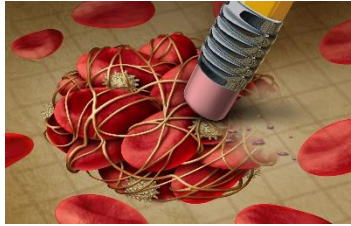




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

**" ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ  
ΣΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ "**

υπό

**ΠΕΤΟΥΣΗ ΕΛΕΝΗΣ**

*Νοσηλεύτρια*

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

Λάρισα, 2021

## **Επιβλέπων:**

**Σταυρούλα Τσιάρα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. **Σταυρούλα Τσιάρα**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. **Νικόλαος Ρούσας**, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής β' ΕΣΥ, Αγγειοχειρουργική κλινική ΠΓΝ Λάρισας.
3. **Γ. Κούβελος**, Επίκουρος καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, τμήμα Ιατρικής, πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Αναπληρωματικό Μέλος** **Μ. Ματσάγκας**, καθηγητής Αγγειοχειρουργικής,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**Smoking and other risk factors of coronary artery disease**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ πολύ την κυρία Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων για την πολύτιμη βοήθειά της , τις συμβουλές της και την θερμή υποστήριξή της σε αυτή μου την προσπάθεια .Καθώς επίσης τον Κύριο Κωνσταντίνο Παππά, Διευθυντή ΕΣΥ, *Β' Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων(Επιβλέπων)*,

Χωρίς την βοήθεια και καθοδήγησή του δεν θα μπορούσε να εκπονηθεί αυτή μου η εργασία

Τέλος ευχαριστώ όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού και τον κύριο Ματσάγκα για τις γνώσεις που μας πρόσφεραν.

Σας ευχαριστώ θερμά.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μια παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από καταστροφή των στεφανιαίων αγγείων με αποτέλεσμα τη μη σωστή αιμάτωση του μυοκαρδίου και τελικά τη θανάτωση του μυοκαρδίου. Βασικός παράγοντας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι η ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στο εσωτερικό του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριών. Οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, οι διατροφικές συνήθειες, η φυσική δραστηριότητα, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα. Το κάπνισμα είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου. Το κάπνισμα δρα με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο, αφού ο συνολικός αριθμός των τσιγάρων και η πρόωμη έναρξη του καπνίσματος αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος. Ο καπνός του τσιγάρου επιδρά στα ενδοθηλιακά κύτταρα των λείων μυϊκών κυττάρων. Το κάπνισμα επιταχύνει την προαγωγή της αθηρωμάτωσης και αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης θρομβωτικού επεισοδίου, αυξάνει την πιθανότητα σπασμού στεφανιαίων αγγείων και της στηθάγχης Prinzmetal.

**Σκοπός:** Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου στην στεφανιαία νόσο με μεγαλύτερη έμφαση στο ρόλο του καπνίσματος. Επίσης, θα διερευνηθούν οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα εμπλέκεται στην ανάπτυξη και την προαγωγή των στεφανιαίων νοσημάτων.

**Μέθοδος:** Το ερευνητικό ερώτημα διατυπώθηκε βάσει του ερευνητικού εργαλείου PICO. Στην παρούσα μελέτη, καπνιστές (P) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (I), σε σχέση με μη καπνίζοντες (C), με βασικό σκοπό την μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

**Συμπεράσματα:** Το κάπνισμα αποτελεί την αιτία για το 25% των περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου και η δράση αυτή φαίνεται να είναι δόσο-εξαρτώμενη και χρόνο-εξαρτώμενη. Η νικοτίνη και το μονοξείδιο του άνθρακα δημιουργούν σε ένα οξειδωτικό περιβάλλον πλέον κατάλληλο για την έναρξη της αθηρωμάτωσης. Το αποτέλεσμα είναι οι καπνιστές να εμφανίζουν κατά 1,25 μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τους μη καπνιστές.

**Λέξεις κλειδιά:** *Στεφανιαία νόσος, αθηρωματική πλάκα, κάπνισμα, νικοτίνη, θρόμβωση,*

## Abstract

**Introduction:** Coronary heart disease is a pathological condition characterized by high morbidity and mortality. It is characterized by destruction of the coronary vessels resulting in improper perfusion of the myocardium and eventually killing of the myocardium. A key factor in the development of coronary heart disease is the development of atherosclerotic plaque inside the epithelium of the coronary arteries. The main risk factors are alcohol abuse, obesity, diet, physical activity, hypertension, diabetes and smoking. Smoking is one of the main factors in the onset of the disease. Smoking acts in a dose-dependent manner, as the total number of cigarettes and the early onset of smoking increase the likelihood of developing cardiovascular disease. Cigarette smoke affects the endothelial cells of smooth muscle cells. Smoking accelerates the progression of atherosclerosis and increases the chance of thrombosis, increases the chance of coronary artery spasm and Prinzmetal angina.

**Aim:** The aim of this study is to investigate the risk factors for coronary heart disease with greater emphasis on the role of smoking. Also, the mechanisms by which smoking is involved in the development and promotion of coronary heart disease will be investigated.

**Method:** The research question was formulated based on the PICO research tool. In the present study, smokers (P) were more likely to develop cardiovascular disease (I) than non-smokers (C), with the primary goal of reducing the incidence of cardiovascular disease (O).

**Conclusions:** Smoking is the cause of 25% of coronary heart disease cases and this action seems to be dose-dependent and time-dependent. Nicotine and carbon monoxide create in an oxidizing environment more suitable for the onset of atherosclerosis. The result is that smokers are 1.25 times more likely to develop coronary heart disease than non-smokers.

**Keywords:** *Coronary heart disease, atherosclerotic plaque, smoking, nicotine, thrombosis*

# Περιεχόμενα

|  |    |
|--|----|
| Περίληψη.....  | 4  |
| Abstract .....   | 6  |
| Γενικό μέρος.....  | 8  |
| Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή .....   | 8  |
| 1.1. Φυσιολογική λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος.....                             | 8  |
| 1.2. Στεφανιαία νόσος.....   | 10 |
| 1.2.1. Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας .....  | 11 |
| 1.2.2. Οξύ στεφανιαίο νόσημα .....   | 13 |
| 1.3. Παράγοντες εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.....   | 14 |
| 1.4. Αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου.....   | 17 |
| 1.4.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση.....  | 17 |
| 1.4.2. Επεμβάσεις .....  | 21 |
| Ειδικό μέρος.....  | 22 |
| Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία.....   | 22 |
| 2.1. Σκοπός της μελέτης .....  | 22 |
| 2.2. Μέθοδος της μελέτης .....   | 22 |
| 2.2.1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών και κριτήρια αποκλεισμού .....                        | 23 |
| 2.2.2. Τελική επιλογή μελετών.....   | 23 |
| Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα.....  | 24 |
| 3.1. Κάπνισμα.....   | 24 |
| 3.2. Κάπνισμα και στεφανιαία νόσος .....   | 26 |
| 3.3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της επίδρασης του καπνίσματος στη<br>στεφανιαία νόσο..... | 30 |
| 3.4. Οι ευεργετικές επιπτώσεις της διακοπής του καπνίσματος.....                           | 39 |
| Κεφάλαιο 4: Συζήτηση.....  | 42 |
| Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα.....  | 45 |
| Σύνοψη διατριβής.....  | 46 |
| Βιβλιογραφία.....  | 47 |

# Γενικό μέρος

## Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

### 1.1. Φυσιολογική λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος

Η κυκλοφορία του αίματος είναι η βασική λειτουργία μέσω της οποίας γίνεται η μεταφορά θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στους ιστούς αλλά και η απομάκρυνση των προϊόντων του μεταβολισμού από τους ιστούς. Ένα οργανωμένο σύστημα αγγείων το οποίο υπάρχει σε όλο το σώμα είναι υπεύθυνο για την μεταφορά του αίματος προς όλα τα σημεία του σώματος. Η βασική κατηγοριοποίηση του κυκλοφορικού συστήματος είναι σε καρδιαγγειακό σύστημα όπου κυκλοφορεί το αίμα και σε λεμφικό όπου κυκλοφορεί η λέμφος <sup>1</sup>.

Το κυκλοφορικό σύστημα είναι ένα κλειστό σύστημα το οποίο αποτελείται από την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία, με την καρδιά να έχει ρόλο αντλίας η οποία προωθεί σε όλο το σώμα το αίμα μέσω των αιμοφόρων αγγείων. Η διαφορά πίεσης είναι ο βασικός μηχανισμός προώθησης του αίματος. Συγκεκριμένα τα αγγεία κατηγοριοποιούνται σε αρτηρίες, φλέβες και τριχοειδή. Οι αρτηρίες μεταφέρουν οξυγονωμένο αίμα από την καρδιά προς την περιφέρεια, έχουν παλμό και αυξημένη πίεση. Οι φλέβες μεταφέρουν μη οξυγονωμένο αίμα (πλούσιο σε CO<sub>2</sub>) από τους περιφερικούς ιστούς προς την καρδιά. Τα τριχοειδή είναι τα μικρότερης διαμέτρου αγγεία που παρεμβάλλονται ανάμεσα σε αρτηρίες και φλέβες και είναι τα σημεία ανταλλαγής ουσιών, οξυγόνου, διοξειδίου του άνθρακα και ιόντων μεταξύ αίματος και ιστών.<sup>2</sup>

Το κυκλοφορικό σύστημα κατηγοριοποιείται στο σύστημα μεγάλης κυκλοφορίας, στο σύστημα μικρής κυκλοφορίας και στη στεφανιαία κυκλοφορία. Κατά τη μεγάλη κυκλοφορία, οξυγονωμένο αίμα ξεκινά από την αριστερή κοιλία και μέσω της αορτής διακλαδίζεται στις αρτηρίες του σώματος. Οι αρτηρίες, στη συνέχεια, μεταφέρουν το αίμα σε όλο το σώμα. Τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού και μη οξυγονωμένου αίματος από τους ιστούς, συλλέγονται και μεταφέρονται από τις φλέβες στο δεξιό κόλπο της καρδιάς. Στη μικρή κυκλοφορία, το μη οξυγονωμένο αίμα ξεκινά από τη δεξιά κοιλία, μέσω της πνευμονικής αρτηρίας μεταφέρεται στους πνεύμονες όπου οξυγονώνεται και επιστρέφει στον αριστερό κόλπο. Τέλος, η στεφανιαία κυκλοφορία

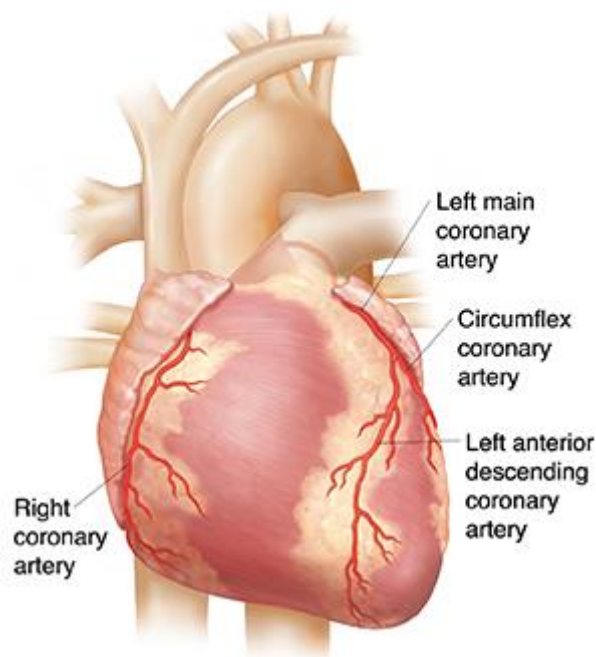


η οποία αποτελείται από αρτηρίες και φλέβες οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αιμάτωση και την τροφοδοσία της καρδιάς με θρεπτικά συστατικά. Οι στεφανιαίες αρτηρίες ξεκινούν από τη βάση της αορτής και διαχωρίζονται σε δεξιά και αριστερή στεφανιαία αρτηρία <sup>3</sup>.

Η καρδιακή συχνότητα επηρεάζει τη ροή στα στεφανιαία αγγεία και μειώνει τη διαστολική περίοδο. Σε περιπτώσεις στενώσεων στα επικάρδια αγγεία η αυξημένη συχνότητα επηρεάζει τη στεφανιαία ροή. Η ροή στα στεφανιαία αγγεία αυξάνεται όταν το μυοκάρδιο έχει αυξημένες ανάγκες και μειώνεται στα φυσιολογικά επίπεδα όταν οι ανάγκες αυτές μειωθούν. Οι μεταβολές στις στεφανιαίες αντιστάσεις και στην πίεση έχουν ως αποτέλεσμα επίσης τη ρύθμιση της στεφανιαίας ροής. Στο κάτω τοίχωμα του δεξιού κόλπου της καρδιάς εκβάλλει ο στεφανιαίος κόλπος και μέσω αυτού εισέρχονται και διακλαδίζονται τα στεφανιαία αγγεία μέσα στο μυοκάρδιο. Η κατανομή των αγγείων γίνεται ποικιλοτρόπως και το περίπου το 70% του οξυγόνου που μεταφέρουν συγκρατείται από την καρδιά με αποτέλεσμα να καταναλώνει πολύ μεγαλύτερη ποσότητα οξυγόνου συγκριτικά με το βάρος της <sup>4</sup>.

Η μερική πίεση του οξυγόνου (PO<sub>2</sub>) μειώνεται από αυτορρυθμιστικούς παράγοντες της καρδιάς και έτσι ρυθμίζεται η ροή του αίματος στα στεφανιαία αγγεία. Οι παράγοντες αυτοί είναι αγγειοδιασταλτικοί και οι κυριότεροι είναι το γαλακτικό οξύ, πυροσταφυλικό οξύ, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η αδενosίνη. Σε φυσιολογικές καταστάσεις η προσφορά και η κατανάλωση του οξυγόνου βρίσκονται σε ισορροπία, όταν η ισορροπία όμως αυτή διαταραχθεί και η κατανάλωση υπερβεί την προσφορά ή η προσφορά μειωθεί σε σχέση με τις ανάγκες τους μυοκαρδίου τότε εμφανίζεται το φαινόμενο της ισχαιμίας του μυοκαρδίου <sup>5</sup>.

Οι υγιείς στεφανιαίες αρτηρίες επιτρέπουν στην εύκολη ροή του αίματος, διοχετεύουν με ευκολία την καρδιά με οξυγονωμένο αίμα και δεν παρατηρούνται στενώσεις. Όταν ξεκινήσει η καταστροφή της αρτηρίας τότε γίνεται και η εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα τοιχώματα των αρτηριών παχύνουν και αποκτούν ένα λιπιδικό υπόστρωμα. Η καταστροφή αυτή των αγγείων μπορεί να οφείλεται σε μια παθολογική κατάσταση (π.χ. αρτηριακή υπέρταση) ή σε έναν περιβαλλοντικό παράγοντα (π.χ. κάπνισμα) <sup>6</sup>.



**Εικόνα 1: Η δομή της στεφανιαίας κυκλοφορίας στο μυοκάρδιο.** Η αριστερή και η δεξιά στεφανιαία αρτηρία εκκινούν από το δεξιό κόλπο και διακλαδίζονται σε όλο το μυοκάρδιο με σκοπό την επαρκή αιμάτωση των μυϊκών κυττάρων.

## 1.2. Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μια παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από καταστροφή των στεφανιαίων αγγείων με αποτέλεσμα τη μη σωστή αιμάτωση του μυοκαρδίου και τελικά τη θανάτωση του μυοκαρδίου. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και είναι ίδιος και στα δυο φύλα. Η παρατηρούμενη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι περίπου 2-5% στη δεκαετία 45-54 έτη και το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 10-20% όταν η ηλικιακή δεκαετία είναι 65-74 έτη. Η στεφανιαία νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες και μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής διαγιγνώσκονται ετησίως 5,4 εκατομμύρια άνθρωποι με στεφανιαία νόσο ενώ 550.000 είναι οι θάνατοι που έχουν ως αιτία τη στεφανιαία νόσο <sup>7</sup>.

