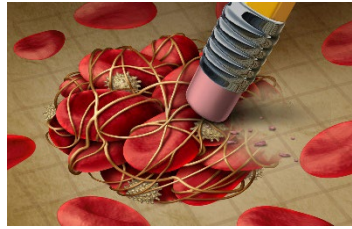




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ"

υπό

ΠΑΡΑΣΧΟΥ ΙΩΑΝΝΗ

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

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

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

Κ. Μακαρίτσης, , *Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Κ. Μακαρίτσης
2. Γ. Γιαμούζης
3. Κ. Παππάς

Αναπληρωματικό μέλος:

Μ. Ματσάγκας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Smoking and other risk factors of coronary artery disease

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές για τις γνώσεις που μας παρείχαν κατά την διάρκεια του μεταπτυχιακού όπως επίσης και τον κ. Μακαρίτση που ασχολήθηκε και ήταν ο επιβλέπων της εργασίας μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η στεφανιαία νόσος αποτελεί πρωταρχική αιτία θανάτου παγκοσμίως. Κύρια αιτία εμφάνισης της νόσου αποτελεί η συσσώρευση αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν τη σταθερή ή χρόνια στηθάγχη, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, την καρδιακή ανεπάρκεια και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Τροποποιήσιμοι αλλά και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου παίζουν κύριο ρόλο στην εμφάνισή της. Δίδεται έμφαση στην ανάλυση των τροποποιήσιμων παραγόντων όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και ιδιαιτέρως στο κάπνισμα, καθώς αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και ευθύνεται για το 1/3 των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο παγκοσμίως.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσης ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου με λεπτομερέστερη αναφορά στο κάπνισμα και την στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, θα γίνει ανάλυση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές, θα μελετηθούν οι επιπτώσεις των νέων καπνικών προϊόντων σε σχέση με την νόσο, οι κίνδυνοι του παθητικού καπνίσματος αλλά και τα οφέλη της διακοπής καπνίσματος σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Μεθοδολογία: Χρησιμοποιήθηκε η μηχανή αναζήτησης PubMed με την χρήση συγκεκριμένων όρων (λέξεις-κλειδιά) στην ελληνική είτε στην αγγλική για την ανεύρεση ερευνών καθώς και η εισαγωγή συγκεκριμένων κριτηρίων συμπερίληψης και αποκλεισμού για την επιλογή τους.

Συμπεράσματα: Το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και όταν συνδυάζεται και με άλλους παράγοντες κινδύνου έχει πολλαπλασιαστικό αποτέλεσμα. Οι εν ενεργεία καπνιστές παρουσιάζουν τουλάχιστον το διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση των πιο σημαντικών φαινοτύπων καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με μη-καπνίζοντες.

Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει σημαντική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ακόμη και με μικρό αριθμό τσιγάρων όπως επίσης και με το παθητικό κάπνισμα. Το ρίσκο αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια αλλά και ο αριθμός τσιγάρων που καπνίζει ο καπνιστής καθημερινά ενώ μειώνεται σημαντικά με την διακοπή καπνίσματος. Πρόσφατα δεδομένα για τα νέα καπνικά προϊόντα αποδεικνύουν πως η χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων επηρεάζει αρνητικά την ενδοθηλιακή λειτουργία, την ελαστικότητα των αρτηριών και ακόμη και τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο για στεφανιαία επεισόδια. Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν θα πρέπει να χαρακτηρίζονται ως ασφαλή για το καρδιαγγειακό σύστημα. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να οριοθετήσουν κατά πόσον η χρόνια χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου είναι λιγότερο επικίνδυνη για την καρδιαγγειακή υγεία από ό,τι το συμβατικό κάπνισμα.

Λέξεις-κλειδιά: *Στεφανιαία νόσος, ισχαιμική καρδιοπάθεια, παράγοντες κινδύνου, κάπνισμα, ηλεκτρονικό τσιγάρο, διακοπή καπνίσματος, αθηρωματική πλάκα*

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease is a leading cause of death worldwide. The main cause of the disease is the accumulation of atheromatous plaque in the coronary vessels. Clinical manifestations of the disease include stable or chronic angina pectoris, acute coronary syndromes, heart failure, and sudden cardiac death. Modifiable as well as non-modifiable risk factors play a major role in its occurrence. Emphasis is placed on the analysis of modifiable factors such as hypertension, diabetes, hyperlipidemia and especially in smoking, as it is an independent risk factor and responsible for 1/3 of cardiovascular disease deaths worldwide.

Purpose: The purpose of this review is to investigate the risk factors for coronary artery disease with more detailed reference to smoking and coronary artery disease. More specifically, an analysis will be made of the pathophysiological mechanisms that take place for the occurrence of coronary heart disease in smokers, the effects of new tobacco products in relation to the disease, the risks of passive smoking and the benefits of smoking cessation in patients with ischemic heart disease.

Methodology: The PubMed search engine was used using specific terms (keywords) in Greek or English to find studies as well as introducing specific inclusion and exclusion criteria for their selection.

Conclusions: Smoking is an independent risk factor for coronary heart disease and when combined with other risk factors has a multiplicative effect. Current smokers have at least twice the risk of developing the most important cardiovascular disease phenotypes, including acute myocardial infarction, stroke, and heart failure compared to nonsmokers. In addition, there appears to be a significant increase in cardiovascular risk even with a small number of cigarettes as well as with passive smoking. The risk increases as the duration and number of cigarettes the smoker smokes daily increases, while it decreases significantly with smoking cessation. Recent data on new tobacco products demonstrate that e-cigarette use negatively affects endothelial function, arterial elasticity, and even long-term risk of coronary events. E-cigarettes should not be labeled as safe for the cardiovascular system. Future studies should delineate

whether chronic e-cigarette use is less hazardous to cardiovascular health than conventional smoking.

Keywords: *Coronary heart disease, ischemic heart disease, risk factors, smoking, electronic cigarette, smoking cessation, atherosclerotic plaque*

Περιεχόμενα

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 1 |
| ABSTRACT | 3 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 7 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 7 |
| 1.1 Στεφανιαία Νόσος | 7 |
| 1.2 Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας | 8 |
| 1.3 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο..... | 10 |
| 1.3.1 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του επάρματος ST (NSTEMI) | 12 |
| 1.3.2 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ανάσπαση του επάρματος ST (STEMI) | 13 |
| 1.4 Συμπτωματολογία | 14 |
| 1.4.1 Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου..... | 15 |
| 1.5 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου | 16 |
| 1.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου | 19 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 21 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ | 21 |
| 2.1 Σκοπός της μελέτης | 21 |
| 2.2 Μεθοδολογία αναζήτησης | 22 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 24 |
| 3.1 Κάπνισμα και στεφανιαία νόσος..... | 24 |
| 3.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης στην στεφανιαία νόσο | 25 |
| 3.2.0 Κάπνισμα και ενδοθήλιο | 26 |
| 3.2.1 Κάπνισμα, οξειδωτικό στρες και θρόμβωση..... | 28 |
| 3.2.2 Κάπνισμα και λιπιδαιμικό προφίλ | 29 |
| 3.2.3 Κάπνισμα και φλεγμονώδης διαδικασία | 30 |
| 3.2.4 Νικοτίνη και καρδιαγγειακό σύστημα | 30 |
| 3.3 Παθητικό κάπνισμα και στεφανιαία νόσος | 33 |
| 3.4 Ηλεκτρονικό τσιγάρο και στεφανιαία νόσος | 35 |
| 3.5 Οφέλη διακοπής καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα..... | 37 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Συζήτηση | 39 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Συμπεράσματα | 40 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Σύνοψη | 42 |
| Βιβλιογραφία | 43 |

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Στεφανιαία Νόσος

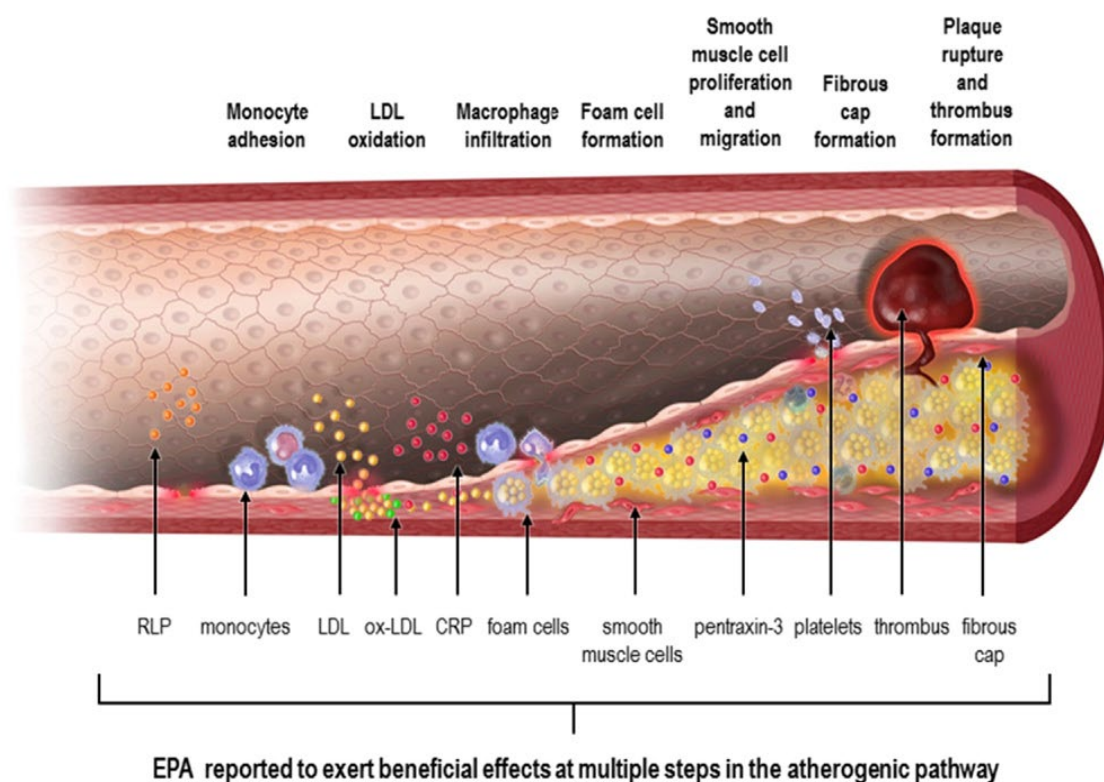
Η στεφανιαία νόσος αποτελεί κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Επηρεάζει περίπου 126 εκατομμύρια ανθρώπους δηλαδή περίπου το 1,72% του παγκόσμιου πληθυσμού. Εννέα εκατομμύρια θάνατοι οφείλονται σε στεφανιαία νόσο. Οι άνδρες εμφανίζουν τη νόσο συχνότερα από τις γυναίκες και η επίπτωση της ξεκίνα κυρίως μετά την τέταρτη δεκαετία της ζωής και αυξάνεται με την ηλικία. Κύρια αιτία εμφάνισης της νόσου αποτελεί η συσσώρευση αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία.

