2008) «Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetes management: A subanalysis of the JPAD trial.» *Diabetes Care*, Volume 34, Issue 6, Pages 1277-83.
53. Saito Y, et al (2017) «Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial» *Circulation*, Volume 135, Issue 7, Pages 659-670.
54. Beckman JA. et al (2010) «Aspirin for prevention of CV events in individuals with low ankle brachial index» *JAMA*, Volume 303, Issue 21, Pages 2136.

55. Berger JS. et al (2010) «Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease» JAMA , Volume 301, Issue 18, Pages 1909-19.
56. Aung T. et al (2016) «Cost –effectiveness recruitment methods for a large randomized trial in people with diabetes: A study of cardiovascular events in diabetes (ASCEND)». Trials, Volume 17, Issue 1, Pages 286.
57. Al-Sofiani ME. et al (2019) «Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes : A review of the evidence» Curr Diab Rep , Volume 19, Issue 10 ,Pages 107.
58. Capodamo D, et al (2018) «Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease» Lancet, Volume 392, Issue 10152, Pages 988-990.
59. Mc Neil JJ, et al ( 2018) «Effect of aspirin on disability –free survival in the health elderly» N Engl J Med , Volume 379, Issue 16, Pages 1499-1508.
60. Mc Neil JJ ,et al ( 2018) «Effect of aspirin on disability –free survival in the health elderly» N Engl J Med, Volume 379, Issue 16, Pages 1519-1528.
61. Nelson M, et al ,(2018) « Aspirin in reducing events in the elderly» Drugs Aging , Volume 20, Issue 12, Pages 897- 903.
62. Mozaffarian D. et al (2016) «Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association, Circulation ,133,e38-360
63. Ναλμπάντη Α ,(2008) «Διατροφικές συνήθειες και πιθανότητα εμφάνισης οξέως στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς με Χ.Ν.Α: Επιδημιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων CARDIO 2000» Αθήνα 2008
64. Davidson L.(2014) «Clinical featuresn of precocious acute coronary syndrome» Am J Med,127(2):140-4
65. Lim SS. et al (2012) « A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risks factors and risk factors clusters in 21 region» Lancet, 380 (9859):2224-60
66. Panagiotakos DB ,et al (2002) «Primary prevention of acute coronary events through the adoption of a Mediterranean –style diet» East Mediterr Health J,8(4-5):593-602
67. Howard BV. et al (2002) «Prevention conference VI: Diabetes and cardiovascular disease: Writing group I: epidemiology. Circulation, 105(18):e132-7
68. Ridker P. et al (2018) «Should aspirin be used for primary prevention in the post statin era?» N Engl J Med, 379(16):1572-4