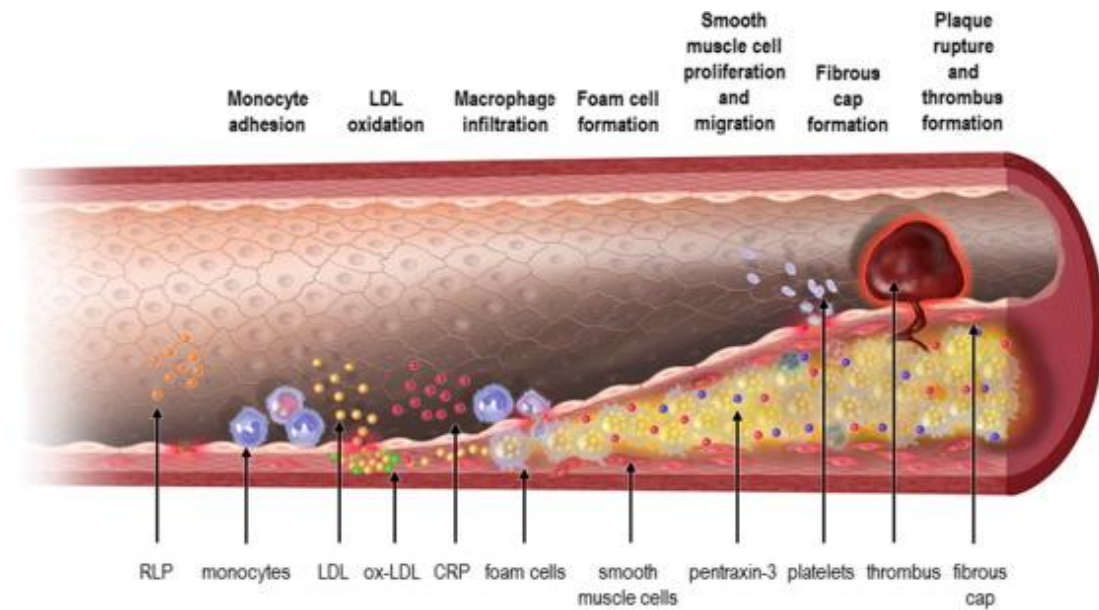
Βασικός παράγοντας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι η ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στο εσωτερικό του τοιχώματος των στεφανιαίων αρτηριών. Όταν η αθηρωματική πλάκα εμφανίσει κινητικότητα, τότε το τοίχωμα της υπόκειται ρήξη και το περιεχόμενό της έρχεται σε επαφή με το αίμα και δημιουργείται θρόμβος ο οποίος αποφράσσει την κυκλοφορία, σταματώντας έτσι την κυκλοφορία του αίματος. Η

ολοκληρωμένη έμφραξη της αρτηρίας έχει ως αποτέλεσμα τη νέκρωση του σημείου της καρδιάς που αιματώνονταν από αυτή την αρτηρία την πρόκληση εμφράγματος του μυοκαρδίου <sup>8</sup>.

### **1.2.1. Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας**

Η δημιουργία αθηρωματικής πλάκας πραγματοποιείται κυρίως στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες και παρατηρείται πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου η οποία οδηγεί σε στένωση του αυλού του αγγείου. Η αθηρωματική πλάκα επίσης εμπλέκεται άμεσα στη θρομβογένεση, όπου ο θρόμβος αποτελεί επίσης βασική αιτία στεφανιαίας νόσου <sup>9</sup>.

Ο σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας ξεκινά αρχικά με βλάβη στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αρτηριών, στη συνέχεια γίνεται εναπόθεση της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (oxLDL). Η οξειδωμένη LDL παρατηρούνται με τη μορφή λιποειδών γραμμώσεων στο εσωτερικό των αγγείων. Στη συνέχεια, στο σημείο της πάχυνσης φθάνουν ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και εισέρχονται στην περιοχή η οποία βρίσκεται κάτω από το ενδοθήλιο (υποενδοθηλιακή περιοχή) <sup>10</sup>. Στην περιοχή αυτή, μετατρέπονται σε μακροφάγα και τελικά σε αφρώδη κύτταρα. Στο επόμενο στάδιο τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα πολλαπλασιάζονται και παράγεται εξωκυττάριος συνδετικός ιστός με τη συμβολή αυξητικών παραγόντων. Η τελικώς σχηματιζόμενη αθηρωματική πλάκα αποτελείται από έναν κεντρικό λιπώδη πυρήνα που αποτελείται από εστεροποιημένη χοληστερόλη σε μορφή κρυστάλλων. Ο πυρήνας αυτός περιβάλλεται από μια ινώδη κάψα <sup>11</sup>.



**Εικόνα 2: Η διαδικασία δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας.** Η δημιουργία ξεκινά στο ενδοθήλιο του αγγείου όπου συσσωρεύεται οξειδωμένη LDL και μονοκύτταρα με σκοπό τη δημιουργία ενός λιπώδους πυρήνα ο οποίος καλύπτεται με μια ινώδη κάψα <sup>12</sup>.

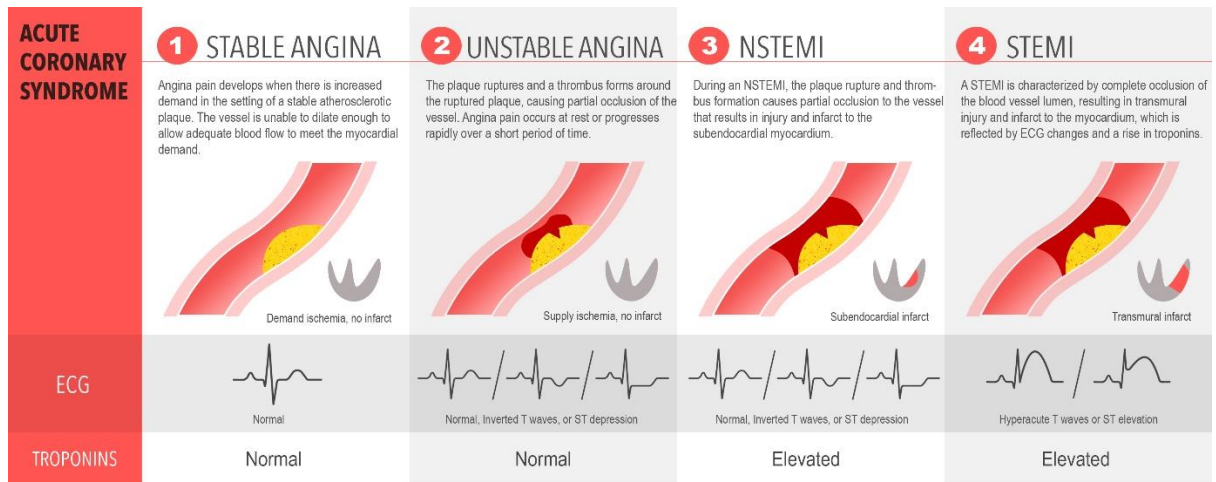
Η αγγειακή αναδιαμόρφωση (φαινόμενο Glagov) είναι το φαινόμενο που παρατηρείται όταν η πίεση της διογκούμενης αθηρωματικής πλάκας προκαλεί διάταση του εξωτερικού χιτώνα της αρτηρίας. Η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας οδηγεί σε στένωση του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας και μπορεί να εξελίσσεται με βραδείς ρυθμούς για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς αυτό να προκαλεί συμπτώματα ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις η εξέλιξη μπορεί να πραγματοποιείται με πιο γρήγορους ρυθμούς και τελικά να προκαλεί ισχαιμία στο μυοκάρδιο <sup>13</sup>. Η ρήξη της ινώδους κάψας είναι η πιο σημαντική και συχνή επιπλοκή στην αθηρωμάτωση και πυροδοτεί ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Οι πιο ευάλωτες πλάκες έχουν λεπτή ινώδη κάψα και έναν αθηρωματικό πυρήνα πλούσιο σε μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα. Το σημείο της ρήξης είναι συνήθως το σημείο συμβολής της ινώδους κάψας με το ενδοθήλιο. Οι σταθερές πλάκες χαρακτηρίζονται από αυξημένη συγκέντρωση κολλαγόνου και λείων μυϊκών ινών γεγονός που τις καθιστά πιο ανθεκτικές στη ρήξη. Οι στενώσεις που μπορούν να δημιουργηθούν στο στεφανιαίο αγγείο μπορεί να είναι έκκεντρες ή συγκεντρικές. Ο διαχωρισμός έχει παθοφυσιολογική σημασία αφού η σύσπαση των αγγείων που προκαλείται από τις λείες μυϊκές ίνες στο σημείο της έκκεντρης στένωσης μπορεί να προκαλέσει δυναμική μεταβολή στη στένωση του αυλού. Ο δείκτης

έκκεντρης στένωσης αποτελεί μια ποσοτική έκφραση της στένωσης κι ορίζεται ως ο λόγος της διαφοράς του μέγιστου από του ελάχιστου πάχους προς το μέγιστο πάχος <sup>14</sup>.

Η υπέρβαση της στένωσης σε ποσοστό άνω του 70% της διαμέτρου του αγγείου οδηγεί σε σημαντικές αιμοδυναμικές διαταραχές στη στεφανιαία κυκλοφορία με αποτέλεσμα την πρόκληση ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε καταστάσεις αυξημένου καρδιακού έργου (στηθάγχη προσπάθειας). Για στένωση που υπερβαίνει το 90% οι στεφανιαίες αρτηρίες έχουν πολύ μικρή δυνατότητα μείωσης των στεφανιαίων αντιστάσεων <sup>15</sup>.

### **1.2.2. Οξύ στεφανιαίο νόσημα**

Τα στεφανιαία σύνδρομα κατηγοριοποιούνται σε οξέα και σταθερά (χρόνια) στεφανιαία σύνδρομα. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εκδηλώνεται κλινικά σε περιπτώσεις παρατεταμένης ισχαιμίας και μπορεί να παρατηρηθεί με ή χωρίς νέκρωση του μυοκαρδίου και συνήθως ξεκινά με τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας σε μια επικαρδιακή στεφανιαία αρτηρία με αποτέλεσμα τη θρόμβωση και τη μερική ή πλήρη απόφραξη του αυλού του αγγείου. Η ταξινόμηση τους γίνεται βάσει κλινικών, βιοχημικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών κριτηρίων και οι κατηγορίες που παρατηρούνται είναι η σταθερή στηθάγχη, η ασταθής στηθάγχη, οξύ έμφραγμα με ανάσπαση του διαστήματος ST (ST-Elevation Myocardial Infraction, STEMI) ή χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (non-STEMI). Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου παρατηρείται σε άνδρες μέχρι την ηλικία των 70 ετών <sup>16</sup>.



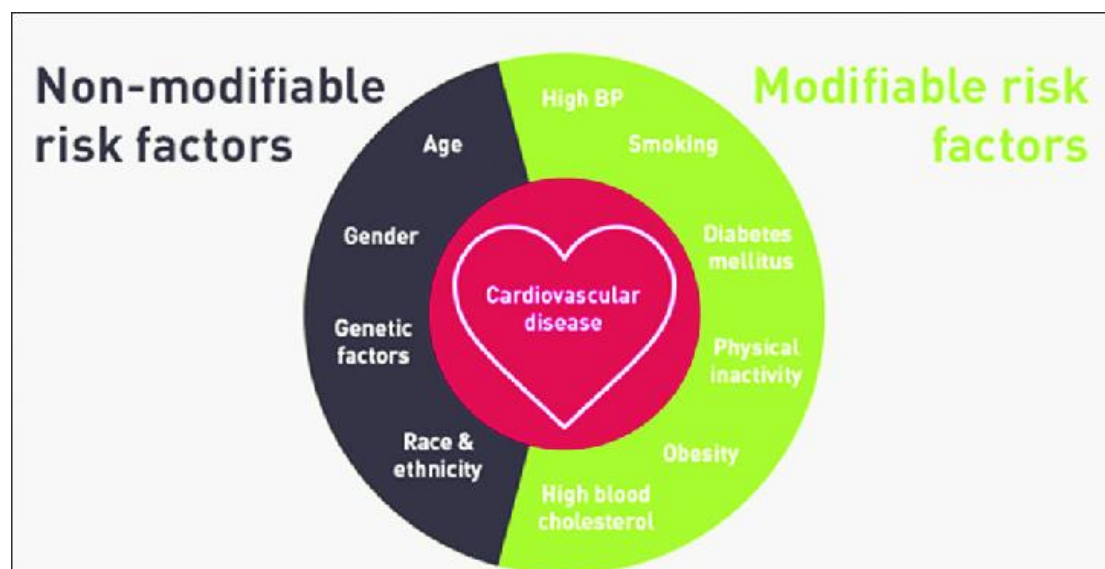
**Εικόνα 3: Οι κατηγορίες των στεφανιαίων νοσημάτων.** Οι στεφανιαίες νόσοι κατηγοριοποιούνται σε σταθερή στήθαγχη (1), σε ασταθή στήθαγχη (2), σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) (3) και σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) (4)<sup>17</sup>.

### 1.3. Παράγοντες εμφάνισης στεφανιαίας νόσου

Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν καταγραφεί ύστερα από κλινικές και επιδημιολογικές παρατηρήσεις σχετίζονται με την πορεία της στεφανιαίας νόσου και με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η συνύπαρξη περισσότερων από έναν παραγόντων αυξάνει κατά πολύ τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ενώ η αντιμετώπιση των παραγόντων αυτών μειώνει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από στεφανιαίο επεισόδιο <sup>18</sup>.

Οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου διαχωρίζονται σε τροποποιήσιμους και μη, σε αθηρογόνους ή θρομβογόνους και σε οξείς ή χρόνιους. Η δυνατότητα μείωσης του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου έχει οδηγήσει σε μια εκ νέου κατηγοριοποίησης των παραγόντων κινδύνου. Συγκεκριμένα, υπάρχουν οι παράγοντες που αποδεδειγμένα μπορούν να ελαττώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (π.χ. διακοπή καπνίσματος, υιοθέτηση δίαιτας φτωχής σε λιπαρά, μείωση αρτηριακής πίεσης κ.ά.), σε παράγοντες όπου φαίνεται να μπορούν να ελαττώσουν την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου (π.χ. ρύθμιση συγκέντρωσης σακχάρου του αίματος, άσκηση, αύξηση συγκέντρωσης HDL, μείωση βάρους σώματος) <sup>19</sup>. Η τρίτη κατηγορία αφορά παράγοντες οι οποίοι ενδέχεται να ελαττώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου όπως για παράδειγμα ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες, μείωση λήψης αλκοόλ,

μείωση ομοκυστεΐνης στο αίμα ενώ η τέταρτη και τελευταία κατηγορία αφορά τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η κληρονομικότητα<sup>20, 21</sup>.



**Εικόνα 4: Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Οι παράγοντες κατηγοριοποιούνται σε τροποποιήσιμους (π.χ. βάρος σώματος, διατροφή, κάπνισμα) και σε μη τροποποιήσιμους (π.χ. ηλικία, φύλο, γενετικό προφίλ)<sup>22</sup>.**

### ***Κατανάλωση αλκοόλ***

Μελέτες έχουν δείξει τη διττή σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγκεκριμένα, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων όμως η αυξημένη κατανάλωση σε τακτά χρονικά διαστήματα φαίνεται να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης μιας νόσου ή να επιδεινώνει κάποια ήδη υπάρχουσα νόσο. Η υψηλή συχνότητα κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετιστεί με αρτηριακή υπέρταση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και στεφανιαία νόσο ενώ εμπλέκεται σε ασθένειες που δε σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα όπως κίρρωση του ήπατος και παγκρεατίτιδες<sup>23</sup>.

### ***Παχυσαρκία***

Η παχυσαρκία είναι μια παθολογική κατάσταση αποτέλεσμα χρόνιας διαταραχής του ισοζυγίου ενέργειας, όπου η κατανάλωση της ενέργειας είναι μικρότερη από την πρόσληψη ενέργειας με αποτέλεσμα τη συσσώρευση λιπιδίων στο λιπώδη ιστό. Ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) αποτελεί ένα δείκτη

κατηγοριοποίησης του πληθυσμού. Έχει βρεθεί η άμεση συσχέτιση της παχυσαρκίας με την αυξημένη αρτηριακή πίεση, την δυσλιπιδαιμία, την υπερχοληστερολαιμία, την καρδιαγγειακή νόσο, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>24</sup>.