[\[1\]](#)

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν τη σταθερή ή χρόνια στηθάγχη, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, την καρδιακή ανεπάρκεια και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Όσον αφορά τον όρο οξέα στεφανιαία σύνδρομα, περιλαμβάνει την ασταθή στηθάγχη και το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST επάρματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (NSTEMI), όπως επίσης και το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του επάρματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (STEMI). Περίπου τα 2/3 των περιστατικών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο διαγιγνώσκονται με NSTEMI ενώ το υπόλοιπο 1/3 με STEMI. Η αυξημένη επίπτωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του επάρματος ST οφείλεται και στην αύξηση της ευαισθησίας των δοκιμασιών τροπονίνης τα τελευταία έτη. Άμεσο αποτέλεσμα, ασθενείς με συμπτωματολογία ασταθούς στηθάγχης να συγκαταλέγονται σε συμβάματα εμφραγμάτων με μη ανάσπαση του επάρματος ST. [\[2\]](#) [\[4\]](#)

1.2 Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας

Η φλεγμονή διαδραματίζει κύριο ρόλο στην παθογένεση της αθηρωματικής πλάκας. Η ασθένεια συνοδεύεται από ίνωση του έσω χιτώνα των αρτηριών, συσσώρευση αθηρωματικής πλάκας, πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και μετανάστευση ομάδων κυττάρων όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα και αιμοπετάλια ως απάντηση στην φλεγμονή.



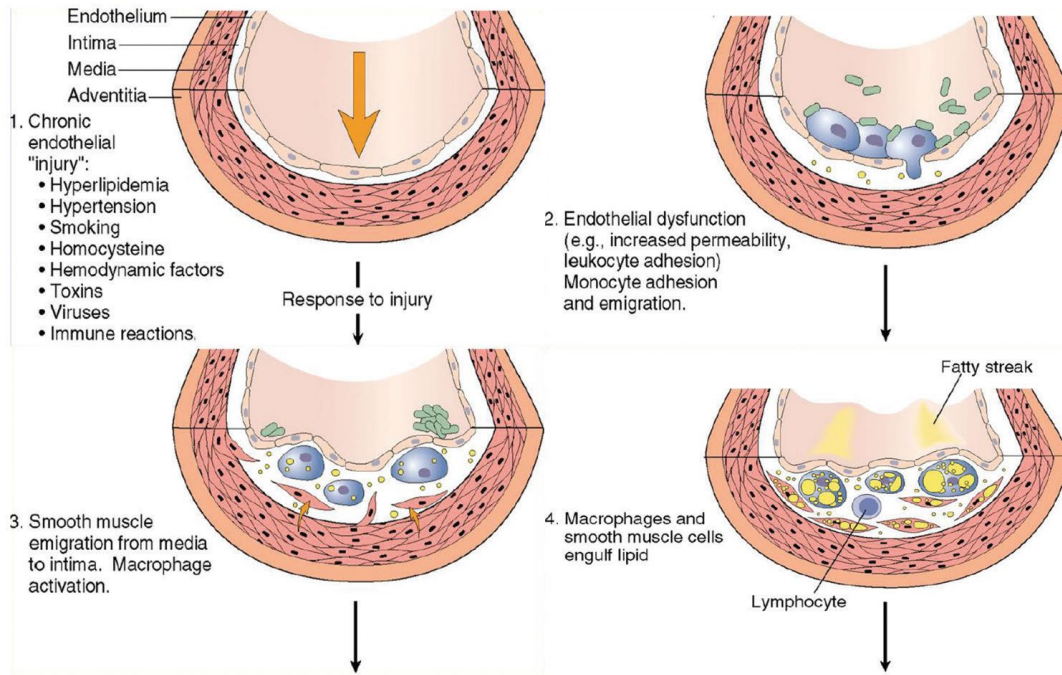
Εικόνα 1. Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας στεφανιαίας αρτηρίας. [3]

Nelson, J.R., Wani, O., May, H.T. & Budoff, M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascular Pharmacology* **91**, 1-9 (2017).

Πιο συγκεκριμένα, οι αρχικές βλάβες δημιουργούνται από την τοπική αύξηση των λιποπρωτεϊνών στο εσωτερικού του αυλού των αρτηριών λόγω αυξημένων επιπέδων στο αίμα. Τα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια αποτελούνται από πρωτεΐνες, φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και τριγλυκερίδια. Μία από τις πιο σημαντικές λιποπρωτεΐνες για την δημιουργία αθηροσκλήρυνσης είναι η LDL (Low-Density Lipoprotein). Συσσωρεύεται στον έσω χιτώνα των αρτηριών λόγω της ικανότητας της να διεισδύει στο ενδοθήλιο των αρτηριών ή να προσκολλάται στον εξωκυττάριο χώρο όπως οι πρωτεογλυκάνες. Στο σημείο της βλάβης υπάρχει δυσαρμονία των παραγόντων του εξωκυττάρου χώρου με άμεσο αποτέλεσμα να διευκολύνεται η επιπλέον συσσώρευση λιποπρωτεϊνών. Η αύξηση της διάρκειας παραμονής τους στον έσω χιτώνα, προκαλεί άμεση οξείδωση η οποία με τη σειρά της δημιουργεί έναν καταρράκτη παραγωγής κυτοκινών και προσέλκυσης λευκοκυττάρων λόγω ενεργοποίησης των κυττάρων του ενδοθηλίου. Η διείσδυση των μακροφάγων έχει άμεσο αποτέλεσμα την φαγοκυττάρωση των οξειδωμένων λιπιδίων LDL και την δημιουργία μιας ιδιαίτερης ομάδας κυττάρων, ονομαζόμενων ως foam cells (αφρώδη κύτταρα).

Η μεγάλη συσσώρευση αφρώδων κυττάρων είναι η αιτία δημιουργίας της αρχικής πλάκας. Πολλαπλά αφρώδη κύτταρα υπόκεινται διαδικασία απόπτωσης με άμεσο αποτέλεσμα την δημιουργία ενός πλούσιου σε οξειδωτικά λιπίδια και νεκρωτικό υλικό πυρήνα της πλάκας. Λόγω αύξησης της φλεγμονώδους διαδικασίας υπάρχει περαιτέρω αύξηση κυτταροτοξικών ουσιών όπως του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) και ελεύθερων οξειδωτικών ριζών (ROS) που οδηγούν σε περαιτέρω βλάβη του ενδοθηλίου. Οι προ-αναφερθείσες κυτταροτοξικές ουσίες που παράγονται, προκαλούν πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα με άμεσο αποτέλεσμα την δημιουργία αθηρωματικής πλάκας με εσωτερικό πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια, ο οποίος περιβάλλεται από ινώδη κάψα. Το πάχος της ινώδους κάψας θα καθορίσει το κατά πόσο η νόσος θα εκδηλωθεί ως σταθερή ή ασταθής στηθάγχη αρχικά στον ασθενή αλλά και τον κίνδυνο ρήξης. Η συνεχής αύξηση του μεγέθους της πλάκας στο εσωτερικό του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών προκαλεί μείωση της ροής του αίματος στο μυοκάρδιο. Η ρήξη της ινώδους κάψας λόγω ανεξέλεγκτης παραγωγής κυτταροτοξικών ουσιών ως απάντηση στην φλεγμονώδη αντίδραση θα προκαλέσει προσκόλληση αιμοπεταλίων και ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξεως στο σημείο

ρήξης, με άμεσο αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου ο οποίος μπορεί να είναι δυνητικά θανατηφόρος για τον ασθενή. [3]



Εικόνα 2. Αρχικά στάδια δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας. Πηγή: [3]

1.3 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Ο όρος οξύ στεφανιαίο σύνδρομο περιλαμβάνει την ασταθή στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του επάρματος ST (NSTEMI) και το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του εμφράγματος ST (STEMI). Για να χρησιμοποιηθεί ο όρος έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να υπάρχει αύξηση και/ή πτώση της τιμής ενός καρδιακού βιοδείκτη (κατά προτίμηση της καρδιακής τροπονίνης) με τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- Συμπτωματολογία ισχαιμίας.
- Νέα, ηλεκτροκαρδιογραφικά σημαντική αλλαγή του επάρματος ST ή T ή πρωτοεμφανιζόμενος αποκλεισμός αριστερού σκέλους.

- Ανάπτυξη παθολογικών επαρμάτων Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.
- Απεικονιστικά ευρήματα νέας απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή ανώμαλης λειτουργίας των τοιχωμάτων του.
- Εντόπιση θρόμβου στον εσωτερικό αυλό των στεφανιαίων αρτηριών κατά την διενέργεια αγγειοπλαστικής ή κατά την αυτοψία.

Επιπλέον, η μυοκαρδιακή νέκρωση μπορεί να ταξινομηθεί σε 5 υποτύπους σύμφωνα με την υποκείμενη αιτιολογία. Στην κλινική πρακτική ο τύπος I (έμφραγμα λόγω θρόμβου) και ο τύπος II (έμφραγμα λόγω ισχαιμίας, χωρίς θρόμβο) είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενοι.

Box 1. Subtypes of myocardial infarction⁶

- > **Type 1: spontaneous myocardial infarction**
Related to atherosclerotic plaque rupture, ulceration, fissuring, erosion or dissection with resultant intraluminal thrombus leading to decreased myocardial blood flow or distal platelet emboli with ensuing myocyte necrosis.
- > **Type 2: myocardial infarction secondary to ischaemic imbalance**
Myocardial injury with necrosis where a condition other than CAD contributes to imbalance between myocardial oxygen supply and/ or demand, eg coronary endothelial dysfunction, coronary artery spasm, coronary embolus, arrhythmia, anaemia, respiratory failure, hypotension, hypertension.
- > **Type 3: myocardial infarction resulting in death when biomarker values are unavailable**
Cardiac death with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic ECG changes or new left bundle branch block (LBBB), but death occurring before blood samples could be obtained or before cardiac biomarker could rise.
- > **Type 4a: myocardial infarction related to PCI**
Defined as elevation of troponin more than five times the 99th percentile of upper reference level in patients with normal baseline values, or a rise in troponin greater than 20% of baseline value. In addition, either (i) symptoms suggestive of myocardial ischaemia, (ii) new ischaemic ECG changes, (iii) angiographic loss of patency of major coronary artery or side branch or reduced flow, or (iv) imaging evidence of new regional wall motion abnormality of loss of viable myocardium.
- > **Type 4b: myocardial infarction related to stent thrombosis**
Stent thrombosis on angiography or autopsy with an associated rise and/or fall in cardiac biomarker values.
- > **Type 5: myocardial infarction related to CABG**
Elevation in cardiac biomarkers values more than 10 times with 99th percentile of upper reference level in patients with normal baseline values. In addition, either (i) new pathological Q waves or LBBB, (ii) angiographic evidence of new graft or native coronary artery occlusion, or (iii) imaging evidence of new regional wall motion abnormality of loss of viable myocardium.