### ***Διατροφικές συνήθειες***

Η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων και λιπαρών τροφών έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την εμφάνιση και την εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο αναλυτικά, η λήψη τροφών πλούσιες σε λιπαρά έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη κυκλοφορία λιπιδίων και χοληστερόλης στο αίμα. Τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, και ειδικά της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL) οδηγεί στη συσσώρευσή της στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αρτηριών και την προσέλκυση ενεργοποιημένων μακροφάγων τα οποία εν συνεχεία μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα δημιουργώντας τελικά την αθηρωματική πλάκα <sup>25</sup>.

Η ισορροπημένη διατροφή, είναι κυρίως βασισμένη στη μεσογειακή διατροφή και έχει φανεί από μελέτες ότι μπορεί να έχει ευεργετικές ιδιότητες. Αυτή η διατροφική προσέγγιση φαίνεται ότι είναι ωφέλιμη σε πολλές παθολογικές καταστάσεις, μια εκ των οποίων και η στεφανιαία νόσος <sup>26</sup>.

### ***Φυσική δραστηριότητα***

Η καθιστική ζωή σε συνδυασμό με ένα κακό διατροφικό πρότυπο οδηγούν σε αυξημένη παθογένεια και έχουν κατηγορηθεί για πλήθος ασθενειών με τα καρδιαγγειακά και στεφανιαία νοσήματα να έχουν εξέχουσα θέση. Η αυξημένη σωματική δραστηριότητα βελτιώνει την καρδιαγγειακή και αναπνευστική λειτουργία, τη μεταβολική υγεία καθώς φαίνεται να βελτιώνει και την ψυχολογική υγεία <sup>27</sup>.

### ***Αρτηριακή Υπέρταση***

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση εμπλέκεται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των καρδιαγγειακών νοσημάτων αφού δημιουργεί βλάβες στο ενδοθήλιο των αρτηριών οι οποίες ευνοούν τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας <sup>28</sup>.

### ***Σακχαρώδης διαβήτης***

Αποτελεί μια από τις πιο συχνές παθήσεις παγκοσμίως και αφορά τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Έχει συσχετιστεί άμεσα με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου αφού



ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν 2 έως 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κάποιας καρδιαγγειακής νόσου ενώ συχνά συνυπάρχει με δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και παχυσαρκία όπου αφορούν επίσης βασικές παραμέτρους εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που αφορά τη συσχέτιση σακχαρώδους διαβήτη και στεφανιαίας νόσου σχετίζεται με την απώλεια ελαστικότητας του ενδοθηλίου που παρατηρείται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που οδηγεί σε ένα «εύφορο έδαφος» σχετικά με τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας<sup>29</sup>.

#### **1.4. Αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου**

Η αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου βασίζεται σε τρεις πυλώνες. Αφορά την αλλαγή του τρόπου ζωής, της διατροφής και της εισαγωγής της φυσικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα του ασθενούς, ο δεύτερος πυλώνας αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση και η τρίτη διάσταση σχετίζεται με την επεμβατική αντιμετώπιση της νόσου<sup>30</sup>.

##### **1.4.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση**

Για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των στεφανιαίων νοσημάτων χορηγούνται αρκετές κατηγορίες φαρμάκων και κατηγοριοποιούνται ανάλογα τον τρόπο δράσης και το θεραπευτικό στόχο. Για το λόγο αυτό υπάρχουν δυο (2) βασικές κατηγορίες, τα φάρμακα για την αντιμετώπιση και ανακούφιση των συμπτωμάτων (νιτρώδη, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου) και φάρμακα για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων (αντιαιμοπεταλιακά, υπολιπιδαιμικά, αναστολείς β-αδρενεργικών υποδοχέων και φάρμακα του άξονα αγγειοτενσίνης-ρενίνης). Βασικός στόχος όλων των κατηγοριών είναι, αφενός, η σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας και η αναστολή της εξέλιξής της και αφετέρου, η αποφυγή της θρομβογένεσης<sup>31</sup>.

Βασικό σύμπτωμα της στεφανιαίας νόσου είναι η στηθάγχη η οποία ανακουφίζεται με τη χορήγηση των βραχέως δρώντων νιτρωδών. Στα φάρμακα εκλογής για τη στεφανιαία νόσο είναι επίσης οι β-αποκλειστές, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο προτείνεται η χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλές δόσης ή κλοπιδογρέλης καθώς και οι στατίνες. Στις

περιπτώσεις όπου υπάρχει συννοσηρότητα με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιακή ανεπάρκεια προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών μετατρεπτικού ενζύμου ( $\alpha$ -ΜΕΑ) ή ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης II <sup>32</sup>. Το βασικό θεραπευτικό σχήμα που προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας αφορά τη χορήγηση ενός φαρμάκου για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και ενός για την πρόληψη του συμβάματος.

## **Φάρμακα για την αντιμετώπιση και ανακούφιση των συμπτωμάτων**

### ***Νιτρώδη***

Προκαλούν αγγειοδιαστολή των φλεβών με αποτέλεσμα τη μείωση του προφορτίου και τη πίεση πλήρωσεως της αριστερής κοιλίας. Η αγγειοδιασταλτική δράση πραγματοποιείται μέσω της παροχής οξειδίου του αζώτου (NO). Επίσης, ασκούν σημαντική μείωση στην αρτηριακή πίεση και το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και έτσι οδηγούν και στην αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων. Όλες αυτές οι δράσεις έχουν ως αποτέλεσμα τις μειωμένες ανάγκες οξυγόνου και την αυξημένη προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο και την τελική ανακούφιση του αισθήματος της στηθάγχης <sup>33</sup>.

Η αρχική θεραπεία της στηθάγχης αφορά τη χορήγηση νιτρογλυκερίνης σε υπογλώσσια μορφή. Η ποσότητα νιτρογλυκερίνης που χρησιμοποιείται κατά την εμφάνιση του συμπτώματος είναι 0,3-0,6 mg ανά 5 λεπτά με τη μέγιστη δόση να μπορεί να φτάσει τα 1,2 mg μέσα στα πρώτα 15 λεπτά μέχρι την υποχώρηση του συμπτώματος. Χρησιμοποιείται και ως προφυλακτική αγωγή σε ασθενείς όπου είναι γνωστό ότι θα πραγματοποιήσουν κάποια δραστηριότητα που θα επιφέρει στηθάγχη όπως το στρες, η άσκηση, η σεξουαλική δραστηριότητα και το φαγητό <sup>34</sup>.

### ***Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (Calcium channels blockers, CCBs)***

Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου αναστέλλουν τη είσοδο των ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο με αποτέλεσμα την παραμονή των ιόντων περισσότερο στο κυτταρόπλασμα και την αύξηση της σύσπασης του μυοκαρδίου. Οι βασικές κατηγορίες των CCBs είναι οι διυδροπυριδίνες (φελοδιπίνη, νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη), οι φαινυλαλκυλαμίνες (βεραπαμίλη) και οι βενζοθειαζεπίνες (διλτιαζέμη) <sup>35</sup>.

Οι διυδροπυριδίνες έχουν αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και σε συνδυασμό με β-blockers αποτελούν ένα αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και υπέρταση. Η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, έχουν περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση αλλά και αγγειοδιασταλτική δράση στα στεφανιαία αγγεία και εμφανίζουν αντιστηθαγχικές ιδιότητες, με τη διλτιαζέμη να υπερτερεί εξαιτίας των λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>36</sup>.

### ***Λοιπά φάρμακα***

Η ρανοζαλίνη χορηγείται στη θεραπεία της σταθερής στηθάγχης σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με κάποιο φάρμακο εκλογής ενώ έχει και αντισχαιμικές ιδιότητες<sup>37</sup>. Η ιβαπραδίνη χορηγείται σε συνδυασμό με ένα β-αποκλειστή για τη θεραπεία της σταθερής στηθάγχης σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό άνω των 60 παλμών/min<sup>38</sup>. Η τριμεταζιδίνη έχει αντισχαιμικές ιδιότητες και συγχρηγείται με ένα β-αποκλειστή<sup>39</sup>.

## **Φάρμακα για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων**

### ***Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα***

Η δράση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων βασίζεται στη μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, την πρόληψη της συγκόλλησής τους στο ενδοθήλιο και την αποφυγή της δημιουργίας θρόμβων στα στεφανιαία αγγεία<sup>40</sup>. Η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις θεωρείται θεραπεία εκλογής για ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Η χημική ένωση της ασπιρίνης είναι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, το οποίο όταν εισέρχεται στον οργανισμό μεταβολίζεται και η ακετυλομάδα προσδένεται στο ενεργό κέντρο των κυκλοοξυγενασών 1 και 2 (COX1, COX2), ακετυλιώνει τις λυσίνες του ενεργού κέντρου και τις αναστέλλει μη αντιστρεπτά. Η αναστολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη διακοπή της παραγωγής της θρομβοξάνης και έτσι σταματά η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η δράση αυτή επιτυγχάνεται με χαμηλές δόσεις 75-100 mg ημερησίως<sup>41</sup>.

Επίσης, ο ανταγωνισμός του υποδοχέα ADP ανταγωνίζονται επίσης τον υποδοχέα P2Y<sub>12</sub> ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και μειώνει τη

συσσώρευση και τη συγκόλλησή τους. Βασικός εκπρόσωπος είναι η κλοπιδογρέλη, η οποία σε δόση 325 mg ημερησίως υπερέχει της ασπιρίνης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αγγειακής νόσου ή με ιστορικό εμφράγματος<sup>42</sup>.

Η πρασουγρέλη και τικαγκλερόλη είναι νεότεροι και πιο ισχυροί αναστολείς των υποδοχέων P2Y<sub>12</sub> και υπερτερούν έναντι της κλοπιδογρέλης. Οι αναστολείς αυτοί χαρακτηρίζονται από μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο<sup>43, 44</sup>.

Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που περιέχει δυο αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες εφαρμόζεται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή με σταθερή στεφανιαία νόσο που έχουν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική<sup>45</sup>.

#### ***Αναστολείς β-αδρενεργικών υποδοχέων***

Οι αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων ασκούν αρνητική χρονότροπο και ινότροπο δράση και μειώνουν την εκτακτοσυστολική αρρυθμία. Επίσης, παρατείνουν τη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου και αυξάνουν την αιμάτωση του μυοκαρδίου<sup>46</sup>.

#### ***Φάρμακα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης***

Τα φάρμακα που επιδρούν στον άξονα αγγειοτενσίνης-ρενίνης ενδείκνυται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο οι οποίοι έχουν συννοσηρότητες όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση, σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο. Επίσης, ενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί έμφραγμα και έχουν καρδιακή ανεπάρκεια ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2<sup>47</sup>.

#### ***Φάρμακα κατά των δισλιπιδαιμιών***

Ο έλεγχος της συγκέντρωσης των λιπιδίων στο αίμα με τη χρήση στατινών έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη συγκέντρωση της οξειδωμένης χοληστερόλης στην αιματική κυκλοφορία και τελικά την καθυστέρηση της δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας<sup>48</sup>.

### 1.4.2. Επεμβάσεις

Η επαναγγείωση σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή φαίνεται να είναι εξαιρετικά ωφέλιμη σε ασθενείς με σοβαρές αλλοιώσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες. Με το συνδυασμό των δυο αυτών θεραπευτικών προσεγγίσεων βελτιώνεται η καρδιακή αιμάτωση, η πρόγνωση και η παράπλευρη κυκλοφορία. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι η αγγειοπλαστική με εναπόθεση stent και η αορτοστεφανιαία παράκαμψη<sup>49</sup>.

Κατά την αγγειοπλαστική, γίνεται εισαγωγή αρχικά και διάνοιξη της αρτηρίας όπου υπάρχει η αθηρωματική πλάκα και τοποθετείται ένα μεταλλικό stent το οποίο θα κρατήσει την αρτηρία στην αρχική φυσιολογική διάμετρο. Οι νεότερες επεμβατικές προσεγγίσεις χρησιμοποιούν stents τα οποία είναι εμποτισμένα με φαρμακευτικά σκευάσματα και υπερτερούν σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια<sup>50</sup>.

## Ειδικό μέρος

### Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

#### 2.1. Σκοπός της μελέτης

Η στεφανιαία νόσος είναι πιο συχνή σε κατώτερες κοινωνικές και οικονομικές τάξεις στις χώρες που έχουν αναπτύξει το μοντέλο του δυτικού πολιτισμού. Οι αιτίες οι οποίες οδηγούν σε μία τέτοια πάθηση είναι πολλές. Σε αρκετές περιπτώσεις οι αιτίες αυτές μπορούν να συνυπάρχουν με συνέπεια να οδηγούν με ταχύτερο ρυθμό προς ένα καρδιακό επεισόδιο. Τέτοιοι παράγοντες κινδύνου είναι τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (υπερχοληστερολαιμία), η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η έλλειψη άσκησης και τα αυξημένα επίπεδα στρες στην καθημερινότητα του ατόμου. Εκτός όμως από τις παραπάνω αιτίες υπάρχει και ένας παράγοντας ο οποίος σε συνδυασμό με τα άνωθεν «οδηγεί μαθηματικά» στην στεφανιαία νόσο. Ο παράγοντας αυτός είναι το κάπνισμα. Το 1/5 των περιπτώσεων των καρδιαγγειακών θανάτων αποδίδεται στο κάπνισμα. Υπάρχουν αρκετές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που αποδεικνύουν ότι το κάπνισμα αποτελεί έναν ιδιαίτερα προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου και η συσχέτιση αυτή είναι ανάλογη των τσιγάρων που μπορεί κάποιος να καπνίζει ανά ημέρα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία ποικίλουν.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου στην στεφανιαία νόσο με μεγαλύτερη έμφαση στο ρόλο του καπνίσματος. Επίσης, θα διερευνηθούν οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα εμπλέκεται στην ανάπτυξη και την προαγωγή των στεφανιαίων νοσημάτων.

#### 2.2. Μέθοδος της μελέτης

Για την επίτευξη του στόχου που τέθηκε, αρχικά δημιουργήθηκε το ερευνητικό ερώτημα το οποίο καλείται να απαντήσει η παρούσα μελέτη. Το ερευνητικό ερώτημα διατυπώθηκε βάσει του ερευνητικού εργαλείου PICO, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην τεκμηριωμένη ιατρική (Evidence Based Practice). Η λέξη PICO προκύπτει από τα αρχικά των λέξεων P (Patient/Population), I (Investigation), C (Comparison) και O (Outcome) <sup>51</sup>.

Στην παρούσα μελέτη, καπνιστές (P) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (I), σε σχέση με μη καπνίζοντες (C), με βασικό σκοπό την μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Σύμφωνα με την στρατηγική αναζήτησης PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews Meta-Analysis). Η μέθοδος αυτή αποτελείται από μια λίστα με 27 προαπαιτούμενα στοιχεία τα οποία παρέχουν σαφή καθοδήγηση προς τους ερευνητές με σκοπό την ακεραιότητα της έρευνας. Μελέτες αναζητήθηκαν σε ηλεκτρονικές βάσεις όπως Pubmed, Google Scholar και Scopus. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν στην αγγλική γλώσσα και αφορούσαν έννοιες και ορισμούς σχετικές με τις στεφανιαίες νόσους<sup>52</sup>. Για παράδειγμα, χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις “smoking”, “cardiovascular disease”, “coronary artery disease”, “nicotine”. Οι λέξεις κλειδιά αυτές, συνδυάστηκαν μεταξύ τους με την χρήση των παραγόντων Boolean (AND & OR)<sup>53</sup>. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε το φίλτρο της χρονολογίας με σκοπό την μελέτη μόνο πρόσφατων ερευνητικών εργασιών. Τέλος, έγινε χρήση μη τυχαιοποιημένων μελετών που θα περιλαμβάνει μελέτες κοόρτης, μελέτες περίπτωσης και επιδημιολογικές μελέτες.

### **2.2.1. Στρατηγική αναζήτησης μελετών και κριτήρια αποκλεισμού**

Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις ανωτέρω βάσεις, οδήγησε στην εύρεση ενός μεγάλου αριθμού μελετών. Πραγματοποιήθηκε περιορισμός της μελέτης σε έγκυρα περιοδικά και περιοδικά όπου η επιλογή των άρθρων γίνεται με κριτές (peer-review). Η αρχική επιλογή περιλάμβανε περιοδικά όπου ήταν δημοσιευμένα σε περιοδικά με υψηλής απήχησης συντελεστή (impact factor). Δε χρησιμοποιήθηκαν προκλινικές μελέτες, ενώ μελετήθηκαν άρθρα τα οποία ήταν γραμμένα στην ελληνική ή την αγγλική γλώσσα. Στη συνέχεια, μια δεύτερη επιλογή έγινε μετά από την ανάγνωση των περιλήψεων των άρθρων, όπου έγινε περαιτέρω περιορισμός των μελετών μόνο σε αυτές που ήταν στο πεδίο μελέτης. Η έρευνα περιελάμβανε ανασκοπήσεις (review), επιδημιολογικές μελέτες, κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις.

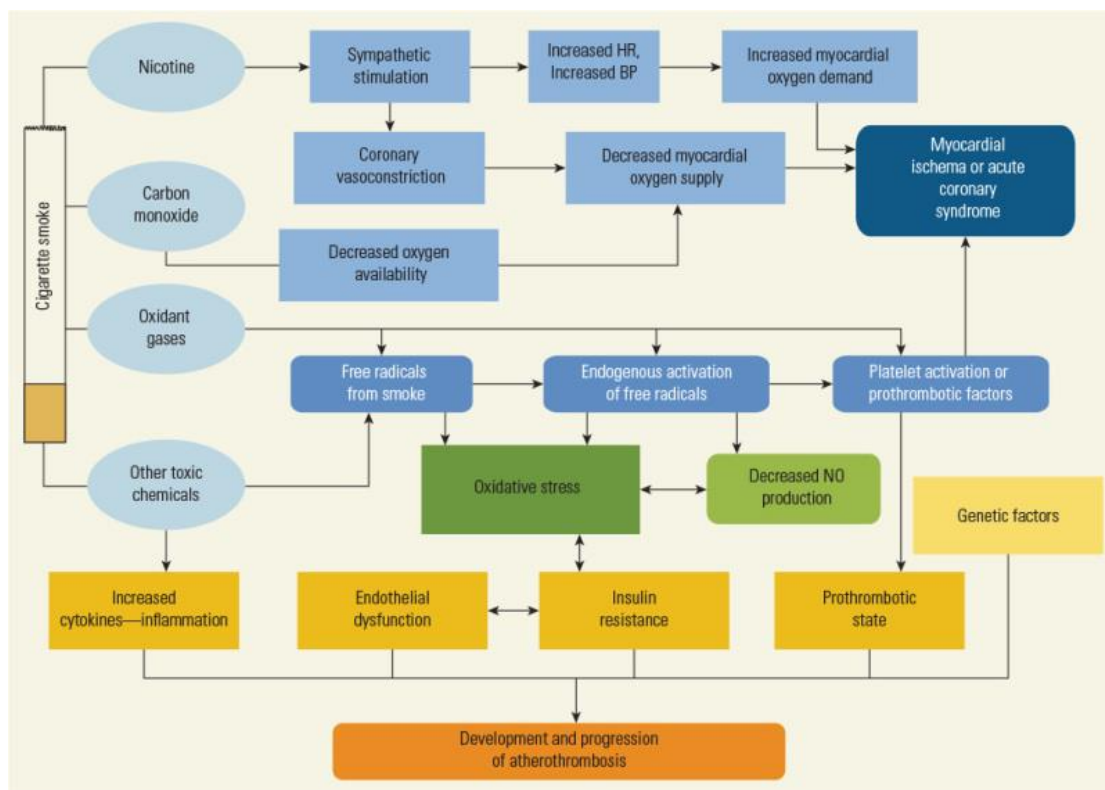
### **2.2.2. Τελική επιλογή μελετών**

Μετά από την εφαρμογή των ανωτέρω κριτηρίων, πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με τον επιβλέποντα καθηγητή.

## Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

### 1.1. Κάπνισμα

Ο καπνός του τσιγάρου παρασκευάζεται από την αποξήρανση των φύλλων του φυτού του καπνού, *Nicotiana Solanaceae*. Το φυτό του καπνού είναι ένα μονοετές, ποώδες φυτό και τα φύλλα του περιέχουν νικοτίνη. Τα περισσότερα είδη καπνού είναι αυτόχθονα στην Αμερική, την νοτιοδυτική Αφρική και την Αυστραλία. Το κάπνισμα των φύλλων του καπνού είναι η πιο συνηθισμένη πρακτική όπου κατά την καύση των φύλλων προκύπτει ο καπνός ο οποίος απορροφάται από την κυκλοφορία του αίματος. Ο καπνός και τα είδη τα οποία τον περιβάλλουν στο τσιγάρο (χαρτάκι και φίλτρα) περιέχουν πολλές ουσίες οι οποίες ευθύνονται για μια σειρά παθολογικών καταστάσεων όπως παθογένεια στο αναπνευστικό σύστημα π.χ. αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα, βρογχίτιδες, διάφορους τύπους καρκίνου όπως π.χ. σε πνεύμονα, λάρυγγα, φωνητικές χορδές αλλά και σε καρδιαγγειακά νοσήματα π.χ. αρτηριακή υπέρταση, αορτικό ανεύρυσμα και στεφανιαία νόσο<sup>54</sup>.



Εικόνα 5: Οι ουσίες του τσιγάρου και η επίδραση της κάθε μιας στη φυσιολογική λειτουργία των ιστών και το αποτέλεσμα στη φυσιολογία του οργανισμού<sup>55</sup>.



Το τσιγάρο περιέχει 599 πρόσθετα ενώ με τη καύση του δημιουργούνται πάνω από 4000 χημικές ενώσεις, με τις 250 να είναι επιβλαβείς για τον ανθρώπινο οργανισμό και οι 69 εξ αυτών να είναι καρκινογόνες<sup>56</sup>. Η νικοτίνη είναι η βασική ουσία που υπάρχει στο τσιγάρο και είναι υπεύθυνη τόσο για την ενεργοποίηση της οδού εξάρτησης όσο και για μια σειρά παθολογικών καταστάσεων. Η νικοτίνη αποτελεί μια τριτοταγή αμίνη και αποτελείται από πυριδίνη και πυρρολιδίνη, συνδέεται και δρα μέσω των νικοτινικών υποδοχέων. Χαρακτηρίζεται από ταχεία απορρόφηση από την πνευμονική φλεβική κυκλοφορία, εισέρχεται στην αρτηριακή κυκλοφορία και κινείται γρήγορα στον εγκέφαλο. Η πρόσδεση της νικοτίνης στο νικοτινικό υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη διαύλων νατρίου και ασβεστίου και την είσοδο των ιόντων στο εσωτερικό του κυττάρου<sup>57</sup>.

Οι νικοτινικοί υποδοχείς αποτελούνται από ένα σύμπλεγμα πέντε υπομονάδων και συναντώνται τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Από τους υποτύπους που έχουν ταυτοποιηθεί στα θηλαστικά και στον άνθρωπο, ο τύπος  $\alpha 4\beta 2$  φαίνεται να είναι ο κύριος τύπος που σχετίζεται με την εξάρτηση της νικοτίνης<sup>58</sup>.

Η νικοτίνη έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται με την υπερδραστηριοποίηση του θαλάμου, του προμετωπιαίου φλοιού και του οπτικού συστήματος αλλά και με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, με κυριότερη τη ντοπαμίνη. Η απελευθέρωση της ντοπαμίνης σχετίζεται με το ευφορικό συναίσθημα που ακολουθείται από τη λήψη νικοτίνης<sup>59</sup>.

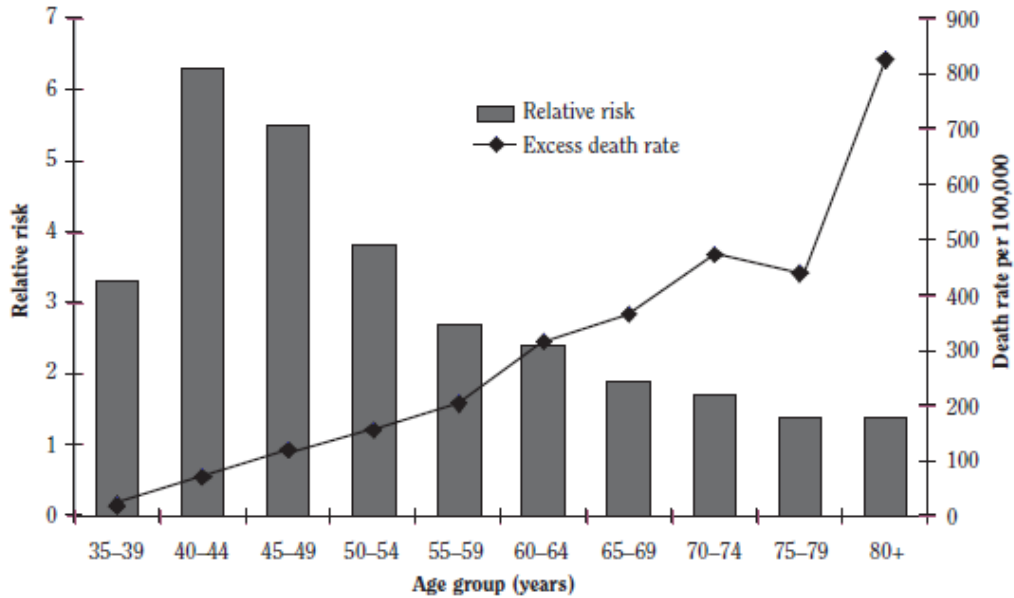
Οι ουσίες του τσιγάρου όταν εισέρχονται στον οργανισμό βιομετατρέπονται και ενεργοποιούνται με αποτέλεσμα την έναρξη της καρκινογένεσης, την έκφραση καρδιαγγειακών παθήσεων όπως αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο<sup>60</sup>.



**Εικόνα 6: Οι επιπτώσεις του καπνίσματος.** Το κάπνισμα σχετίζεται με πολλές παθολογικές καταστάσεις όπως εμφάνιση καρκίνου, ταχυκαρδία, καταστροφή των πνευμόνων, καρδιαγγειακά νοσήματα και νικοτίνη (<https://www.verywellmind.com/information-about-kreteks-and-clove-cigarettes-2825286>).

## 1.2. Κάπνισμα και στεφανιαία νόσος

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1950 άρχισαν να δημοσιεύονται μελέτες κοόρτης οι οποίες σύγκριναν την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε καπνιστές και μη. Τα νεότερα δεδομένα έχουν πλέον αποδείξει την άμεση συσχέτιση καπνίσματος και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, μια σειρά παραγόντων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας και κατά συνέπεια της στεφανιαίας νόσου. Έτσι, φαίνεται ότι από τους κυρίαρχους παράγοντες εμφάνισης της αθηρωματικής πλάκας είναι το κάπνισμα. Το κάπνισμα δρα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, αφού ο συνολικός αριθμός των τσιγάρων και η πρώιμη έναρξη του καπνίσματος αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος <sup>61</sup>.



**Εικόνα 7:** Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και θανάτων σχετιζόμενος με την ηλικιακή ομάδα ανδρών. Παρατηρείται ότι υπάρχει χρονοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στην ηλικία των καπνιζόντων και την εμφάνιση νοσηρότητας και θνητότητας.

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο καπνός του τσιγάρου επιδρά στα ενδοθηλιακά κύτταρα των λείων μυϊκών κυττάρων. Επίσης, μια σειρά από μελέτες έχει δείξει ότι το κάπνισμα οφείλεται και για τη δημιουργία θρόμβων. Σε επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Ευρώπη, ΗΠΑ και Αυστραλία, έχει φανεί ότι τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου διατρέχουν τόσο οι ενεργητικοί όσο και οι παθητικοί καπνιστές <sup>62</sup>.

Συνοπτικά, ο καπνός του τσιγάρου σχετίζεται με το έμφρακτο του μυοκαρδίου και την εμφάνιση ασταθούς ή σταθερής στηθάγχης, μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλικά επεισόδια ή ακόμα και σύγχυση ευθυνόμενη για άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η νόσος Alzheimer, οδηγεί σε αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αγγειοπάθεια.

Μελέτες σε 500.000 ενήλικες καπνιστές μεγαλύτερης ηλικίας από τα 60 έτη έχει φανεί ότι εμφάνισαν κατά 37% μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τους μη καπνίζοντες.

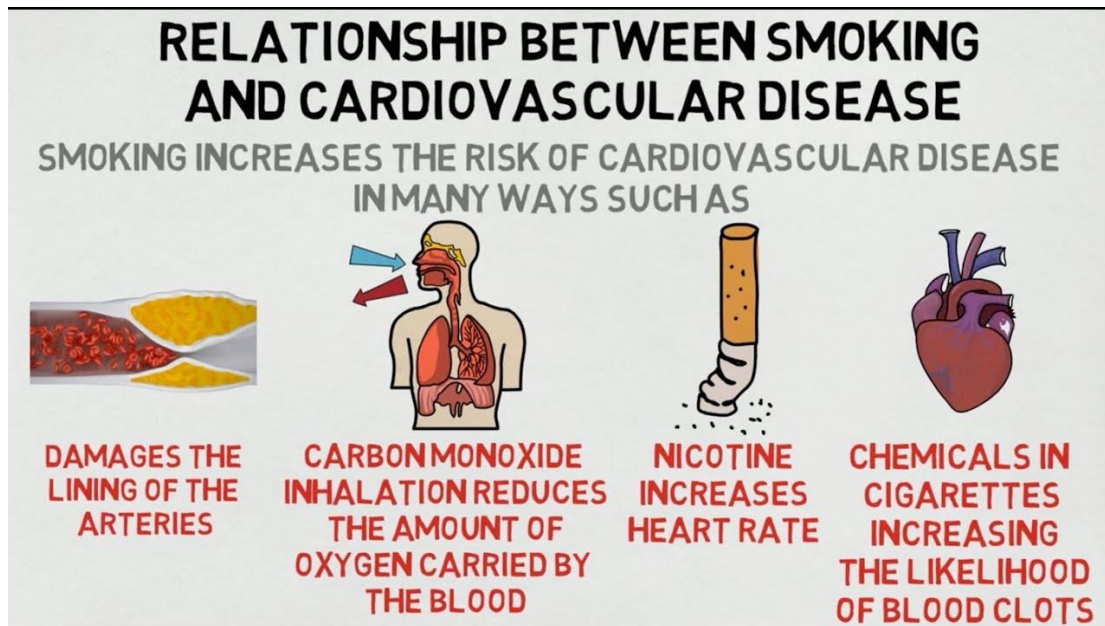
Το κάπνισμα επιταχύνει την προαγωγή της αθηρωμάτωσης και αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης θρομβωτικού επεισοδίου, αυξάνει την πιθανότητα σπασμού στεφανιαίων αγγείων και της στηθάγχης Prinzmetal <sup>63</sup>. Ένας άλλος μηχανισμός όπου εμπλέκεται η νικοτίνη είναι στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας. Η

αύξηση αυτή οφείλεται στην αυξημένη απελευθέρωση των κατεχολαμινών. Επηρεάζει και την οδό των κοιλιακών αρρυθμιών, μειώνοντάς την, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να οδηγείται στην εκδήλωση αρρυθμιών <sup>64</sup>. Όσον αφορά την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, φαίνεται ότι ο καπνός του τσιγάρου συνδέεται άμεσα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αγγείων, τα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης, τη διέγερση του συμπαθητικού και τελικά την αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης που οδηγεί σε αρτηριακή υπέρταση <sup>65</sup>.