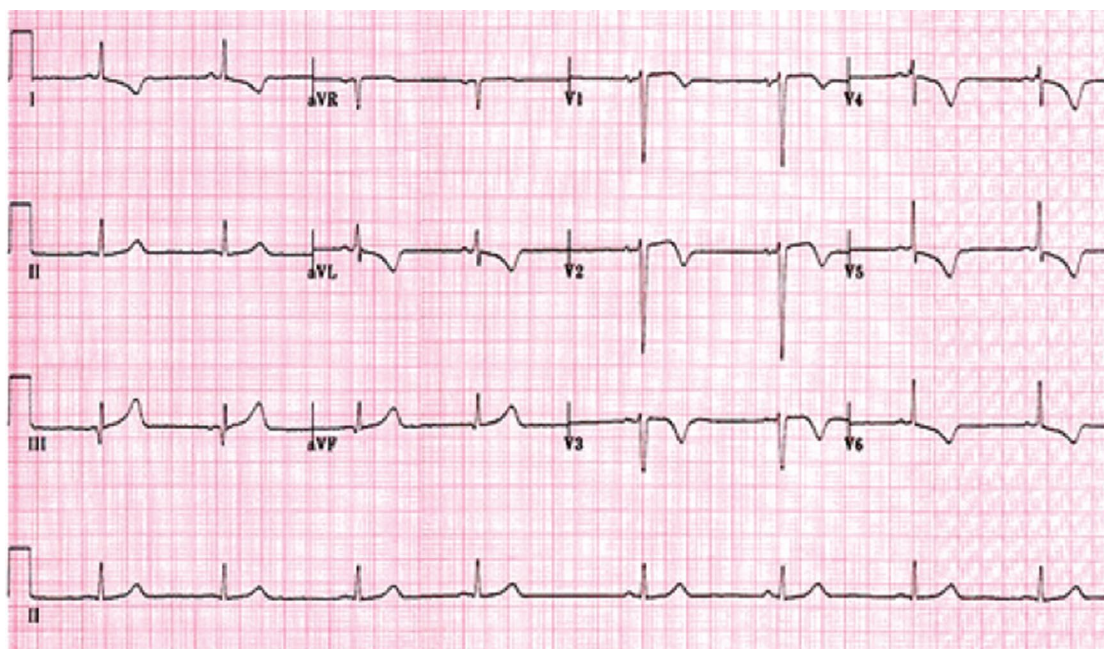
CABG = coronary artery bypass surgery; CAD = coronary artery disease; ECG = electrocardiogram; PCI = percutaneous coronary intervention

Εικόνα 3. (Υποτύποι μυοκαρδιακής νέκρωσης, πηγή: Clinical Medicine 2016 Vol 16, No 6: s43–s48)

1.3.1 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του επάρματος ST (NSTEMI)

Το NSTEMI μπορεί να προηγηθεί του STEMI ή του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Πάνω από 50% των ατόμων θα βιώσουν επαναλαμβανόμενη ισχαιμία παρά την αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση. Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης και της στεφανιαίας νόσου. Είναι σημαντικό ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου ή ασθενείς με ενεργό ισχαιμία να λαμβάνουν άμεση αντιμετώπιση με αγγειογραφία και πρωτογενή αγγειοπλαστική. Η διάγνωση πραγματοποιείται με το συνδυασμό του κλινικού ιστορικού, των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλαγών αλλά και το αποτέλεσμα των καρδιακών βιοδεικτών (καρδιακή τροπονίνη). Ένας αριθμός ερευνών αναφέρει πως αυξημένα επίπεδα τροπονίνης συσχετίζονται με αυξημένο ρίσκο θνητότητας. Πρόσφατα, υψηλής ευαισθησίας δοκιμασίες τροπονίνης έχουν γίνει διαθέσιμες, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση αλλά και τον αποκλεισμό του εμφράγματος μέσα σε χρονικό διάστημα 3 ωρών από την έναρξη του θωρακικού άλγους. Σημαντική είναι η κατανόηση της αύξησης των επιπέδων καρδιακής τροπονίνης από αιτίες ανεξάρτητες του εμφράγματος μυοκαρδίου, όπως είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η πνευμονική εμβολή, η καρδιακή ανεπάρκεια, η μυοκαρδίτιδα κ.α. Μια δυναμική αύξηση της καρδιακής τροπονίνης (με ή και χωρίς σημεία και συμπτώματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας) συνάδει με την διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ η μη αύξηση ή και ακόμη αύξηση σε επίπεδα ελάχιστα ανώτερα των φυσιολογικών ορίων θα πρέπει να οδηγήσει σε διερεύνηση άλλων αιτιών της συμπτωματολογίας.

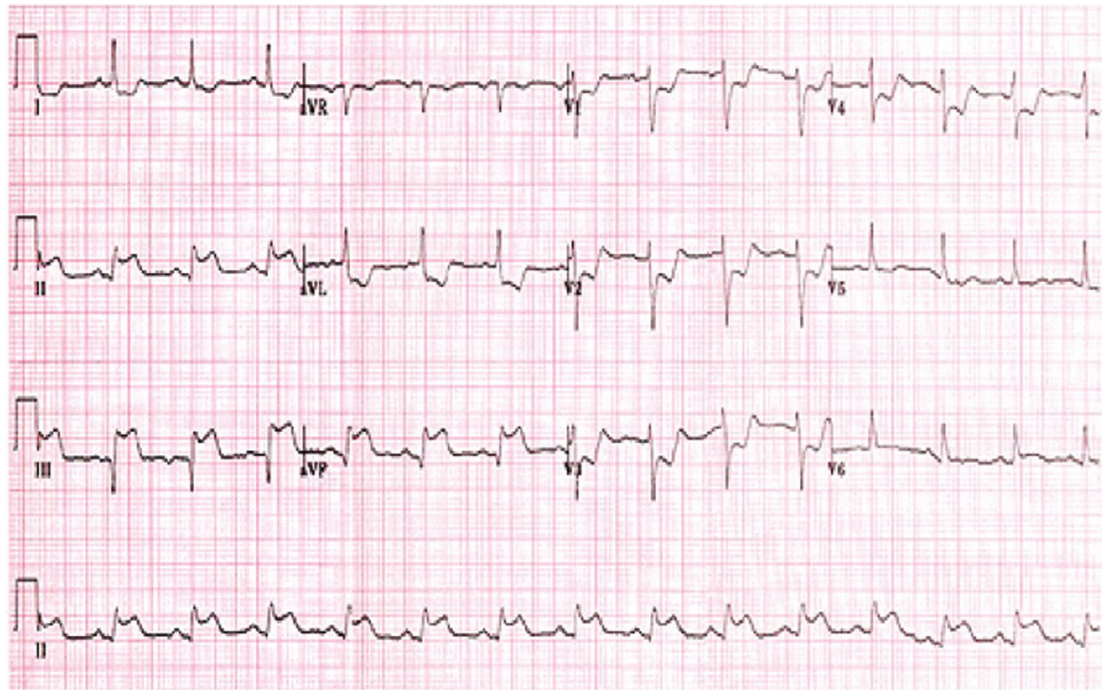
Για δοκιμασίες υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης, μια 5πλάσια αύξηση έχει άνω του 90% θετική προγνωστική αξία για έμφραγμα του μυοκαρδίου ενώ αύξηση 3πλάσια ή 4πλάσια του φυσιολογικού έχει θετική προγνωστική αξία μόνο 50-60%. [2] [4]



Εικόνα 4. (ΗΚΓ συμβατό με NSTEMI. Απαγωγές I, aVL, V2-V6 με δυναμικές αλλαγές του επάρματος ST και T. Πηγή: Clinical Medicine 2016 Vol 16, No 6: s43–s48)

1.3.2 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ανάσπαση του επάρματος ST (STEMI)

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του επάρματος ST (STEMI) σχετίζεται με μεγάλη θνησιμότητα και θνητότητα. Υπάρχει ολική απόφραξη του αυλού των αρτηριών στις περισσότερες των περιπτώσεων. Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση επαναιμάτωση είναι οι πιο αποτελεσματικοί τρόποι για τον περιορισμό της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και του μεγέθους του εμφράγματος και, ως εκ τούτου, τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών και καρδιακής ανεπάρκειας μετά από STEMI.



Εικόνα 5. (ΗΚΓ συμβατό με STEMI. Ανασπάσεις επάρματος ST στις απαγωγές II, III, aVF. Πηγή: Clinical Medicine 2016 Vol 16, No 6: s43–s48)

Η πρωτογενής αγγειοπλαστική (PCI) έχει καθιερωθεί ως η βέλτιστη μέθοδος επαναγγείωσης σε ασθενείς με STEMI καθώς μειώνει περισσότερο τη θνητότητα σε σχέση με την θρομβόλυση. Σε περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να εφαρμοστεί η πρωτογενής αγγειοπλαστική σε διάστημα μικρότερο των 120 λεπτών συστήνεται ως θεραπεία η χορήγηση θρομβόλυσης και η άμεση διακομιδή σε κέντρο που παρέχει τη δυνατότητα αγγειοπλαστικής. [5]

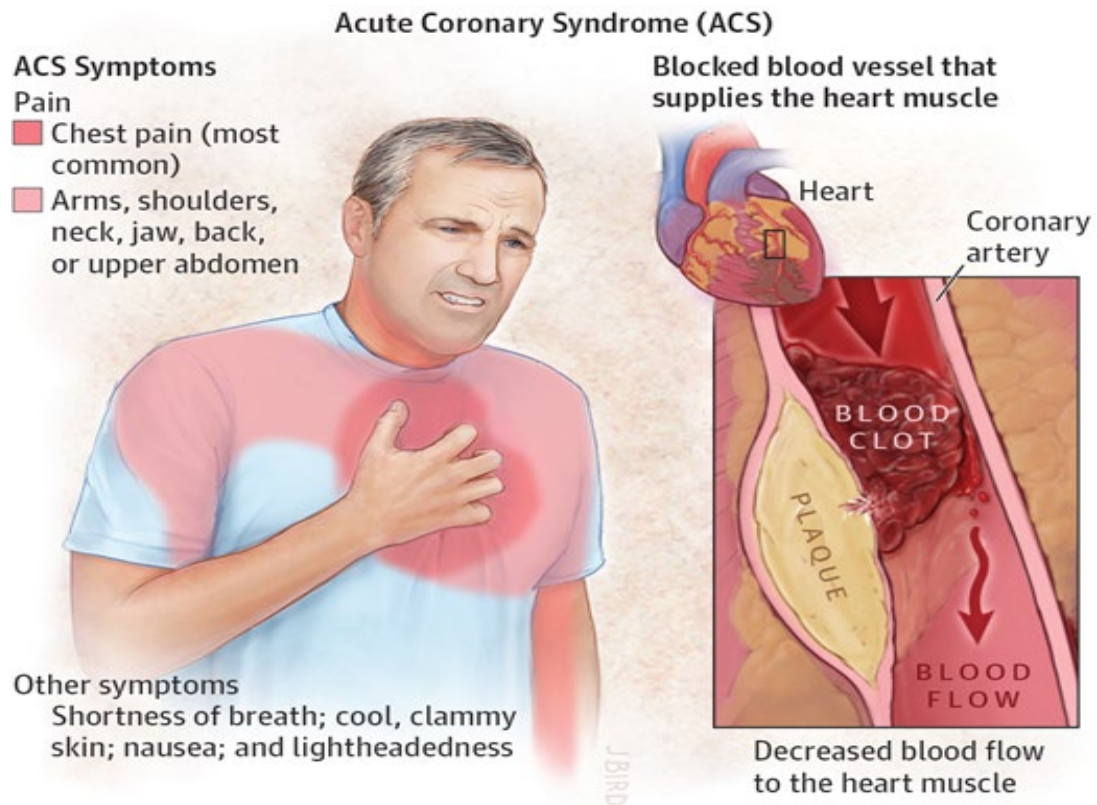
1.4 Συμπτωματολογία

Το κύριο σύμπτωμα των ασθενών με στεφανιαία νόσο είναι η στηθάγχη. Αποτελεί την κύρια έκφραση του θωρακικού άλγους οφειλόμενο στην μη ικανοποιητική άρδευση του μυοκαρδίου από τις στεφανιαίες αρτηρίες. Η στηθάγχη περιγράφεται ως ένα αίσθημα βάρους, πίεσης, σύνθλιψης ή ακόμη και πνιγμονής στην περιοχή του θώρακα. Η αίσθηση για ορισμένους ασθενείς είναι πιο ασαφής, συμπεριλαμβανόμενης μιας ήπιας ενόχλησης που μοιάζει με πίεση, αιμωδία ή και μια αίσθηση καύσους στην περιοχή του θώρακα. Κοινή ακτινοβολός περιοχή του άλγους μπορεί να είναι κατά κύριο λόγο η ωλένια περιοχή του αριστερού βραχίονα, ο τράχηλος, η κάτω γνάθος, ο