Επίσης, σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) που περιέχεται στο τσιγάρο. Το μονοξείδιο του άνθρακα έχει την ιδιότητα να προσδένεται στην αιμοσφαιρίνη με μεγαλύτερη συγγένεια από ότι το οξυγόνο. Το σύμπλοκο αιμοσφαιρίνης-μονοξειδίου καλείται ανθρακυλαιμοσφαιρίνη και οδηγεί στη διαταραχή του ισοζυγίου προσφοράς-ζήτησης του οξυγόνου στους ιστούς. Η μειωμένη προσφορά οξυγόνου σε συνδυασμό με τις αυξημένες ανάγκες του μυοκαρδίου οδηγούν στην εκδήλωση της στηθάγχης <sup>65</sup>.

Τέλος, φαίνεται ότι το κάπνισμα μπορεί να μειώσει την ελαστικότητα του αορτικού τοιχώματος και να οδηγήσει στο αυξημένο μεταφορτίο στην αριστερή κοιλία της καρδιάς και στη μειωμένη αιματική ροή των στεφανιαίων αγγείων. Η μειωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιου αρτηρίας και η δόσοεξαρτώμενη σχέση καπνίσματος με πάχος συμπλέγματος στον έσω και μέσο χιτώνα των καρωτίδων έχει καλά χαρακτηριστεί πλέον <sup>66</sup>.

Οι ίδιοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί φαίνεται να ισχύουν και ύστερα από το κάπνισμα πούρων ή στους παθητικούς καπνιστές. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι παθητικοί καπνιστές εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 1,25 σε σχέση με όσους δεν έχουν εκτεθεί στον καπνό του τσιγάρου. Η πιθανότητα αυτή αυξάνεται εάν αυξάνεται και ο αριθμός των τσιγάρων όπου ο παθητικός καπνιστής εισπνέει ημερησίως. Επιπλέον, εμφανίζουν και αυξημένη πιθανότητα θρομβώσεων με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που μοιάζουν με των καπνιστών.



**Εικόνα 8: Συσχέτιση καπνίσματος και καρδιαγγειακών νοσημάτων.** Η νικοτίνη ευθύνεται για την αύξηση της καρδιακής συχνότητας, το μονοξείδιο του άνθρακα για τη μειωμένη διάθεση οξυγόνου στους ιστούς και λουπές χημικές ουσίες του τσιγάρου για τη δημιουργία θρόμβων.

Στη μελέτη INTERHEART, μια παγκόσμια μελέτη περίπτωσης (case-study) παρατηρήθηκε ότι το κάπνισμα τριπλασιάζει την πιθανότητα καρδιαγγειακού επεισοδίου με την πιθανότητα αυτή να αυξάνεται περαιτέρω σε νεαρής ηλικίας καπνιστές με αυξημένη συχνότητα καπνίσματος. Το γενετικό πλεονέκτημα των γυναικών έναντι της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (μικρότερη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τους άνδρες) φαίνεται να «εξανεμίζεται» όταν οι γυναίκες βρίσκονται σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών και καπνίζουν συστηματικά για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στη μελέτη Nurse's Health παρατηρήθηκε 4 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε νοσηλεύτριες που κάπνιζαν έναντι μη καπνιστών. Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξανόταν σημαντικά περισσότερο από τέσσερις φορές όταν η ηλικία έναρξης καπνίσματος ήταν πριν τα 15 έτη. Ενώ σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 2,4 εκατομμύρια κόσμο παρατηρήθηκε ότι γυναίκες καπνιστές εμφάνισαν 25% μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου σε σχέση με άνδρες καπνιστές<sup>55</sup>.

Στη μελέτη INTERSTROKE αναλύθηκαν 3000 περιπτώσεις από 22 χώρες όπου φάνηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι σημαντικά αυξημένο στους καπνιστές έναντι των μην καπνιστών. Η εμφάνιση εγκεφαλικών σχετίζεται άμεσα και θετικά με

την εύρυθμη λειτουργία του καρδιαγγειακού και στεφανιαίου συστήματος. Βρέθηκε ότι βαρείς καπνιστές, νεαροί καπνιστές και γυναίκες βρίσκονται στις πρώτες θέσεις εμφάνισης κάποιου εγκεφαλικού επεισοδίου.

Στην EPIC-Norfolk μελέτη, μελετήθηκαν 21.798 συμμετέχοντες και παρατηρήθηκε ότι το κάπνισμα 7-πλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης αορτικού ανευρύσματος και περιφερικής αγγειοπάθειας. Αποτελέσματα που συμφωνούν απόλυτα με μεταanalύσεις παλαιότερων μελετών που πραγματοποιήθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο. Αντίθετα, πρώην καπνιστές εμφάνισαν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης περιφερικής αγγειοπάθειας<sup>55</sup>.

### **1.3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της επίδρασης του καπνίσματος στη στεφανιαία νόσο**

Για πολλά χρόνια, παρ' όλη τη γνώση ότι το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για το 10% των περιστατικών με στεφανιαία νόσο, ήταν άγνωστοι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δράση αυτή του καπνού. Το 1993, ο Celermajer ήταν ο πρώτος που δημοσίευσε έρευνα για την επίδραση του καπνού στις αρτηρίες. Συγκεκριμένα, βρήκε ότι ο καπνός του τσιγάρου μειώνει σημαντικά τη διαστολή των αρτηριών που οφείλεται από τη ροή (flow-mediated dilatation, FMD) του αίματος σε υγιείς νέους. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στο χαρακτηρισμό της FMD τιμής ως ένα πρώιμο προγνωστικό δείκτη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η επίδραση του καπνίσματος αυτή στην FMD μειώνεται σημαντικά ένα χρόνο μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Η ευαισθησία του δείκτη τόσο σε καπνιστές όσο και σε παθητικούς καπνιστές, τον έχει καταστήσει και ως ένα πολύτιμο εργαλείο ανταπόκρισης του ασθενούς στα πρώτα στάδια της καπνό-επαγόμενης αθηρογένεσης<sup>67</sup>.

Επίσης, έχει φανεί σημαντικά στατιστική διαφορά στις τιμές των λιπιδίων ανάμεσα σε καπνίζοντες και μη καπνίζοντες. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι ο καπνός του τσιγάρου ευθύνεται για αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης πλάσματος, υψηλή συγκέντρωση της πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) και αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων στο αίμα. Επιπρόσθετα, μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης A1 και της υψηλής πυκνότητας

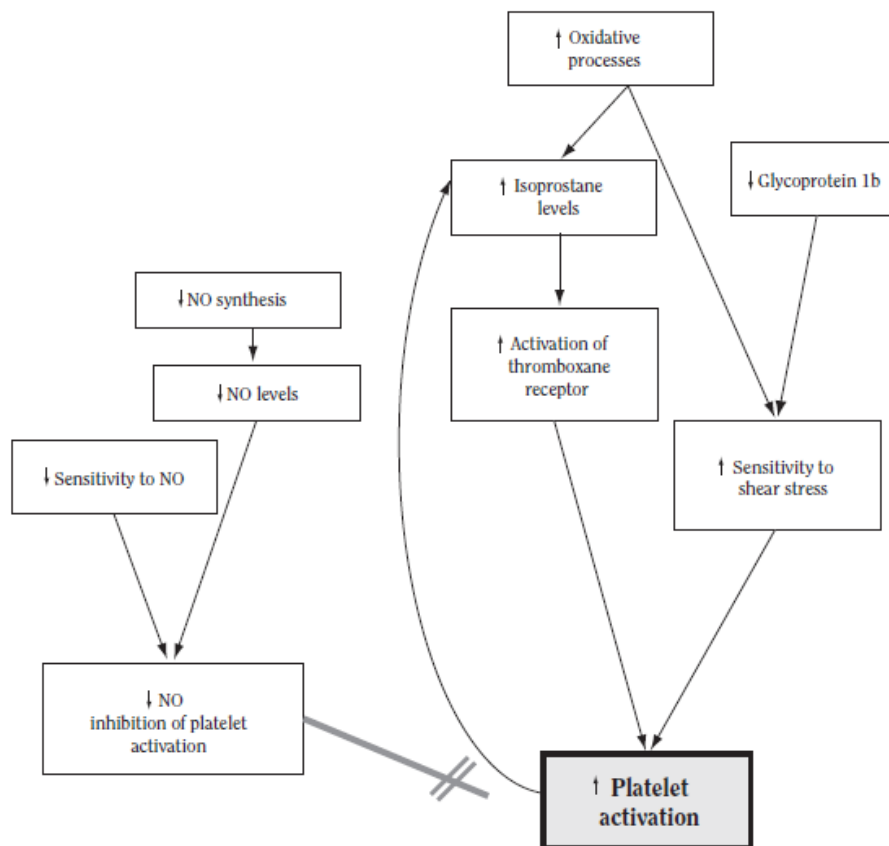
λιποπρωτεΐνης (High Density Lipoprotein, HDL), κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η τροποποίηση αυτή των επιπέδων λιπιδίων έχει αθηρωγόνες ιδιότητες και αποτελεί ένα πιθανό τρόπο εμπλοκής του καπνίσματος <sup>68</sup>

Επίσης, έχει βρεθεί και σημαντική συσχέτιση των επιπέδων λιπιδίων και στους παθητικούς καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Φαίνεται ότι και το παθητικό κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει το ισοζύγιο λιπιδίων στην κυκλοφορία και να οδηγήσει στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Αντίθετα όμως από την έγκαιρη βελτίωση του παράγοντα FMD μετά τη διακοπή του καπνίσματος, η αποκατάσταση των επιπέδων των λιπιδίων δεν πραγματοποιείται με το ίδιο γρήγορους ρυθμούς. Η μόνη βελτίωση που παρατηρείται με τη διακοπή είναι η αύξηση της συγκέντρωσης HDL στο αίμα, χωρίς αυτή να ακολουθείται από μείωση των επιπέδων VLDL, LDL και τριγλυκεριδίων <sup>69</sup>.

Εκτός από τη ποσοτική αλλαγή στα λιπίδια του αίματος, το κάπνισμα φαίνεται να οδηγεί και σε ποιοτικές αλλαγές των λιπιδίων. Συγκεκριμένα, τα οξειδωτικά και οι ελεύθερες ρίζες (Reactive Oxygen species, ROS) που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου σε συνδυασμό με τα ενδογενή οξειδωτικά μέσα του κυττάρου οδηγούν στη δημιουργία ενός οξειδωτικού περιβάλλοντος. Η αλλαγή αυτή του κυτταρικού περιβάλλοντος και του περιβάλλοντος της κυκλοφορίας οδηγεί στην οξειδωτική μορφοποίηση των λιπιδικών σωματιδίων και τελικά στην απενεργοποίησή τους. Σε πολλούς καπνίζοντες έχει βρεθεί πλήθος οξειδωμένων σωματιδίων στον ορό του αίματός τους αλλά και αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι της οξειδωμένης LDL (oxidized LDL, oxLDL). Επίσης, το υπεροξείδιο του υδρογόνου (superoxide,  $H_2O_2$ ) που δημιουργείται από τις ελεύθερες ρίζες, αντιδρά με το μονοξείδιο του αζώτου και παράγει την υπερόξυνιτρώδη ρίζα (peroxynitrite) η οποία εμπλέκεται άμεσα στην οξειδωτική τροποποίηση της LDL στο αίμα καπνιζόντων <sup>70</sup>.

Ένας άλλος μηχανισμός που παίζει ρόλο στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και συγκεκριμένα, ενεργοποιημένα μακροφάγα προσελκύονται στο σημείο του ενδοθηλίου όπου ξεκινά η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Επιπλέον, οι καπνιστές έχουν σημαντικά αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια τα οποία σχετίζονται άμεσα με το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών στις καρωτιδικές αρτηρίες. Επίσης, αυξημένος είναι και ο αριθμός των ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων στους καπνίζοντες

συγκριτικά με τους μη καπνίζοντες. Στον ορό των καπνίζόντων έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (Tumor necrosis factor α, TNFα) και ιντερλευκίνης 1β (IL-1β). Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), αποτελεί ένα κοινώς αποδεκτό δείκτη ύπαρξης φλεγμονής όταν βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στον ορό του αίματος <sup>71</sup>. Οι αλλαγές αυτές στο ανοσολογικό προφίλ των καπνίζόντων που προκαλούνται από το κάπνισμα έχει βρεθεί ότι σχετίζονται άμεσα με τις διαδικασίες δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας στο εσωτερικό των αγγείων, με τις ίδιες διεργασίες που αναφέρθηκαν να έχουν παρατηρηθεί και στους παθητικούς καπνιστές.



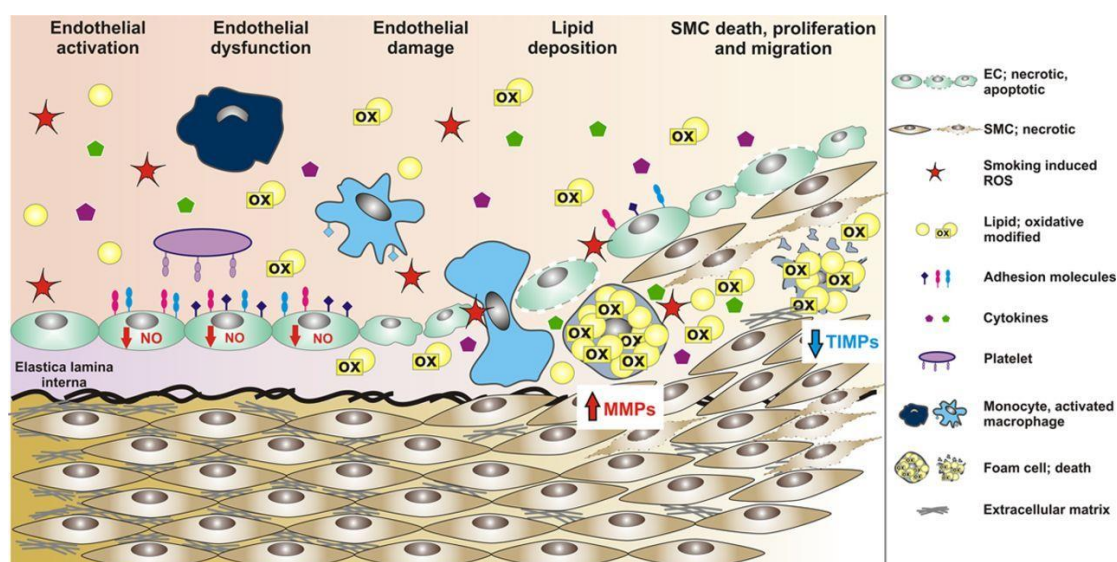
*Note:* Smoking decreases NO-mediated inhibition of platelet activation and increases platelet activation through oxidative stress and other mechanisms. NO = nitric oxide.

**Εικόνα 9:** Διαγραμματική απεικόνιση των γεγονότων που εμπλέκεται ο καπνός του τσιγάρου και οδηγεί στη δημιουργία θρόμβου στις στεφανιαίες αρτηρίες.



Εκτός από τον αυξημένο αριθμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού που παρατηρείται στην κυκλοφορία των καπνιζόντων, παρατηρείται και αυξημένη πρόσληψη λευκοκυττάρων από μόρια ενδοθηλιακής προσκόλλησης, αυξάνοντας περαιτέρω την πιθανότητα δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας.

Το κάπνισμα έχει επίσης αποδειχθεί ότι μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του διαλυτού μορίου προσκόλλησης κυττάρων στα αγγεία 1 (Vascular cell adhesion protein 1, VCAM-1) ιδίως σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο <sup>72</sup>.