δεξιός βραχίονας καθώς και το επιγάστριο. Εκτός από τη στηθάγχη, άλλα συμπτώματα όπως δύσπνοια, εύκολη κόπωση, εφίδρωση και ένα λιποθυμικό επεισόδιο είναι επίσης κοινά στην ισχαιμία του μυοκαρδίου και μπορούν να χαρακτηριστούν ως στηθαγγικά ισοδύναμα ειδικά για ηλικιωμένους ασθενείς. Η τυπική στηθάγχη εκδηλώνεται όταν αυξάνονται οι ανάγκες για αιμάτωση του μυοκαρδίου, όπως με το γρήγορο βάδην, την άσκηση, την έκθεση σε περιβάλλον με χαμηλές θερμοκρασίες ή μετά από ένα μεγάλο γεύμα. Διαρκεί συνήθως λίγα λεπτά και η ένταση της μειώνεται ή και εξαλείφεται με την ανάπαυση ή με την χορήγηση νιτρογλυκερίνης. Στηθάγχη η οποία παρουσιάζεται σε ηρεμία και δεν υφίεται με φαρμακευτική αγωγή ή η διάρκεια της είναι μεγαλύτερη των 30 λεπτών παραπέμπει σε πιθανή ασταθή αθηρωματικής πλάκα και χρήζει άμεσης παρέμβασης είτε με επιθετική φαρμακευτική αγωγή είτε με μηχανική αντιμετώπιση. Συχνό φαινόμενο είναι η παρουσία ασθενών στο τμήμα επειγόντων με άτυπο θωρακικό άλγος. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με συμπτώματα όπως πλευριτικού τύπου άλγος, θωρακικό άλγος που διαρκεί για ώρες ή ημέρες ή για λίγα λεπτά, άλγος εντοπιζόμενο σε συγκεκριμένο σημείο με το δάκτυλο του ασθενούς (fingertip pain) ή άλγος το οποίο αλλάζει χαρακτήρα με τις κινήσεις του σώματος δεν είναι τυπικά χαρακτηριστικά στηθάγχης και πρέπει να γίνει περαιτέρω έλεγχος για νοσήματα άλλων συστημάτων. [6]

1.4.1 Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Το έντονο θωρακικό άλγος, το άγχος και η αγωνία είναι κοινά κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συνήθως παρατηρείται μια αγωνιώδης έκφραση προσώπου συνοδευόμενη από έντονο θωρακικό άλγος και ταχύπνοια. Οι ασθενείς είναι ωχροί λόγω συστημικής διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος με συνοδό εφίδρωση. Ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με σοβαρή ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας οφειλόμενη σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα καρδιογενούς σοκ, όπως κυάνωση, εφίδρωση, υγρό και κρύο δέρμα, έντονη δύσπνοια, ταχύπνοια, αίσθημα πνιγμονής και άλλες φορές βρίσκονται σε συγχυτική κατάσταση.[6] [7]

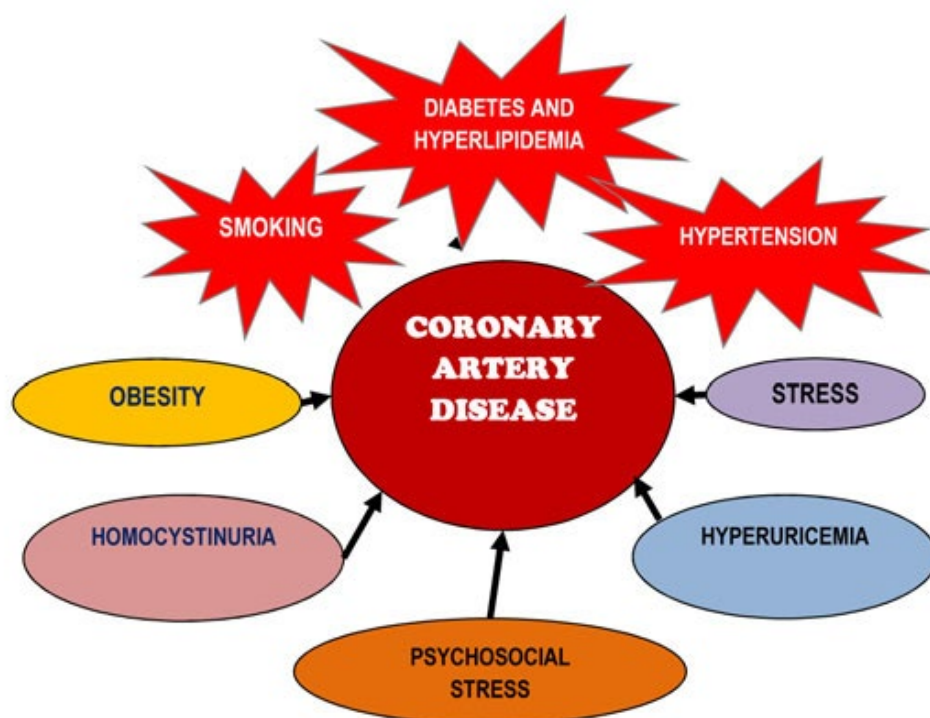


Εικόνα 6. (Συμπτωματολογία ασθενών με στεφανιαία νόσο. Πηγή: Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA. Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2015;314(18):1990. doi:10.1001/jama.2015.12743 [7])

1.5 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου

Η γνωστή σε όλους μας μελέτη Framingham (1948) ήταν η πρώτη που μελέτησε τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Από τότε έως και σήμερα πολλές άλλες μελέτες κοόρτης (FINRISK, PIVUS, POEM, PREDICT etc.) συνέχισαν την έρευνα σχετικά με το θέμα καταλήγοντας στην ομαδοποίηση όλων των παραγόντων σε 2 κατηγορίες: Τους τροποποιήσιμους και Μη-τροποποιήσιμους παράγοντες. Στην πρώτη κατηγορία (τροποποιήσιμοι) ανήκουν η υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, το ψυχολογικό στρες, η υπερουριχαιμία, η ομοκυστεϊναιμία και ο καθιστικός τρόπος ζωής. Στην δεύτερη

κατηγορία (μη-τροποποιήσιμοι) ανήκουν το φύλο, η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό/κληρονομικότητα και η εθνικότητα. [8]



Εικόνα 7. Τροποποιήσιμοι παράγοντες στεφανιαίας νόσου. (Πηγή: Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. J Cell Physiol. 2019 Aug;234(10):16812-16823. doi: 10.1002/jcp.28350. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30790284.)

Οι κυριότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες που συσχετίζονται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι το **κάπνισμα**, το οποίο θα μελετηθεί εκτενέστερα στο ειδικό μέρος της παρούσης εργασίας, η **αρτηριακή υπέρταση**, ο **σακχαρώδης διαβήτης** και η **υπερλιπιδαιμία**.

Ισχυρή συσχέτιση με την αρτηριακή υπέρταση και την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου βρέθηκε στην μελέτη PROCAM υποδεικνύοντας τον επιπολασμό της υπέρτασης σε

ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Παθοφυσιολογικά, λόγω εναπόθεσης λιπιδίων και αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία υπάρχει αύξηση της ενδοτοιχωματικής πίεσης των αρτηριών με άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση της μηχανικής καταπόνησης που σε βάθος χρόνου οδηγεί σε μειωμένη ανταπόκριση της στεφανιαίας παροχής. [9]

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι άλλος ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η μελέτη INTERHEART ήταν η πρώτη που απέδειξε την συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη με την εμφάνιση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, το 10% των ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου οφειλόταν στην παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη. Εκτός του ότι αποτελεί ισχυρό παράγοντα εμφάνισης της νόσου, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι περισσότερο ευάλωτοι στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, παχυσαρκίας, υπερλιπιδαιμίας και αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου στο αίμα. Το ποσοστό καρδιακών παθήσεων είναι 2,5 φορές περισσότερο σε διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με άτομα που δεν παρουσιάζουν τη νόσο. Οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιθετική φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.[8], [10]

Η υπερλιπιδαιμία θεωρείται ως ο δεύτερος πιο συχνός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Συνήθως παρουσιάζεται με αύξηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων, μείωση της HDL και αύξηση της LDL στο αίμα. Μέσω πρωτογενούς ή δευτερογενούς πρόληψης, κυρίως για την μείωση της LDL με την χρήση στατινών έχει παρατηρηθεί μείωση όχι μόνο του κινδύνου εμφάνισης καρδιακού συμβάματος αλλά και της θνητότητας από ισχαιμική καρδιοπάθεια. [10]

Όσον αφορά τους μη-τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται μετά την ηλικία των 35 ετών σε άνδρες και σε γυναίκες. Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μετά την ηλικία των 40 ετών είναι 49% για τους άνδρες και 32% για τις γυναίκες ενώ για τα άτομα ηλικίας 70 ετών και άνω μειώνεται στο 35% για τους άνδρες και στο 24% για τις γυναίκες. [11]

Επιπλέον, οι άνδρες βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου απ' ό,τι οι γυναίκες και όσον αφορά το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου καθώς ασθενείς που έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο σε ηλικία 50 ετών και κάτω έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας από

τη νόσο. Τέλος, παράγοντα κινδύνου αποτελεί επίσης η παρουσία αδερφού ή πατέρα με στεφανιαία νόσο σε ηλικία κάτω των 55 ετών και παρουσία αδερφής ή μητέρας σε ηλικία κάτω των 65 ετών. [12]

1.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου

Τις τελευταίες δεκαετίες η εξέλιξη πάνω στον τομέα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου ήταν ραγδαία όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή αλλά και την επεμβατική αντιμετώπιση της νόσου με άμεσο αποτέλεσμα την μείωση της θνητότητας μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Η δευτερογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει τη διαχείριση τόσο των παραγόντων του τρόπου ζωής όσο και των φυσιολογικών παραμέτρων, με φαρμακευτική αγωγή. [13]

Ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου παίζουν τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα στα οποία συμπεριλαμβάνονται η ασπιρίνη, οι θειενοπυριδίνες και οι ανταγωνιστές IIb/IIIa. Κύρια δράση τους είναι η αναστολή της ενεργοποίησης-συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και η αναστολή της δημιουργίας του αρχικού αιμοπεταλιακού θρόμβου. Η ασπιρίνη μπορεί να τροποποιήσει την επίδραση των αιμοπεταλίων καθώς έχει την ικανότητα να αδρανοποιεί την δράση του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX) μη-αναστρέψιμα, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή προσταγλανδινών. Η αδρανοποίηση του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης και πιο συγκεκριμένα του COX-1 προκαλεί την αναστολή της θρομβοξάνης (TXA-2), μιας πρωτεΐνης η οποία εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια και προκαλεί την ενεργοποίηση/συσσώρευση τους. Άμεσο αποτέλεσμα της παραπάνω διαδικασίας είναι η αδρανοποίηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων μη αναστρέψιμα. Η δοσολογία της ασπιρίνης για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος κυμαίνεται από 75-150mg για μακροχρόνια χρήση, παρόλα αυτά, χρειάζεται δόση φόρτισης 150-325mg σε οξεία φάση.

Η δεύτερη κατηγορία αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είναι οι θειενοπυριδίνες. Η πρώτη θειενοπυριδίνη άκουγε στο όνομα τικλοπιδίνη που έπειτα αντικαταστάθηκε από την γνωστή σε όλους μας κλοπιδογρέλη λόγω αιματολογικών και δερματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προ-φάρμακο, ένας από τους

μεταβολίτες του οποίου είναι αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος CYP450 όπου και παράγει τον φυσικό μεταβολίτη που απενεργοποιεί την δράση των αιμοπεταλίων μη-αναστρέψιμα. Η κύρια δράση της συμβαίνει στον υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων. Η πρασουργέλη ανήκει στην ίδια κατηγορία με την διαφορά πως δεν είναι προ-φάρμακο αλλά ενεργός μεταβολίτης. Αναστέλλει την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω της μη-αναστρέψιμης πρόσδεσης του ενεργού μεταβολίτη στην κλάση P2Y₁₂ των υποδοχέων ADP των αιμοπεταλίων. Η τικαγρελόρη έχει την ίδια δράση με την διαφορά πως είναι αναστρέψιμο συνδεόμενος ανταγωνιστής του υποδοχέα P2Y₁₂. [9]

Οι β-αποκλειστές αποτελούν μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση τους έχει άμεσο αποτέλεσμα την ελάττωση του καρδιακού ρυθμού αλλά και των μεταβολικών απαιτήσεων του μυοκαρδίου. Έρευνες έχουν δείξει πως μειώνουν την θνητότητα των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Το ίδιο ισχύει και για τις στατίνες, οι οποίες μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων και κυρίως της LDL χοληστερόλης στο αίμα αλλά και βοηθούν στη σταθεροποίηση της αρτηριακής πλάκας. [9]

Επόμενη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην στεφανιαία νόσο είναι τα νιτρώδη. Μπορεί να χορηγηθούν ως υπογλώσσια, σε μορφή spray ή και ενδοφλεβίως. Παρέχουν άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με στηθάγχη καθώς αυξάνουν την παροχή οξυγόνου στα μυοκαρδιακά κύτταρα ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τις απαιτήσεις τους σε οξυγόνο. [14]

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου μπορεί να χρησιμοποιηθούν κυρίως σε ασθενείς με αγγειοσύσπαση στεφανιαίων καθώς σε συνδυασμό με β-αποκλειστές παρέχουν άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων. [15]

Τέλος, η επεμβατική αντιμετώπιση αποτελεί την κύρια οδό σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του επάρματος ST, αλλά χρησιμοποιείται και σε περιπτώσεις ασθενών με ασταθή στηθάγχη αλλά και σταθερή στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μειώνει την θνητότητα λόγω της άμεσης διάνοιξης και αφαίρεσης του θρόμβου από το πάσχον αγγείο με άμεσο αποτέλεσμα την διάσωση του βιώσιμου μυοκαρδίου. [9]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Σκοπός της μελέτης

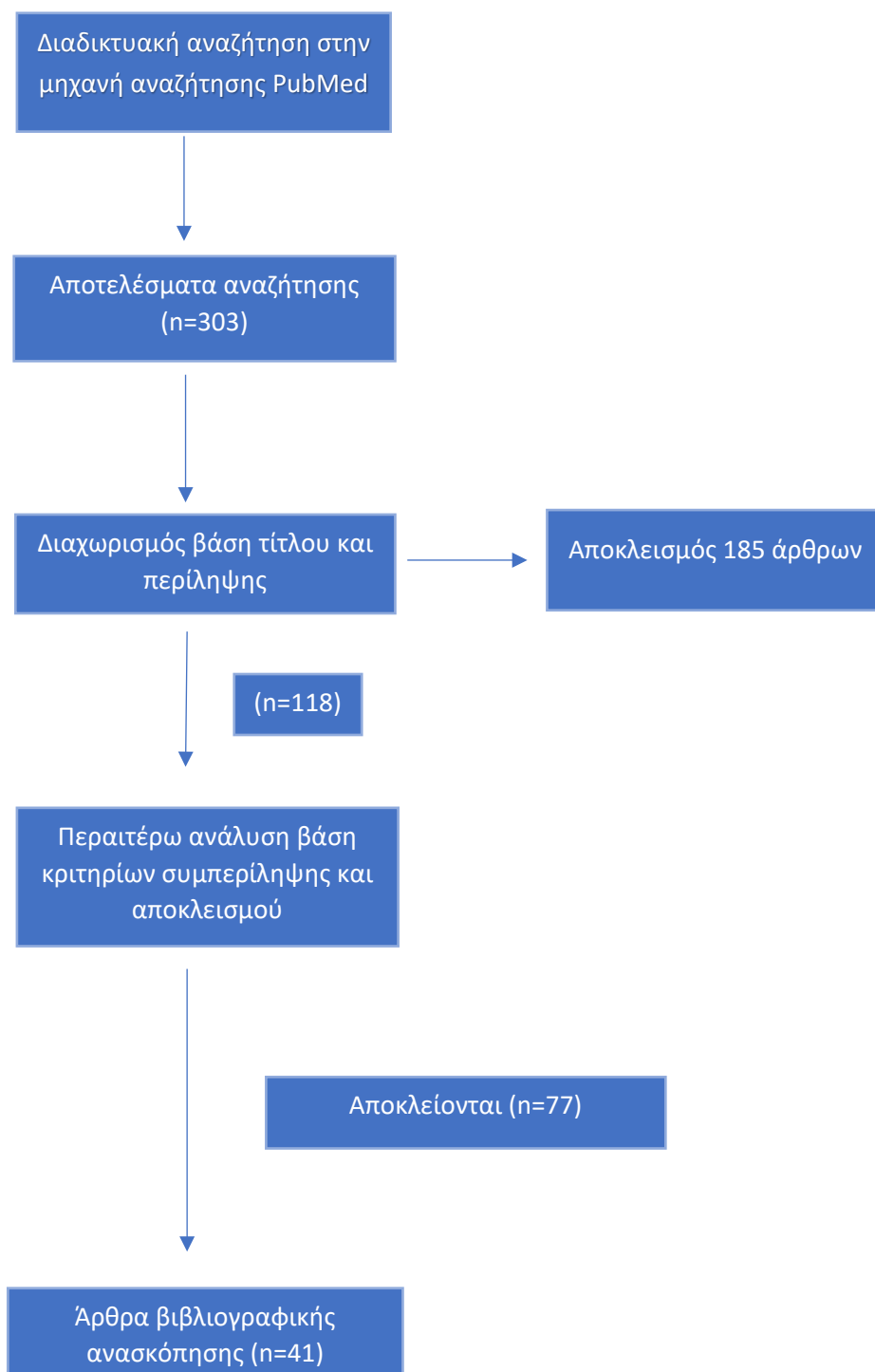
Η στεφανιαία νόσος αποτελεί κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της έχουν μελετηθεί εκτενώς με σκοπό τον περιορισμό της. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν 2 κατηγορίες παραγόντων, οι τροποποιήσιμοι και οι μη-τροποποιήσιμοι. Στους **κυριότερους** τροποποιήσιμους παράγοντες ανήκουν η **υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα**, και η **δυσλιπιδαιμία**, ενώ στους μη-τροποποιήσιμους συμπεριλαμβάνονται η **ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα** και το **οικογενειακό ιστορικό**. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου όπως αναφέρθηκε είναι το κάπνισμα. Το τσιγάρο είναι υπεύθυνο για πάνω από 6 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Κατά μέσο όρο, οι καπνιστές χάνουν 10 έτη ζωής σε σχέση με τους μη-καπνιστές. Το 1/3 των ατόμων που θα καταλήξουν λόγω του τσιγάρου παγκοσμίως, οφείλεται σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Ακόμη και το κάπνισμα ενός μόνο τσιγάρου καθημερινά αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου.

Σκοπός της παρούσης ανασκόπησης λοιπόν, είναι η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου με λεπτομερέστερη αναφορά στο κάπνισμα και την στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, θα γίνει ανάλυση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές, θα μελετηθούν οι επιπτώσεις των νέων καπνικών προϊόντων σε σχέση με την νόσο, οι κίνδυνοι του παθητικού καπνίσματος αλλά και τα οφέλη της διακοπής καπνίσματος σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια.

2.2 Μεθοδολογία αναζήτησης

Οι επιλέξιμες μελέτες αντλήθηκαν από μια ενδεδειγμένη ανασκόπηση στην μηχανή αναζήτησης PubMed. Χρησιμοποιήθηκαν ιατρικοί όροι (Mesh) στην αγγλική αλλά και στην ελληνική γλώσσα και περιελάμβαναν λέξεις-κλειδιά όπως «Coronary artery disease», «Smoking», «risk factors», «Ischemic heart disease», «e-cig», «atherosclerotic plaque», «smoking cessation», «Στεφανιαία νόσος», «παράγοντες κινδύνου», «ηλεκτρονικό τσιγάρο», «διακοπή καπνίσματος». Οι λέξεις κλειδιά τοποθετήθηκαν είτε μεμονωμένα είτε σε διαφορετικούς συνδυασμούς με την χρήση των παραγόντων OR/AND. Επιπλέον, άρθρα επιλέχθηκαν από τις αναφορές πρόσφατων συστηματικών ανασκοπήσεων στο συγκεκριμένο θέμα. Τοποθετήθηκε χρονικό φίλτρο αναζήτησης από το 2014-2022. Στα κριτήρια ένταξης συμπεριλήφθηκαν άρθρα δημοσιευμένα σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, άρθρα με επίσημη μετάφραση στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα ανεξαρτήτως από την αρχική γλώσσα έκδοσης, συστηματικές ανασκοπήσεις και μέτα-αναλύσεις, αλλά και μελέτες με μεγάλο αριθμό δείγματος. Απορρίφθηκαν άρθρα με διαφορετική γλώσσα δημοσίευσης από την αγγλική και ελληνική, έτος δημοσίευσης διαφορετικό του 2014 έως και σήμερα, μελέτες με μικρό αριθμό δείγματος, άρθρα με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα όπως επίσης και άρθρα τα οποία δεν υπήρχε ελεύθερη πρόσβαση.

Η αναζήτηση με την χρησιμοποίηση των παραπάνω ιατρικών όρων (Mesh) ανέδειξε ένα σύνολο 303 άρθρων εκ των οποίων αφαιρέθηκαν τα 185 λόγω μη συμβατού με το θέμα τίτλου και περίληψης. Από την ανασκόπηση των 118 εναπομεινάντων άρθρων και με βάση τα κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού αποκλείστηκαν εκ νέου 77 λόγω μη προσβασιμότητας, επανάληψης, αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων και μελετών με μικρό αριθμό δείγμα ατόμων. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν 41 άρθρα τα οποία μελετήθηκαν για την εκπόνηση της παρούσης εργασίας.