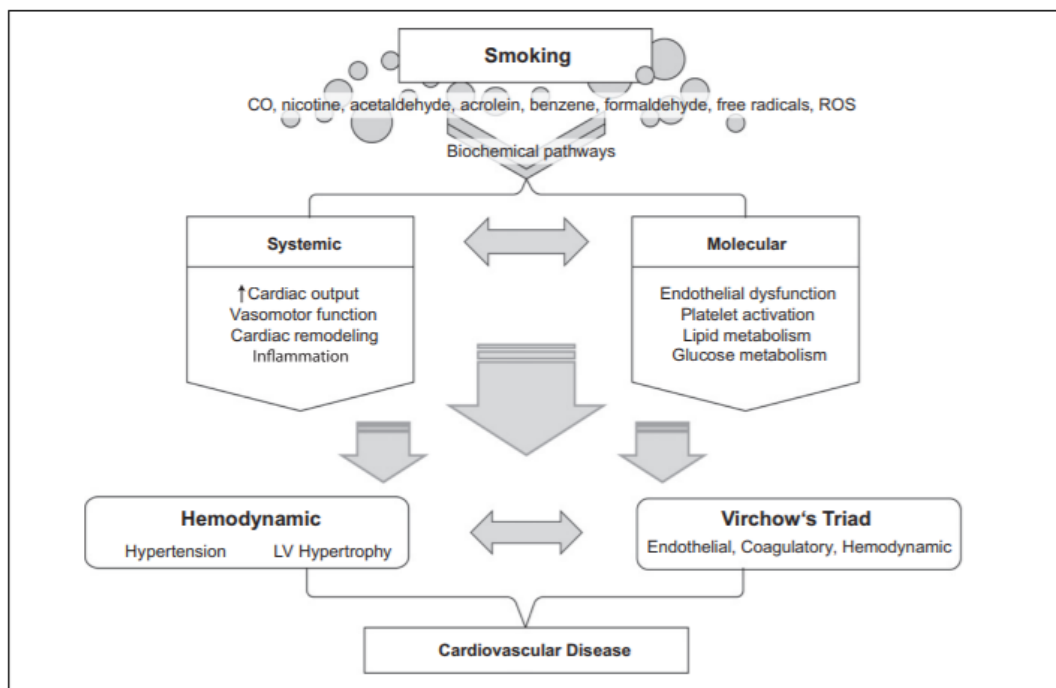
**Εικόνα 10: Σχηματική αναπαράσταση του καπνό-επαγόμενου σηματοδοτικού μονοπατιού στα ενδοθηλιακά τοιχώματα των αγγείων.** Το οξειδωτικό στρες δημιουργεί ένα οξειδωτικό περιβάλλον στο εσωτερικό των αγγείων και έχει ως αποτέλεσμα την οξείδωση της LDL. Επίσης, οξειδώνεται και το NO και οδηγεί σε περαιτέρω οξείδωση της LDL. Η οξειδωμένη LDL σε συνδυασμό με την αυξημένη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων στην περιοχή επάγουν τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας (<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/atvbaha.113.300156>).

Το φυσιολογικό ενδοθήλιο των αγγείων εκφράζει μια σειρά από παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τη ρύθμιση του ισοζυγίου και περιορισμού του θρόμβου καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με τη ρύθμιση του τόνου των αγγείων. Οι παράγοντες ρύθμισης του τόνου των αγγείων είναι οι αγγειοσυστολικές ουσίες (ενδοθηλίνη, αγγειοτενσίνη-II, θρομβοξάνη και προσταγλαδίνη H2) και αγγειοδιασταλτικές ουσίες (μονοξειδίο του αζώτου, προστακυκλίνη). Οι παράγοντες ρύθμισης του θρόμβου είναι

οι προθρομβωτικοί παράγοντες όπως αγγειοτενσίνη IV, ενδοθηλίνη -1, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, αιμοπεταλιακός αυξητικό παράγοντας (PDGF), παράγοντας Von Willebrand (VIII) και οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες όπως οξείδιο του αζώτου, ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (TPA), προστακυκλίνη (PGI<sub>2</sub>). Οι ουσίες που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου μπορούν να διαταράξουν τις δυο αυτές ισορροπίες και να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η εμπλοκή των ουσιών αυτών φαίνεται να γίνεται με αρκετούς μηχανισμούς, με τους δυο που ακολουθούν να είναι και οι επικρατέστεροι <sup>73</sup>.

Ο πρώτος μηχανισμός όπου εμπλέκονται οι ουσίες του καπνού είναι ότι η παραγωγή των ROS, μια διαδικασία η οποία μεσολαβείται από την ενεργοποίηση της οξειδάσης του νικοτιναμιδίου αδενίνης δινουκλεοτιδίου φωσφορικού (NADPH) και της κυκλοξυγενάσης (COX-2) με τη συμμετοχή του σηματοδοτικού μονοπατιού p38MAPK/Akt. Το οξειδωτικό περιβάλλον που δημιουργήθηκε μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Οι ελεύθερες ρίζες επίσης, οξειδώνουν και καταστέλλουν την τετραϋδροξυβιοπτερίνη (BH<sub>4</sub>). Η BH<sub>4</sub> είναι κρίσιμος συμπαράγοντας της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO (eNOS), με αποτέλεσμα την αποσύζευξη της συνθάσης και την παραγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου. Επίσης, τα ROS ενεργοποιούν και τους μεταγραφικούς παράγοντες της φλεγμονής όπως ο πυρηνικός παράγοντας κB (Nuclear factor κB, NF-κB) ο οποίος εμπλέκεται στη μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή <sup>74</sup>.

Ο καπνός του τσιγάρου φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα παραγωγής της ενδοθηλιακής προστακυκλίνης, να αυξάνει την προσκόλληση των μονοκύτταρων στο ενδοθήλιο και να αυξάνει την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II. Μελέτες έχουν δείξει ότι επίσης αυξάνεται η παραγωγή του παράγοντα του αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου [plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)], σε καπνίζοντες έναντι μη καπνίζόντων. Η αυξημένη έκφραση αυτή μεσολαβείται από την νικοτίνη και οδηγεί στη δημιουργία ενός θρομβωτικού περιβάλλοντος στο ενδοθήλιο. Επίσης, βρέθηκαν και αυξημένα επίπεδα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (t-PA). Αυξημένη συγκέντρωση του t-PA, επίσης, σημειώνεται και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Οι αυξημένες τιμές των παραγόντων αυτών σχετίζονται άμεσα με τη θρομβογένεση στις στεφανιαίες αρτηρίες <sup>75</sup>.



Εικόνα 11: Απεικόνιση των μονοπατιών που συσχετίζουν τον καπνό του τσιγάρου με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. CO: Carbon oxide (μονοξείδιο του άνθρακα), LV: Left ventricle (αριστερή κοιλία), ROS: Reactive Oxygen Species (δραστικές μορφές οξυγόνου) <sup>76</sup>.

Επιπρόσθετα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη διαταραχή της ομοιόστασης των λιπιδίων, οι καπνιστές εμφανίζουν και σημαντικές ανωμαλίες και στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Σε πολλές μελέτες κοόρτης έχει φανεί ότι το κάπνισμα σχετίζεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, με τη συσχέτιση αυτή να είναι δόσοεξαρτώμενη. Το κάπνισμα σχετίζεται άμεσα με την αντίσταση στην ινσουλίνη τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς, καθιστώντας τη ρύθμιση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα δύσκολη. Ειδικά σε διαβητικούς ασθενείς που είναι καπνιστές, έχει αποδειχθεί ότι απαιτείται μεγαλύτερη συγκέντρωση ινσουλίνης με σκοπό τη θεραπεία σε σύγκριση με μη καπνίζοντες ασθενείς. Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και η μειωμένη ικανότητα μείωσης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα καθιστά αυξημένη την πιθανότητα αγγειακών επιπτώσεων και ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αγγειοπάθειας <sup>76</sup>.

Ο ακριβής μηχανισμός του τρόπου όπου η νικοτίνη επιδρά στην αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος αλλά έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες. Από τις πιο επικρατείς θεωρίες είναι ότι η νικοτίνη επάγει την απελευθέρωση

και ρύθμιση των κατεχολαμινών στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Επίσης, το κάπνισμα φαίνεται να μειώνει και την ικανότητα επαναπρόσληψης της ινσουλίνης από τους περιφερικούς ιστούς μειώνοντας έτσι την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη. Άλλα χημικά παράγωγα του τσιγάρου επιδρούν απευθείας στα β-παγκρεατικά κύτταρα μειώνοντας την παραγωγή της ινσουλίνης και απευαισθητοποιώντας τους υποδοχείς ινσουλίνης στην περιφέρεια. Η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνεται περαιτέρω με την αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων στο αίμα <sup>77</sup>.

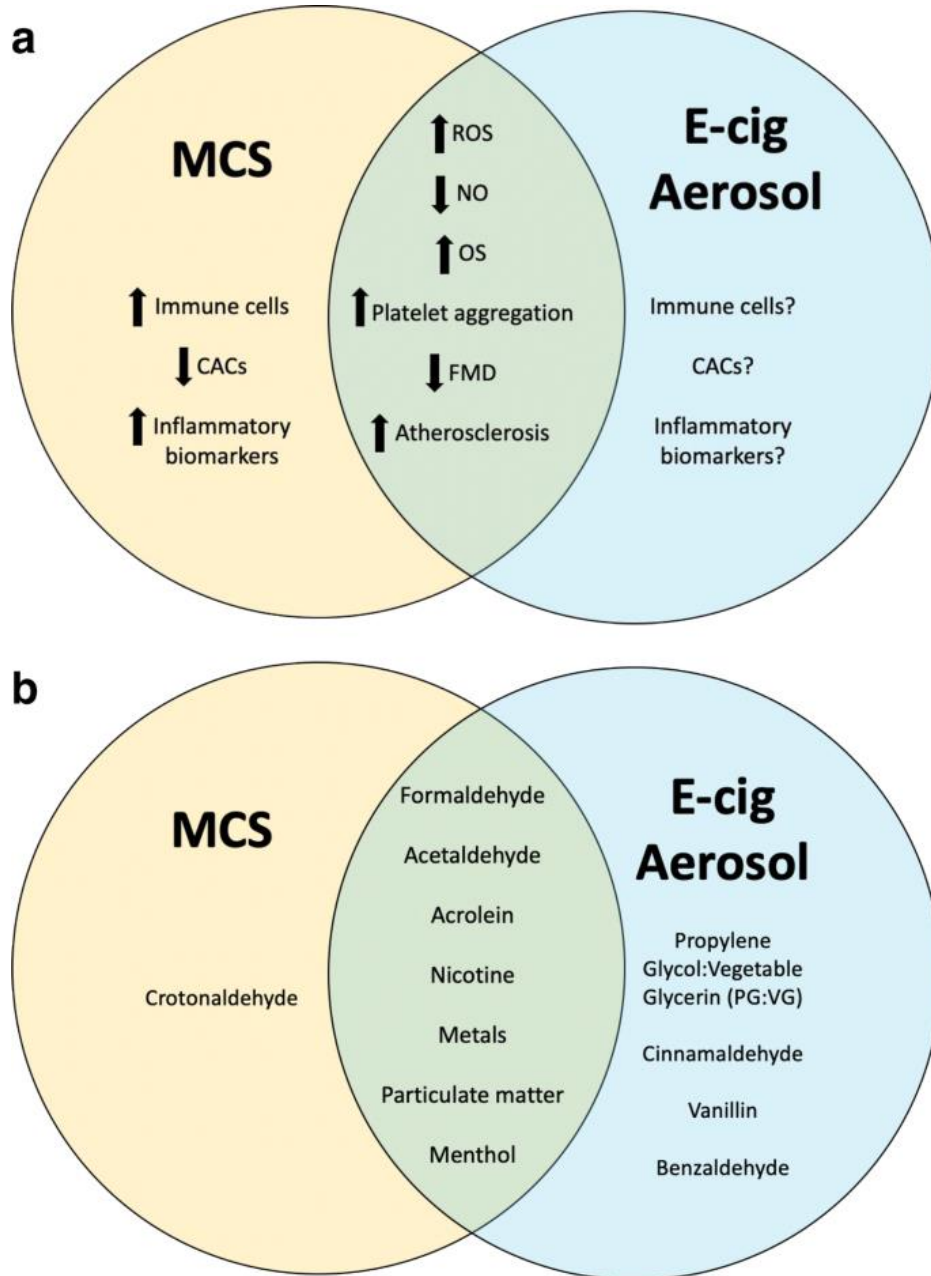
Εκτός από το χημικό υπόβαθρο της στεφανιαίας νόσου που δημιουργείται από το τσιγάρο, υπάρχει μια σειρά γονιδίων τα οποία επηρεάζονται από τις χημικές ουσίες του καπνού και οδηγούν σε μεταλλάξεις που σχετίζονται με το μεταβολισμό. Επίσης, πολλά γονίδια επιδέχονται επιγενετικών τροποποιήσεων οι οποίες μπορούν επίσης να αυξήσουν πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου με τις επιγενετικές αυτές τροποποιήσεις να σχετίζονται με την περαιτέρω καταστροφή του ενδοθηλίου των κυττάρων, να αυξάνουν την θρομβογένεση και τη φλεγμονή στο εσωτερικό των αγγείων.

### ***Άλλοι τύποι καπνού και στεφανιαία νόσος***

Όλες οι ανωτέρω παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας και της κοινωνίας σε συνεχείς εκστρατείες ενημέρωσης και δημιουργίας ιατρικών διακοπής του καπνίσματος. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν δημιουργηθεί από την καπνοβιομηχανία εναλλακτικά τσιγάρα όπως τα ηλεκτρονικά τσιγάρα. Τα πρώτα χρόνια θεωρούνταν ότι είναι αρκετά πιο ασφαλή διότι περιέχεται μόνο νικοτίνη σε συνδυασμό με χημικές ουσίες οι οποίες είναι βελτιωτικά γεύσης και επάγουν την καύση του ελαίου αυτού. Πλέον, έχει ξεκινήσει μια μεγάλη προσπάθεια από πολλά εργαστήρια παγκοσμίως, να απαντηθεί το ερώτημα «είναι τελικά τα ηλεκτρονικά τσιγάρα ασφαλή;»

Πολλές προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη σύγκριση μεταξύ των παραδοσιακών τσιγάρων και των ηλεκτρονικών τσιγάρων. Οι πρώτες μελέτες έχουν δείξει ότι και το ηλεκτρονικό τσιγάρο μειώνει την FMD, αυξάνει την παραγωγή των οξειδωτικών μορίων και των ROS και αυξάνει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευσή τους στο εσωτερικό του ενδοθηλίου. Βασικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι και

το ηλεκτρονικό τσιγάρο έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία εκτός από τη νικοτίνη πιθανόν σχετίζεται και με την ακρολεΐνη<sup>78</sup>.



**Εικόνα 12: Σύγκριση μεταξύ του παραδοσιακού τσιγάρου και του ηλεκτρονικού τσιγάρου.** (Α) Φαίνεται ότι και τα δυο είδη τσιγάρων αυξάνουν την παραγωγή ROS, οξειδωτικών μορίων και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων ενώ μειώνουν το μονοξειδίο και το FMD οδηγώντας στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. (Β) Όσον αφορά τις επιβλαβείς ουσίες που περιέχουν φαίνεται αρκετές να είναι κοινές και στους δύο τύπους (φορμαλδεΰδη, ακεταλδεΰδη, ακρολεΐνη, νικοτίνη, μέταλλα)<sup>78</sup>.

Η παραδοσιακή πίπα που κάπνιζε μεγάλη μερίδα κόσμου παλαιότερα παγκοσμίως, φαίνεται ότι σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ενώ και άλλες μορφές καπνού όπως το κάπνισμα του bidi (ή beedi) ενός παραδοσιακού είδους πούρου που συνηθίζεται να καπνίζεται στην Ινδία και την Ανατολικής Ασία. Συγκεκριμένα αυτό το τοπικό πούρο είναι καπνός τυλιγμένος σε φύλλα και συνηθίζεται η χρήση του από χαμηλότερης κοινωνικής και οικονομικής κατάστασης ομάδες. Φαίνεται ότι το bidi εμφανίζει μεγαλύτερες ποσότητες νικοτίνης και χημικών ουσιών σε σχέση με το παραδοσιακό τσιγάρο του δυτικού κόσμου. Η χρήση bidi και η μάσηση καθαρού καπνού που συνηθίζεται σε αυτές τις χώρες τετραπλασιάζουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιακού επεισοδίου και μάλιστα η πιθανότητα είναι σημαντικά αυξημένη και σε σχέση με το παραδοσιακό τσιγάρο. Μια μεγάλη νοσοκομειακή μελέτη δείχνει ότι η πιθανότητα είναι αυξημένη κατά 95% για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε όσους καπνίζουν 10 bidis ημερησίως σε σχέση με τους μη καπνιστές αλλά ακόμα και με τους καπνιστές 10 τσιγάρων ημερησίως.