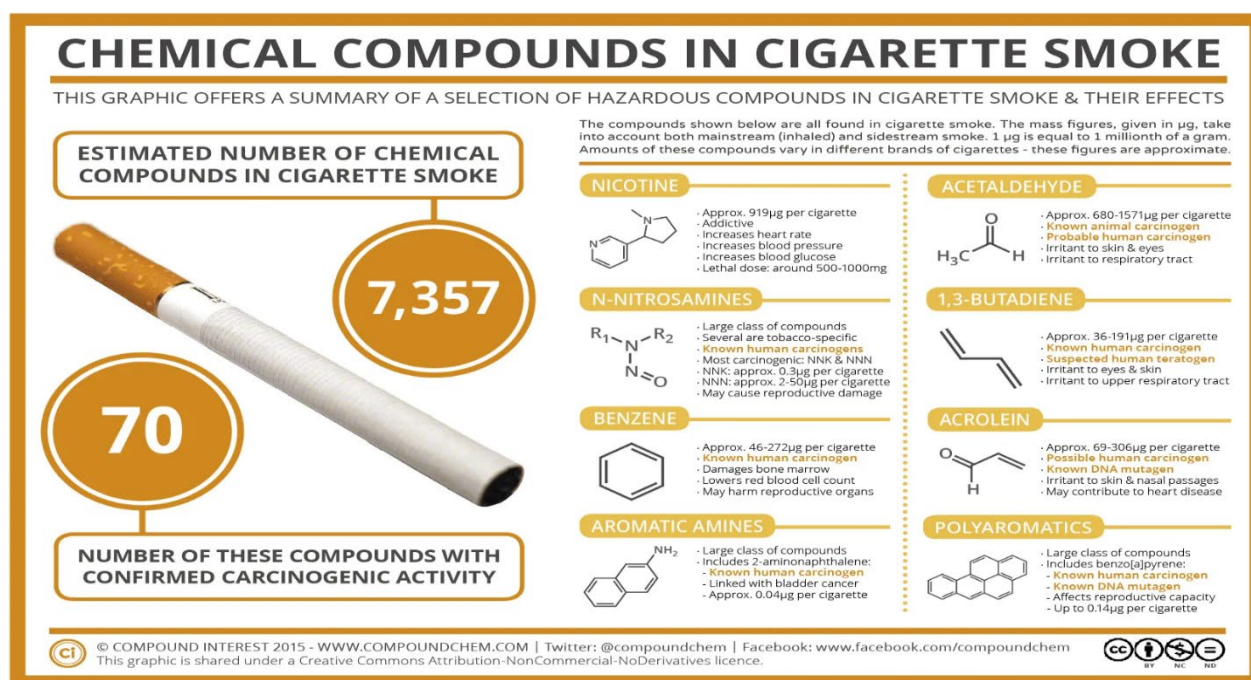


Διάγραμμα 1: Μεθοδολογία επιλογής βιβλιογραφικού υλικού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Κάπνισμα και στεφανιαία νόσος

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) το 10% των καρδιαγγειακών παθήσεων οφείλεται στο κάπνισμα και η χρήση του προκαλεί περίπου 6 εκατομμύρια θανάτους/έτος παγκοσμίως, 10% των οποίων οφείλονται στο παθητικό κάπνισμα. Είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση πολλών διαφορετικών παθήσεων, όπως καρκίνος, καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και παθήσεις του αναπνευστικού. Περιέχει πάνω από 7,000 χημικά εκ των οποίων το λιγότερο τα 72 είναι τοξικά για το ανθρώπινο σώμα. [16]. Μερικά από αυτά είναι η νικοτίνη, η ακρολεΐνη, το μονοξειδίο του άνθρακα, η φορμαλδεΰδη, το υδροκυάνιο, το αρσενικό, η αμμωνία και οι παραγόμενες από το τσιγάρο νιτροσαμίνες. Η σύνδεση της νικοτίνης στους νικοτινικούς υποδοχείς του εγκεφάλου (nAChR) προκαλεί άμεση παραγωγή ντοπαμίνης κάτι που κάνει το τσιγάρο ισχυρά εθιστικό. [17]



Εικόνα 8. Χημικά συστατικά που περιέχονται στο τσιγάρο. (Πηγή: <https://www.compoundchem.com/2014/05/01/the-chemicals-in-cigarette-smoke-their-effects/>)

Το κάπνισμα αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και σχεδόν το 1/3 των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο οφείλεται σε αυτό αλλά και στην παθητική έκθεση του (παθητικό κάπνισμα). Το παθητικό κάπνισμα αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού. [18] Επιπλέον, ακόμη και η μείωση του αριθμού τσιγάρων έχει φανεί πως δεν μειώνει εξ ολοκλήρου τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου καθώς άτομα που καπνίζουν μικρό αριθμό τσιγάρων εμφανίζουν αυξημένο ρίσκο εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σύμφωνα με την μελέτη INTERHEART. Μέτα-ανάλυση 75 μελετών (συμπεριλαμβανομένων 2.4 εκατομμυρίων ατόμων) έδειξε πως οι γυναίκες καπνίστριες παρουσιάζουν 25% μεγαλύτερο ρίσκο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τους άνδρες καπνιστές. [19]

Οι εν ενεργεία καπνιστές παρουσιάζουν τουλάχιστον το διπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση των πιο σημαντικών φαινοτύπων καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένων του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με μη-καπνίζοντες. **Το ρίσκο αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια αλλά και ο αριθμός τσιγάρων που καπνίζει ο καπνιστής καθημερινά ενώ μειώνεται σημαντικά με την διακοπή καπνίσματος.** Ακόμη και άτομα τα οποία καπνίζουν 5-6 τσιγάρα ημερησίως έχουν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο σχέση με μη-καπνίζοντες. [20]

Η διακοπή του καπνίσματος θεωρείται το πιο αποτελεσματικό από όλα τα προληπτικά μέτρα μεταξύ των ασθενών με ΣΝ, μειώνοντας τη θνητότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 35% σε σύγκριση με ασθενείς που συνέχιζαν να καπνίζουν. [19]

3.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης στην στεφανιαία νόσο

Παρόλο που η σχέση καπνίσματος και στεφανιαίας νόσου τεκμηριώνεται από πολλές επιδημιολογικές μελέτες, ο ακριβής μηχανισμός που ευθύνεται δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Το κάπνισμα αποτελεί τον πιο σύνθετο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου καθώς περιέχει μεγάλο αριθμό διαφορετικών χημικών ενώσεων. Μελέτες έδειξαν πως πολλά από τα μέταλλα που περιέχονται στο τσιγάρο ευθύνονται για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω άμεσης τοξικότητας του ενδοθηλίου και δημιουργίας φλεγμονής. Όσον αφορά τα στεφανιαία, το κάπνισμα, ενεργητικό αλλά και παθητικό μειώνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο

αγγειοδιαστολή κάτι το οποίο φαίνεται να είναι δοσο-εξαρτώμενο αλλά και αναστρέψιμο με την διακοπή. Επιπλέον, παρατηρήθηκε πως οι αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος στο ενδοθήλιο είναι ανεξάρτητες από τον τύπο του τσιγάρου και πως ακόμη και ο χαμηλότερος αριθμός τσιγάρων προκαλεί ανάλογα αποτελέσματα. [21]

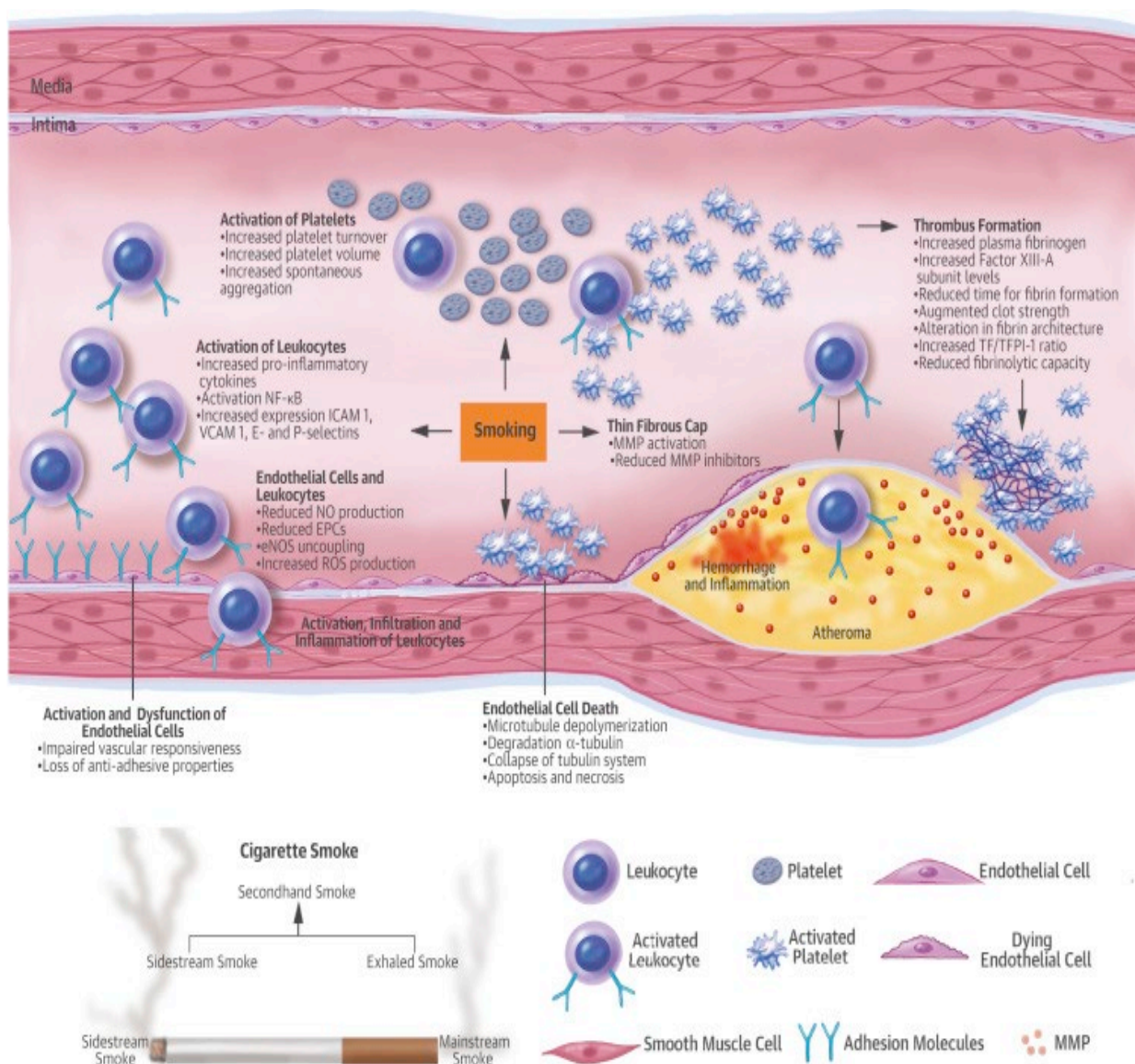
Πάνω από 7,000 χημικές ενώσεις συμπεριλαμβανομένης της νικοτίνης, της πίσσας και μονοξειδίου του άνθρακα συμβάλλουν στην αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω αύξησης της καρδιακής συχνότητας, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, της φλεγμονής και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. [22] Πιο συγκεκριμένα, το 2004 δημοσιεύτηκαν 6 παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα δημιουργεί στεφανιαία νόσο.

1. Ενδοθηλιακή βλάβη.
2. Προ-θρομβωτική δράση.
3. Δημιουργία φλεγμονής.
4. Διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων.
5. Αύξηση αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.
6. Μειωμένη παροχή αίματος και οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

3.2.0 Κάπνισμα και ενδοθήλιο

Είναι σημαντικό να εστιάσουμε στον κύριο στόχο δράσης και δημιουργίας τοξικών επιδράσεων του καπνίσματος που δεν είναι άλλος από το ενδοθήλιο. Ένα όργανο με αντιθρομβωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αγγειορυθμιστικές ικανότητες το οποίο ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και διαδραματίζει μεγάλο ρόλο στην αιμόσταση. Το κάπνισμα μεταβάλλει και τις 3 ιδιότητες του ενδοθηλίου διευκολύνοντας έτσι την έναρξη και διατήρηση της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας. Ένας φαινότυπος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι η **βλάβη στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή, μιας διαδικασίας που απαιτεί την παρουσία μονοξειδίου του αζώτου (NO)**. Τόσο οι ενεργητικοί όσο και οι παθητικοί καπνιστές παρουσιάζουν επηρεασμένη αγγειοδιασταλτική λειτουργία, με τους παθητικούς καπνιστές να βρίσκονται σε μεγαλύτερο ρίσκο. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου φαίνεται να οφείλεται στις ελεύθερες οξειδωτικές ρίζες που δημιουργούνται

κατά την διάρκεια του καπνίσματος. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι η πρώτη κατά σειρά βλάβη και το έναυσμα για την δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, η οποία στους καπνιστές φαίνεται να παρουσιάζει ιδιόμορφη ευπάθεια λόγω μεγάλης εναπόθεσης λιπιδίων και φλεγμονωδών κυττάρων και υψηλή τάση αιμορραγίας στο εσωτερικό της. Εκτός αυτού, ένας άλλος λόγος ευπάθειας της αθηρωματικής πλάκας στους καπνιστές αποτελεί και η αυξημένη δραστηριότητα των εξωκυττάρων μεταλλοπρωτεϊνών που προκαλείται από το επαγόμενο του καπνίσματος οξειδωτικό στρες. [21]



Morris, P.B. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(12):1378-91.

Εικόνα 9: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί βλάβης του ενδοθηλίου από το τσιγάρο. (Πηγή: Pamela B. Morris et al. Journal of the American College of Cardiology, Volume 66, Issue 12, 2015, Pages 1378-1391, doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.037.)

3.2.1 Κάπνισμα, οξειδωτικό στρες και θρόμβωση

Παρόλο που ο ρόλος της νικοτίνης στις αιμοδυναμικές επιδράσεις που προκαλεί το κάπνισμα είναι ευρέως αποδεκτός, η άμεση επίδραση της στους θρομβοαιμοστατικούς παράγοντες όπως τα αιμοπετάλια, το ινωδογόνο και το t-PA φαίνεται πως η είναι ελάχιστη και παίζει μικρό ρόλο στην εμφάνιση αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν πως η σωματιδιακή αιωρούμενη ύλη που παράγεται κατά την καύση του τσιγάρου συμβάλλει στην εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων λόγω αύξησης της φλεγμονώδους διαδικασίας και παραγωγής ελεύθερων οξειδωτικών ριζών, σε συνδυασμό με την μειωμένη έκκριση οξειδίου του αζώτου (NO).

Ελεύθερες οξειδωτικές ρίζες μπορούνε δυνητικά να προκύψουν: 1) απευθείας από τον καπνό του τσιγάρου, 2) από τα ενεργοποιημένα κυκλοφορόντα μακροφάγα και ουδετερόφιλα, 3) από ενδογενείς πηγές αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) όπως η οξειδάση της ξανθίνης και η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Μια αντίδραση μεταξύ ελευθέρων ριζών, όπως το υπεροξειδίο και το μονοξειδίο του αζώτου (NO), όχι μόνο μειώνει τη διαθεσιμότητα του NO, αλλά παράγει επίσης υπεροξυνιτρώδη, τα οποία ενισχύουν περαιτέρω το οξειδωτικό στρες. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες με την απώλεια της προστατευτικής δράσης του NO μεταβάλλει την κυτταρική και ενδοαγγειακή ισορροπία προς ένα προθρομβωτικό περιβάλλον. [23]

Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο χάνει τις αντιθρομβωτικές του ιδιότητες και το κάπνισμα επηρεάζει άμεσα τη διαδικασία συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, προκαλεί αύξηση παραγωγής του παράγοντα Wov Willebrand και γενικότερα των προθρομβωτικών παραγόντων ενώ παράλληλα επηρεάζει τη διαδικασία της

ινοδόλυσης δημιουργώντας έτσι ένα προθρομβωτικό περιβάλλον για στα στεφανιαία αγγεία. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ή ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου πολύ συχνά οφείλονται σε οξεία ρήξη μια στεφανιαίας αθηρωματικής πλάκας και οξείας θρόμβωσης που εκτείνεται σε ολόκληρη την διάμετρο του αγγείου. Το κάπνισμα αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα για την δημιουργία του φαινομένου. Η σύνδεση μεταξύ του καπνίσματος και της οξείας θρόμβωσης έχει καταγραφεί τόσο στο ενεργητικό όσο και στο παθητικό κάπνισμα. Οι Barua et al. εξέτασαν εκτενώς in vitro τις επιδράσεις της έκθεσης του τσιγάρου στο θρόμβο και απέδειξαν πως η οξεία έκθεση στον καπνό του τσιγάρου σχετίζεται με μειωμένο χρονικό διάστημα σχηματισμού ινώδους αλλά και με αυξημένη ανθεκτικότητα του θρόμβου. Δυο μηχανισμοί οι οποίοι μπορούν να εξηγήσουν τον αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας θρόμβου σε καπνιστές με αθηρωματική πλάκα στεφανιαίων. [23], [24]

3.2.2 Κάπνισμα και λιπιδαιμικό προφίλ

Ποικίλες έρευνες τα τελευταία 40 χρόνια έχουν αναλύσει την επίδραση του καπνίσματος στο λιπιδαιμικό προφίλ. Τα πρώτα ξεκάθαρα ευρήματα ήρθαν στην επιφάνεια το 1989 με την έρευνα των Craig et al. η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσον αφορά το κάπνισμα και την αυξημένη ολική χοληστερόλη, την πολύ χαμηλής συχνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL), την χαμηλής συχνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) αλλά και τις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων στο αίμα. Οι Neufeld et al. ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του παθητικού καπνίσματος και της διαταραχής του λιπιδαιμικού προφίλ σε παιδιά με υψηλό ρίσκο για καρδιακή νόσο (με βάση την υπάρχουσα δυσλιπιδαιμία). Τα συγκεκριμένα παιδιά είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα στο σπίτι και εμφάνισαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Εκτός αυτού, κατά την διακοπή καπνίσματος παρατηρήθηκε μόνο αύξηση στην HDL ενώ η ολική χοληστερόλη, η LDL και τα τριγλυκερίδια παρέμειναν στα ίδια επίπεδα. Ο μηχανισμός οφείλεται κυρίως στην οξείδωση των λιπιδίων λόγω έντονου οξειδωτικού περιβάλλοντος τα οποία στην συνέχεια αναγνωρίζονται από τα μακροφάγα και η φαγοκυττάρωση τους δημιουργεί τα αφρώδη κύτταρα που διαδραματίζουν άμεσο ρόλο στην δημιουργία την αθηρωματικής πλάκας [25]

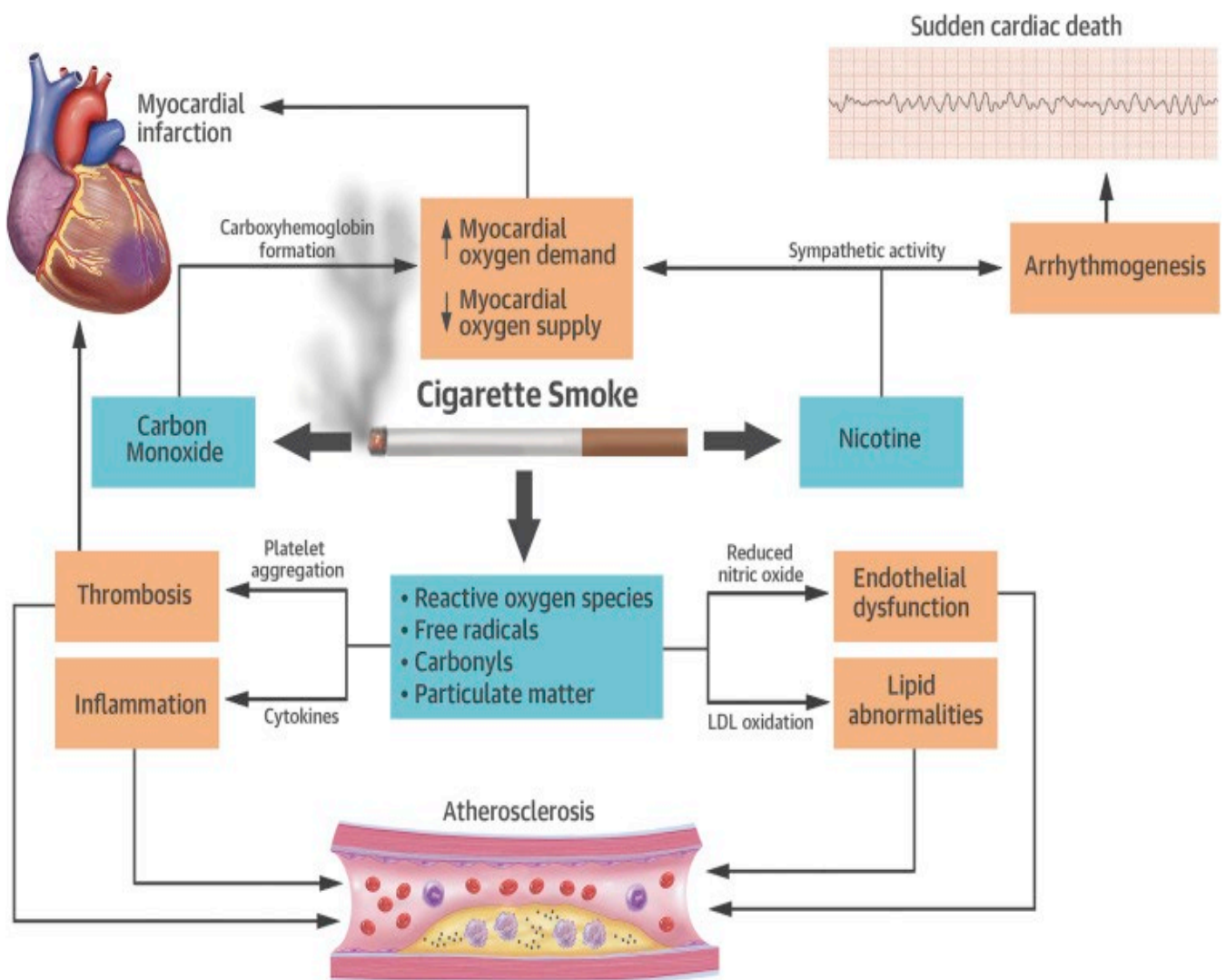
3.2.3 Κάπνισμα και φλεγμονώδης διαδικασία