Αντίστοιχα η χρήση πούρων και παραδοσιακών τσιγάρων της Βραζιλίας, του Μεξικό και της Αφρικής είναι επίσης υπεύθυνη για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και μάλιστα κατά 1,27 περισσότερο σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Όσον αφορά τη χρήση ναργιλέ ή γενικά όποιας μορφής καπνίσματος που σχετίζεται με τη χρήση νερού που είναι ευρέως διαδεδομένη σε Άραβες, Ασιάτες και μερικούς λαούς της Αφρικής δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να φανεί η επίδρασή τους στη στεφανιαία νόσο αλλά φαίνεται ότι η συσσώρευση του καπνού μέσω αυτής της καύσης επηρεάζει την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η έκθεση σε αυτού του είδους τον καπνό σε χρόνια χρήση 40 ετών έχει οδηγήσει σε τριπλάσια πιθανότητα στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τους μη καπνιστές.

#### 1.4. Οι ευεργετικές επιπτώσεις της διακοπής του καπνίσματος

Η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται ότι μπορεί να είναι ευεργετική σημαντικά όσον αφορά την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συγκεκριμένα, 20 λεπτά μόνο μετά το τελευταίο τσιγάρο η πίεση του αίματος μειώνεται και η θερμοκρασία του σώματος και οι παλμοί επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές. Ένα εικοσιτετράωρο μετά το τελευταίο τσιγάρο μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου ενώ 1 χρόνο μετά τη διακοπή του καπνίσματος μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου περίπου κατά 50% σε σχέση με έναν καπνιστή.

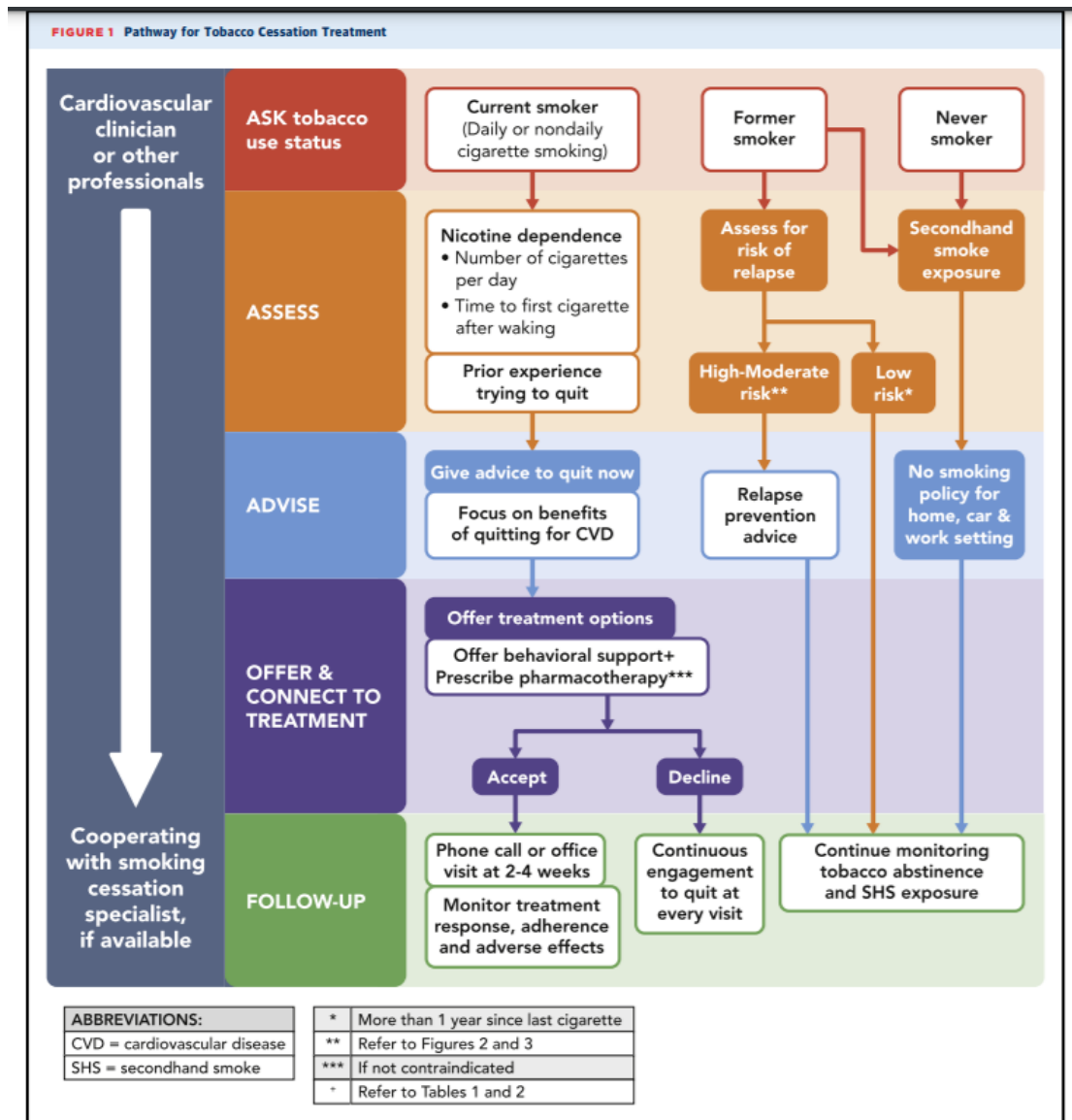
Σε βάθος πενταετίας από τη διακοπή του καπνίσματος, μειώνεται σημαντικά και η πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ενώ μέσα σε 15 χρόνια από τη διακοπή η πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι περίπου όση και σε έναν άνθρωπο που δεν έχει καπνίσει ποτέ.

Η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να αποτελεί κλειδί στην μείωση της πιθανότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και η σημαντική ευεργετική επίδραση αντικατοπτρίζεται στη βαρύτητα που έχει στην πρωτογενή αλλά και τη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αριθμεί πλέον 180 μέλη και από τους βασικούς του στόχους είναι η θέσπιση μια κοινής και ισχυρής στρατηγικής η οποία θα οδηγήσει στην καθολική διακοπή του καπνίσματος. Διαφορετικές πολιτικές και οικονομικές-φορολογικές στρατηγικές έχουν θεσπιστεί για την επίτευξη του στόχου αυτού.

Φαίνεται ότι η διακοπή του καπνίσματος σε κλειστούς χώρους έχει οδηγήσει σε 14% μειωμένη εισαγωγή περιπτώσεων με στεφανιαία νόσο στα νοσοκομειακά ιδρύματα παγκοσμίως.

Το 2018 εκδόθηκαν guidelines από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία για την θεραπεία της διακοπής του καπνίσματος όπου ανάλογα τη συχνότητα ή τον τύπο έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου προτεινόταν μια διαφορετική στρατηγική<sup>79</sup>.



Εικόνα 13: Πορεία θεραπείας διακοπής καπνίσματος σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>79</sup>.

Η διακοπή του καπνίσματος βασίζεται σε φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπου χρησιμοποιούνται τσίγλες και τσιρότα νικοτίνης βραδείας αποδέσμευσης με σκοπό την κάλυψη του χρήστη και τη μη εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης. Επίσης, έχουν δημιουργηθεί και εναιωρήματα νικοτίνης. Η αγωγή αυτή ενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα ενώ η εισαγωγή τους σε μια νοσοκομειακή μονάδα και η παρακολούθησή τους προτείνεται σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο νόσημα. Επίσης προτείνεται η ψυχολογική υποστήριξη από το θεράπων ιατρό αλλά και από κάποιο ειδικό ψυχολόγο όπου θα γίνεται παρότρυνση και θα επικροτείται η προσπάθεια του ασθενούς αλλά θα εξηγείται και το πόσο ευεργετικό είναι για την υγεία η



προσπάθεια αυτή. Απαιτεί τη συνεργασία πολλών φορέων και του οικογενειακού περιβάλλοντος μια τέτοια δράση και είναι μια μακροχρόνια και δύσκολη διαδικασία για τον καπνιστή<sup>79</sup>.

## Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Η σωστή λειτουργία της καρδιάς επηρεάζει τη σωστή και εύρυθμη λειτουργία όλου του ανθρώπινου οργανισμού. Η καρδιά ρυθμίζει την κυκλοφορία του αίματος σε όλους τους ιστούς, ένας μηχανισμός με τον οποίο γίνεται η διοχέτευση των σημαντικών θρεπτικών συστατικών και απομακρύνονται τα παραπροϊόντα του μεταβολισμού. Η καρδιά προμηθεύεται τα δικά της θρεπτικά συστατικά μέσω της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Οι στεφανιαίες αρτηρίες διοχετεύουν με ευκολία το οξυγονωμένο αίμα στην καρδιά όταν δεν παρατηρούνται στενώσεις. Η δημιουργία στενώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες υποδηλώνει παθολογική καταστροφή των αγγείων.

Η πάθηση των στεφανιαίων αρτηριών καλείται στεφανιαία νόσος, είναι μια παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και οδηγεί σε μη σωστή αιμάτωση του μυοκαρδίου, γεγονός που θα οδηγήσει στη θανάτωσή του. Βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι η δημιουργία αθηρωματικής πλάκας και η θρομβογένεση.

Για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου η θεραπευτική στρατηγική βασίζεται στην χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με σκοπό την αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και τελικά την αναστολή της δημιουργίας θρόμβου. Όμως εξαιτίας της πολυπαραγοντικότητας της ασθένειας, συχνά χρειάζεται να χορηγούνται και φάρμακα τα οποία θα μειώσουν τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια στο αίμα (φιβράτες, στατίνες), β-blockers, αναστολείς του συστήματος αγγειοτενσίνης-ρενίνης τα οποία θα ανακουφίσουν την καρδιά από τις αυξημένες απαιτήσεις ή θα ανακουφίσουν τον ασθενή από τη στηθάγχη.

Πολλοί τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες έχει βρεθεί να εμπλέκονται στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας και να οδηγούν στην εμφάνιση ενός οξέος ή χρόνιου στεφανιαίου επεισοδίου. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες συγκαταλέγονται η ηλικία, το φύλο, το γενετικό υπόβαθρο και η φυλή. Στους τροποποιήσιμους παράγοντες συμπεριλαμβάνονται άλλες παθολογικές καταστάσεις του ασθενούς όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, παχυσαρκία ή υπερχοληστερολαιμία. Επίσης, διάφορες συνήθειες όπως η κακή και πλούσια σε λίπη διατροφή, το αλκοόλ, η καθιστική ζωή και το κάπνισμα επίσης μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου.

Το 1/5 των περιπτώσεων των καρδιαγγειακών θανάτων αποδίδεται στο κάπνισμα. Υπάρχουν αρκετές μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία που αποδεικνύουν ότι το κάπνισμα αποτελεί έναν ιδιαίτερα προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου και η συσχέτιση αυτή είναι ανάλογη των τσιγάρων που μπορεί κάποιος να καπνίζει ανά ημέρα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία ποικίλουν.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου στην στεφανιαία νόσο με μεγαλύτερη έμφαση στο ρόλο του καπνίσματος. Επίσης, διερευνήθηκαν οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα εμπλέκεται στην ανάπτυξη και την προαγωγή των στεφανιαίων νοσημάτων.

Για την απάντηση στο θέμα μας δημιουργήθηκε το ερευνητικό ερώτημα το οποίο κληθήκαμε να απαντήσουμε μελετώντας τη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία, αναζητώντας άρθρα από βάσεις δεδομένων όπως Pubmed, Google scholar και Scopus. Οι μελέτες με τη μεγαλύτερη συνάφεια με το αντικείμενό μας αναλύθηκαν και μας οδήγησαν στην εξαγωγή συμπερασμάτων.

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περισσότερες από 4000 χημικές ουσίες με τουλάχιστον τις 250 εξ αυτών να είναι επιβλαβείς ενώ οι 69 έχουν καρκινογόνο δράση. Η βασική ουσία που σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η νικοτίνη, μια τριτοταγή αμίνη που ασκεί τη δράση της μέσω των νικοτινικών υποδοχέων τόσο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος όσο και στην περιφέρεια. Είναι γνωστό από τη δεκαετία του 1950 κιόλας ότι το κάπνισμα ευθύνεται για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και κυρίως για στεφανιαία νόσο.

Το κάπνισμα ευθύνεται για τη στένωση αρτηριών, τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας και την καταστροφή του ενδοθηλίου. Όλες αυτές οι βλάβες στο εσωτερικό των αγγείων οδηγούν στην εμφάνιση και πρόοδο της στεφανιαίας νόσου και άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων. Φαίνεται ότι η επίδραση του τσιγάρου είναι ίδια ανάμεσα σε καπνίζοντες και παθητικούς καπνιστές (secondhand tobacco users), σε όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν. Παρατηρείται ότι και στις δυο κατηγορίες το κάπνισμα μέσω της νικοτίνης αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης στηθάγχης ενώ το μονοξείδιο του άνθρακα που εισπνέεται κατά το κάπνισμα μειώνει την ικανότητα πρόσδεσης του οξυγόνου στην αιμοσφαιρίνη τόσο σε καπνιστές όσο και σε παθητικούς καπνιστές. Η συσχέτιση αυτή αντικατοπτρίζεται στο γεγονός ότι οι παθητικοί καπνιστές εμφανίζουν

αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσο κατά 1,25 σε σχέση με όσους δεν έχουν εκτεθεί στον καπνό του τσιγάρου.

Φαίνεται ότι το τσιγάρο αυξάνει τη συγκέντρωση των VLDL, LDL και τριγλυκεριδίων καθώς και την οξείδωση της LDL οδηγώντας στην δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας ενώ μειώνει τα επίπεδα της αντι-αθηρωματικής HDL. Επίσης, αυξάνει τα φαινόμενα φλεγμονής στο ενδοθήλιο είτε μέσω της αυξημένης συγκέντρωσης των κυτταροκινών είτε μέσω της ενεργοποίησης της μεταγραφής γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Επιπλέον, αναστέλλει και τις αγγειοδιασταλτικές ουσίες που εκφράζονται φυσιολογικά στο ενδοθήλιο οδηγώντας σε αγγειοσύσπαση.

Όλες αυτές οι βλαβερές επιπτώσεις του τσιγάρου που παρατηρούνται και στους παθητικούς καπνιστές έχουν οδηγήσει τις κυβερνήσεις στη θέσπιση νόμων όπου έχουν απαγορεύσει το κάπνισμα σε κλειστούς χώρους ενώ έχουν αυξήσει και τη φορολογία στα καπνικά προϊόντα ώστε να είναι ένας ανασταλτικός παράγοντας. Πολλές είναι οι εκστρατείες ενημέρωσης και πολλά τα σεμινάρια τα οποία εξηγούν τις επιπτώσεις του καπνίσματος αλλά και τις ευεργετικές δράσεις της διακοπής του. Οι εταιρείες και η φαρμακοβιομηχανία έχουν στρέψει την προσοχή τους σε προϊόντα διακοπής καπνίσματος με τσίγλες, εναιωρήματα και patches νικοτίνης όπου γίνεται βραδεία αποδέσμευση της και τελικά οδηγείται ο καπνιστής στη διακοπή του καπνίσματος. Πολλές εταιρείες όμως έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους στη δημιουργία ηλεκτρονικού τσιγάρου το οποίο βασίζεται στην καύση ενός ελαίου με διαφορετικές αρωματικές ουσίες και νικοτίνη. Για πολλά χρόνια πιστευόταν ότι είναι η ιδανική λύση όμως πλέον έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει επίσης το οξειδωτικό στρες στα κύτταρα, ενεργοποιεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και καταστρέφει το ενδοθήλιο με όμοιο τρόπο με το παραδοσιακό τσιγάρο.

Συνοψίζοντας, φαίνεται ότι σε χρόνιους καπνιστές η αθηρωμάτωση είναι μια διαδικασία η οποία εξελίσσεται ενώ νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση τετραυδροβιοπτερίνης (BH4) θα μπορούσε να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία ενώ η επίδραση του καπνού στον παράγοντα FMD θα μπορούσε να βελτιωθεί με τη λήψη κόκκινου κρασιού το οποίο περιέχει αντιοξειδωτικά μέσα.

## Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία τα βασικά συμπεράσματα που εξήχθησαν είναι ότι:

- 1) Η στεφανιαία νόσος θεωρείται παγκοσμίως από τις πρώτες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας και αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσος.
- 2) Η στεφανιαία νόσος επηρεάζεται τόσο από τροποποιήσιμους (κάπνισμα, αλκοόλ, διατροφή) όσο και από μη τροποποιήσιμους παράγοντες (φύλο, ηλικία, γενετικό υπόβαθρο)
- 3) Το κάπνισμα ευθύνεται για το 25% των περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου
- 4) Η νικοτίνη και το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία ενός οξειδωτικού περιβάλλοντος μέσα στο οποίο αναπτύσσεται πλήθος φλεγμονών και οξειδώνεται η LDL. Δυο βασικοί πυλώνες έναρξης της αθηρωματικής διαδικασίας.
- 5) Η επίδραση του καπνού είναι τόσο δοσοεξαρτώμενη όσο και χρόνοεξαρτώμενη όσον αφορά την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.
- 6) Το ηλεκτρονικό τσιγάρο φαίνεται ότι περιέχει ουσίες που επίσης δρουν βλαπτικά στο ενδοθήλιο και οδηγούν στην αθηρογένεση και θρομβογένεση
- 7) Φαίνεται ότι η επίπτωση του καπνού του τσιγάρου είναι ίδια ανάμεσα σε καπνιστές και παθητικούς καπνιστές αφού σε όσους έχουν εκτεθεί μόνο στον καπνό του τσιγάρου ως καπνιστές φαίνεται ότι έχουν υποστεί τις ίδιες βλάβες στο ενδοθήλιο και εμφανίζουν κατά 1,25 μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σχέση με όσους δεν έχουν εκτεθεί σε τέτοιο περιβάλλον.

## Σύνοψη διατριβής

Στόχος της παρούσας διατριβής αποτελεί η βιβλιογραφική αναζήτηση και η καταγραφή των πιο πρόσφατων μελετών που αφορούν την σύνδεση μεταξύ της στεφανιαίας νόσου και του καπνίσματος. Η συλλογή δεδομένων έγινε μέσω των βάσεων δεδομένων Google Scholar, Pubmed και Scopus, ενώ έγινε μελέτη στα πιο πρόσφατα άρθρα. Επιπλέον μελετήθηκαν τα νεότερα δεδομένα που αφορούν τους θεραπευτικούς αλγόριθμους (guide lines) και η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την συγγραφή ήταν αυτή του ερωτήματος PICO.

Στα πρώτα κεφάλαια γίνεται ανασκόπηση της παθοφυσιολογίας και της κλινικής εικόνας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση τους. Στην συνέχεια στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου στην στεφανιαία νόσο με μεγαλύτερη έμφαση στο ρόλο του καπνίσματος. Επίσης, διερευνήθηκαν οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα εμπλέκεται στην ανάπτυξη και την προαγωγή των στεφανιαίων νοσημάτων. Αφού έγινε η καταγραφή των κατάλληλων ενεργειών που λαμβάνουν χώρα και έχουν αποδεδειγμένο όφελος για τους ασθενείς, έγινε και αναφορά νέες προσεγγίσεις οι οποίες βρίσκονται ακόμα σε φάσεις κλινικών δοκιμών. Τέλος, αναφέρονται τα τελικά συμπεράσματα της μελέτης, από τα οποία φαίνεται ότι το κάπνισμα και συγκεκριμένα η νικοτίνη, εμπλέκεται σχεδόν σε όλους του παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας και κατά συνέπεια της στεφανιαίας νόσου. Το κάπνισμα εμπλέκεται στην καταστροφή του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αρτηριών, στην αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων και οξειδωμένης LDL στην κυκλοφορία και στη δημιουργία ενός οξειδωτικού περιβάλλοντος. Όλα αυτά τα φαινόμενα οδηγούν στην προσέλκυση κυττάρων του ανοσοποιητικού και τελικά στην δημιουργία αφρωδών κυττάρων που ευνοούν την αθηρωμάτωση.

\

## Βιβλιογραφία

1. Jain, V., Bordes, S. & Bhardwaj, A. Physiology, Pulmonary Circulatory System, in *StatPearls* (StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL); 2021).
2. Tucker, W.D., Arora, Y. & Mahajan, K. Anatomy, Blood Vessels, in *StatPearls* (StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL); 2021).
3. Jones, C.M. *et al.* Measurement science in the circulatory system. *Cell Mol Bioeng* **7**, 1-14 (2014).
4. Aune, D. *et al.* Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality - A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **27**, 504-517 (2017).
5. Sharma, S. & Hashmi, M.F. Partial Pressure Of Oxygen, in *StatPearls* (StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL); 2021).
6. Loukas, M., Sharma, A., Blaak, C., Sorenson, E. & Mian, A. The clinical anatomy of the coronary arteries. *J Cardiovasc Transl Res* **6**, 197-207 (2013).
7. Khan, M.A. *et al.* Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* **12**, e9349 (2020).
8. Pothineni, N.V.K. *et al.* Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J* **38**, 3195-3201 (2017).
9. Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A. & Nasri, H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* **5**, 927-946 (2014).
10. Toh, B.-H., Kyaw, T., Tipping, P. & Bobik, A. Chapter 71 - Atherosclerosis, in *The Autoimmune Diseases (Fifth Edition)*. (eds. N.R. Rose & I.R. Mackay) 1049-1066 (Academic Press, Boston; 2014).
11. Pirillo, A., Norata, G.D. & Catapano, A.L. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm* **2013**, 152786-152786 (2013).
12. Nelson, J.R., Wani, O., May, H.T. & Budoff, M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascular Pharmacology* **91**, 1-9 (2017).
13. Nicholls, S.J. *et al.* Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* **316**, 2373-2384 (2016).
14. Finn, A.V., Nakano, M., Narula, J., Kolodgie, F.D. & Virmani, R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **30**, 1282-1292 (2010).
15. Kloner, R.A. & Chaitman, B. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* **22**, 199-209 (2017).
16. Kotecha, T. & Rakhit, R.D. Acute coronary syndromes. *Clin Med (Lond)* **16**, s43-s48 (2016).
17. Canadiem (2018).
18. Brown, J.C., Gerhardt, T.E. & Kwon, E. Risk Factors For Coronary Artery Disease, in *StatPearls* (StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL); 2021).
19. Landmesser, U. & Hazen, S. HDL-cholesterol, genetics, and coronary artery disease: the myth of the 'good cholesterol'? *European Heart Journal* **39**, 2179-2182 (2018).
20. Mukamal, K.J. & Rimm, E.B. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Res Health* **25**, 255-261 (2001).

21. Ganguly, P. & Alam, S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* **14**, 6-6 (2015).
22. Csige, I. *et al.* The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res* **2018**, 3407306-3407306 (2018).
23. Piano, M.R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res* **38**, 219-241 (2017).
24. Cercato, C. & Fonseca, F.A. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr* **11**, 74-74 (2019).
25. Badimon, L., Chagas, P. & Chiva-Blanch, G. Diet and Cardiovascular Disease: Effects of Foods and Nutrients in Classical and Emerging Cardiovascular Risk Factors. *Curr Med Chem* **26**, 3639-3651 (2019).
26. Minelli, P. & Montinari, M.R. The Mediterranean Diet And Cardioprotection: Historical Overview And Current Research. *J Multidiscip Healthc* **12**, 805-815 (2019).
27. Pinckard, K., Baskin, K.K. & Stanford, K.I. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med* **6**, 69-69 (2019).
28. Fuchs, F.D. & Whelton, P.K. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension* **75**, 285-292 (2020).
29. De Rosa, S. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)* **9**, 2-2 (2018).
30. Kandaswamy, E. & Zuo, L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *Int J Mol Sci* **19**, 424 (2018).
31. Rashid, M.A., Edwards, D., Walter, F.M. & Mant, J. Medication taking in coronary artery disease: a systematic review and qualitative synthesis. *Ann Fam Med* **12**, 224-232 (2014).
32. Kärner, A., Dahlgren, M.A. & Bergdahl, B. Coronary heart disease: causes and drug treatment--spouses' conceptions. *J Clin Nurs* **13**, 167-176 (2004).
33. Mackenzie, I.S., Rutherford, D. & MacDonald, T.M. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* **10 Suppl 2**, S3-S3 (2008).
34. Boden, W.E., Padala, S.K., Cabral, K.P., Buschmann, I.R. & Sidhu, M.S. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. *Drug Des Devel Ther* **9**, 4793-4805 (2015).
35. Elliott, W.J. & Ram, C.V. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* **13**, 687-689 (2011).
36. Meredith, P.A. & Elliott, H.L. Dihydropyridine calcium channel blockers: basic pharmacological similarities but fundamental therapeutic differences. *J Hypertens* **22**, 1641-1648 (2004).
37. Siddiqui, M.A. & Keam, S.J. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs* **66**, 693-710 (2006).
38. Kaski, J.C. *et al.* Role of ivabradine in management of stable angina in patients with different clinical profiles. *Open Heart* **5**, e000725 (2018).
39. Peng, S. *et al.* The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* **177**, 780-785 (2014).
40. Pilgrim, T. & Windecker, S. Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Heart* **100**, 1750-1756 (2014).
41. Gelbenegger, G. *et al.* Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med* **17**, 198-198 (2019).
42. Yuan, J., Xu, G.M. & Ding, J. Aspirin Versus Clopidogrel Monotherapy for the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* **36**, 2062-2071 (2019).



43. Davies, A. *et al.* Prasugrel vs clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a model-based cost-effectiveness analysis for Germany, Sweden, the Netherlands, and Turkey. *J Med Econ* **16**, 510-521 (2013).
44. Brener, S.J. *et al.* Ticagrelor vs Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From a Single Institution Registry. *J Invasive Cardiol* **31**, 235-238 (2019).
45. Malik, A.H. *et al.* Meta-analysis of Dual Antiplatelet Therapy Versus Monotherapy With P2Y12 Inhibitors in Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* **127**, 25-29 (2020).
46. Andreasen, C. & Andersson, C. Current use of beta-blockers in patients with coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med* **28**, 382-389 (2018).
47. Bangalore, S. *et al.* Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Bmj* **356**, j4 (2017).
48. Biasucci, L.M., Stefanelli, A. & Biasillo, G. Statins and coronary artery disease: clinical evidence and future perspective. *Minerva Cardioangiol* **60**, 147-156 (2012).
49. Jaimes, R., 3rd *et al.* Plastics and cardiovascular health: phthalates may disrupt heart rate variability and cardiovascular reactivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **313**, H1044-h1053 (2017).
50. Bonaventura, A., Montecucco, F. & Liberales, L. Coronary stenting: A matter of revascularization. *World J Cardiol* **9**, 207-211 (2017).
51. Roever, L. PICO: Model for Clinical Questions. *Evidence-Based Medicine* (2018).
52. Moher, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews* (2015).
53. Belohlavek, R., Grissa, D., Guillaume, S., Mephu Nguifo, E. & Outrata, J. Boolean factors as a means of clustering of interestingness measures of association rules. *Annals of Mathematics and Artificial Intelligence* **70** (2013).
54. Musk, A.W. & de Klerk, N.H. History of tobacco and health. *Respirology* **8**, 286-290 (2003).
55. Dorairaj, P. *et al.* Cardiovascular, respiratory, and related disorders: Key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *The Lancet* **391** (2017).
56. Morgan, J.C., Byron, M.J., Baig, S.A., Stepanov, I. & Brewer, N.T. How people think about the chemicals in cigarette smoke: a systematic review. *J Behav Med* **40**, 553-564 (2017).
57. Talhout, R. *et al.* Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Public Health* **8**, 613-628 (2011).
58. Brennan, K.A., Lea, R.A., Fitzmaurice, P.S. & Truman, P. Nicotinic receptors and stages of nicotine dependence. *J Psychopharmacol* **24**, 793-808 (2010).
59. Herman, A.I., DeVito, E.E., Jensen, K.P. & Sofuoglu, M. Pharmacogenetics of nicotine addiction: role of dopamine. *Pharmacogenomics* **15**, 221-234 (2014).
60. O'Malley, M., King, A.N., Conte, M., Ellingrod, V.L. & Ramnath, N. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* **9**, 917-926 (2014).
61. Gallucci, G., Tartarone, A., Lerose, R., Lalinga, A.V. & Capobianco, A.M. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis* **12**, 3866-3876 (2020).
62. Al-Nasser, B. Influence of Tobacco Smoking on Perioperative Risk of Venous Thromboembolism. *Turk J Anaesthesiol Reanim* **48**, 11-16 (2020).
63. Choi, B.G. *et al.* Impact of Cigarette Smoking: a 3-Year Clinical Outcome of Vasospastic Angina Patients. *Korean Circ J* **46**, 632-638 (2016).

64. Byrne, C.J., Khurana, S., Kumar, A. & Tai, T.C. Inflammatory Signaling in Hypertension: Regulation of Adrenal Catecholamine Biosynthesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* **9**, 343-343 (2018).
65. Śliwińska-Mossoń, M. *et al.* The effect of smoking on endothelin-1 in patients with chronic pancreatitis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **23**, 288-296 (2015).
66. Süner, A. *et al.* [The effects of smokeless tobacco "Maras powder" and smoking on aortic elasticity in young adults]. *Turk Kardiyol Dern Ars* **42**, 741-746 (2014).
67. Cui, M. *et al.* Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* **25**, 836-845 (2018).
68. Jain, R.B. & Ducatman, A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged  $\geq 20$  years. *J Circ Biomark* **7**, 1849454418779310-1849454418779310 (2018).
69. Gastaldelli, A., Folli, F. & Maffei, S. Impact of tobacco smoking on lipid metabolism, body weight and cardiometabolic risk. *Curr Pharm Des* **16**, 2526-2530 (2010).
70. Messner, B. & Bernhard, D. Smoking and Cardiovascular Disease Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **34**, 509-515 (2014).
71. Barbieri, S. *et al.* Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction. *Cardiovascular research* **90**, 475-483 (2011).
72. Pott, G. *et al.* VCAM-1 Mediates Cigarette Smoke Extract Enhancement of Monocyte Adhesion to Human Carotid Vascular Endothelial Cells. *Medical Research Archives* **5** (2017).
73. Nevzorova, V.A., Brodskaya, T. & Zakharchuk, N. Smoking, Respiratory Diseases and Endothelial Dysfunction, (2018).
74. Golbidi, S., Edvinsson, L. & Laher, I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Curr Vasc Pharmacol* **18**, 1-11 (2020).
75. Ozaki, K., Hori, T., Ishibashi, T., Nishio, M. & Aizawa, Y. Effects of chronic cigarette smoking on endothelial function in young men. *J Cardiol* **56**, 307-313 (2010).
76. Kitami, M. & Ali, M.K. Tobacco, Metabolic and Inflammatory Pathways, and CVD Risk. *Glob Heart* **7**, 121-128 (2012).
77. Artese, A., Stamford, B.A. & Moffatt, R.J. Cigarette Smoking: An Accessory to the Development of Insulin Resistance. *Am J Lifestyle Med* **13**, 602-605 (2017).
78. Lynch, J., Jin, L., Richardson, A. & Conklin, D.J. Tobacco Smoke and Endothelial Dysfunction: Role of Aldehydes? *Current Hypertension Reports* **22**, 73 (2020).
79. Barua, R.S. *et al.* 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment. *J Am Coll Cardiol* **72**, 3332-3365 (2018).