Η φλεγμονώδης διαδικασία διαδραματίζει εξέχων ρόλο στη διαδικασία δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας. Το κάπνισμα (ενεργητικό και παθητικό) επηρεάζει και ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα και τοπικά αλλά και συστηματικά. Οι καπνιστές φαίνεται να έχουν σημαντική αύξηση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων το οποίο σχετίζεται ισχυρά με την δημιουργία καρωτιδικής αρτηριακής πλάκας. Έχουν αναφερθεί επίσης αυξημένα επίπεδα λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων αλλά και μονοκυττάρων σε καπνίζοντες σε σχέση με μη-καπνίζοντες. Επιπλέον, οι καπνιστές παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυττοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), αλλά και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ενός από τους πιο ευρέως αποδεκτούς δείκτες φλεγμονής. Οι συστηματικές ανοσολογικές μεταβολές φαίνεται να οφείλονται στην φλεγμονώδη διαδικασία που λαμβάνει χώρα στο σημείο της αθηρωματικής πλάκας αλλά και στην αυξημένη παρουσία μεταλλοπρωτεϊνών στον εξωκυττάριο χώρο. [25]

3.2.4 Νικοτίνη και καρδιαγγειακό σύστημα

Ευρέως διαδεδομένη είναι η επίδραση της νικοτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, η άμεση έκθεση των καπνιστών στη νικοτίνη προκαλεί αύξηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης λόγω της δράσης της στον συμπαθητικό κλάδο του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συνοδευόμενη από αύξηση των επιπέδων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης κάτι που υποδεικνύει την συμμετοχή του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Η νικοτίνη ενισχύει την δράση της αγγειοτασίνης II και επιδεινώνει την αγγειακή υπερτροφία η οποία με την σειρά της προκαλεί περαιτέρω αύξηση της αρτηριακής πίεσης στους καπνίζοντες σε σχέση με μη-καπνίζοντες. Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως η έκθεση της μητέρας στην νικοτίνη προκάλεσε αύξηση και της αρτηριακής πίεσης αλλά και της αγγειακής συσταλτικότητας οφειλόμενη στη δράση της αγγειοτασίνης II στους απογόνους.

Η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης από το χρόνια κάπνισμα υποστηρίχτηκε από μια έρευνα σε ανθρώπινα μονοζυγωτικά δίδυμα, η οποία έδειξε την παρουσία μεγαλύτερων επιπέδων πλάσματος ρενίνης αλλά και αλδοστερόνης στο ένα δίδυμο που κάπνιζε (τουλάχιστον 10 έτη συνεχόμενου καπνίσματος χωρίς διακοπή) σε σχέση με τον μη-καπνιστή, τόσο στην ηρεμία όσο και κατά την άσκηση. Στην αντίπερα όχθη, η μελέτη LURIC δεν απέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα πλάσματος ρενίνης και αλδοστερόνης μεταξύ καπνιστών και μη-καπνιστών παρόλα αυτά όμως, η μελέτη συγχέονταν με διαφορές στην ηλικιακή ομάδα, το φύλο, τις συν νοσηρότητες και την χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων μεταξύ των δυο ομάδων. Όσον αφορά το ηλεκτρονικό τσιγάρο και την αρτηριακή πίεση τα δεδομένα που υπάρχουν είναι περιορισμένα. Μια έρευνα η οποία μελέτησε καπνιστές οι οποίοι έκαναν μετάβαση σε ηλεκτρονικό τσιγάρο παρατήρησε μείωση αρτηριακής πίεσης στην ηρεμία αλλά και καλύτερη ρύθμιση γενικότερα. Στην αντίπερα όχθη, έρευνες παρατήρησαν οξεία αύξηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ειδικά σε νέους με την χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου. [26], [27], [28]

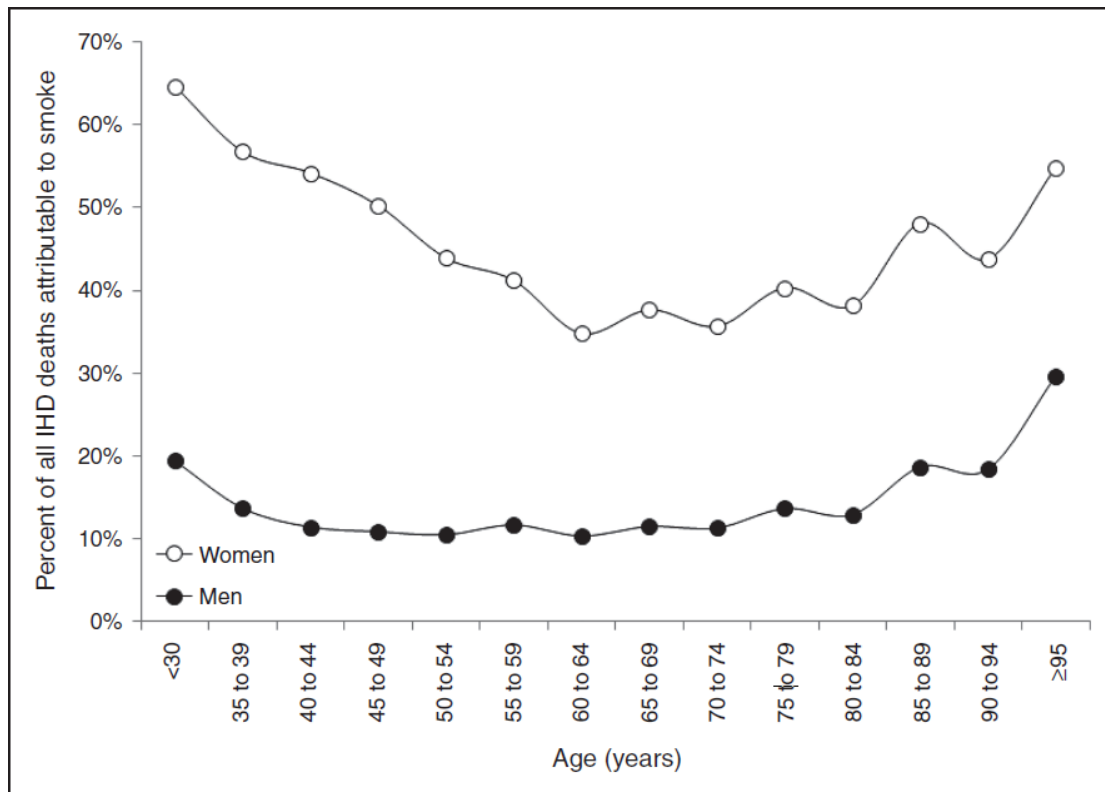


Εικόνα 10. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης του τσιγάρου στην στεφανιαία νόσο. (Πηγή: Journal of the American College of Cardiology Volume 72, Issue 23, Part B, 11 December 2018, Pages 2964-2979)

3.3 Παθητικό κάπνισμα και στεφανιαία νόσος

Επαρκή δεδομένα υποστηρίζουν πως το παθητικό κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η παθητική έκθεση στον καπνό και τα συστατικά του τσιγάρου αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 25-31% μεταξύ των μη-καπνιστών που ζούνε στον ίδιο χώρο με σύζυγο καπνιστή όπως επίσης παρόμοιο είναι το ρίσκο και στον χώρο εργασίας. Η συσχέτιση μεταξύ του παθητικού καπνίσματος και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου φαίνεται να είναι μη-γραμμική και αυξάνεται σημαντικά σε χαμηλότερες δόσεις, γεγονός που εξηγεί τον συγκριτικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μεταξύ των παθητικών καπνιστών σε σύγκριση με τους ενεργούς καπνιστές. Επιπλέον, το παθητικό κάπνισμα επηρεάζει άμεσα την έκβαση των ασθενών που υπέστησαν κάποιο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. [29]

Σε μια μετά-ανάλυση των Lightwood και Glantz εκτιμήθηκε πως οι νόμοι για τον περιορισμό του καπνίσματος σε δημόσιους και εργασιακούς χώρους μπορεί να είναι αποτελεσματικοί στη μείωση κατά περίπου 20% των οξέων νοσηλειών λόγω ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Σύμφωνα με την βάση δεδομένων της Global Health Data exchange (GHD) το 2017, ο συνολικός αριθμός θανάτων από στεφανιαία νόσο οφειλόμενη στο ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα ήταν 1,516 εκατομμύρια όσον αφορά τους άνδρες (30,9% του συνόλου όλων των θανάτων από στεφανιαία νόσο) και 0,480 εκατομμύρια στις γυναίκες αντίστοιχα. (11,9% του συνολικού αριθμού θανάτων από στεφανιαία νόσο). Οι αριθμοί των θανάτων που οφείλονται αποκλειστικά στο παθητικό κάπνισμα ήταν 0,183 εκατομμύρια στους άνδρες (12,1% όλων των θανάτων από στεφανιαία νόσο που σχετίζονται με το κάπνισμα) και 0,196 εκατομμύρια στις γυναίκες (40,8% όλων των θανάτων από στεφανιαία νόσο που σχετίζονται με το κάπνισμα). Συνεπώς, μπορεί να εκτιμηθεί ότι ο κίνδυνος θανάτου από ισχαιμική καρδιοπάθεια λόγω παθητικού καπνίσματος είναι **υπερ-πενταπλάσιος** στο γυναικείο φύλο. [30]



Εικόνα 11. Ηλικιακή και φυλετική κατανομή του ποσοστού των θανάτων από στεφανιαία νόσο οφειλόμενη στο παθητικό κάπνισμα.

(Πηγή: Lippi G, Sanchis-Gomar F. Secondhand smoke and ischaemic heart disease: demographic characteristic of a worldwide healthcare problem. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Dec;27(19):2385-2386. doi: 10.1177/2047487319879532. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31648524.)

Η ηλικιακή κατανομή των θανάτων από στεφανιαία νόσο οφειλόμενη στο παθητικό κάπνισμα παρουσιάζεται στην **Εικόνα 11**. Πιο συγκεκριμένα, οι καμπύλες και στα δύο φύλα ακολουθούν παρόμοιο μοτίβο, αν και εκείνη στις γυναίκες παραμένει πάντα σταθερά υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες. Και στα δυο φύλα η υψηλότερη επίδραση του παθητικού καπνίσματος στην θνητότητα από στεφανιαία νόσο μπορεί να εκτιμηθεί πριν από την ηλικία των 60 ετών, παραμένει σχετική χαμηλή μέχρι την ηλικία των 84 ετών και στη συνέχεια αυξάνεται σταδιακά παράλληλα με τη γήρανση, φθάνοντας σε μια δεύτερη κορύφωση σε άτομα ηλικίας των 95 ετών και άνω. Συνοψίζοντας λοιπόν, οι γυναίκες αλλά και άτομα μεγάλης ηλικίας φαίνεται να είναι

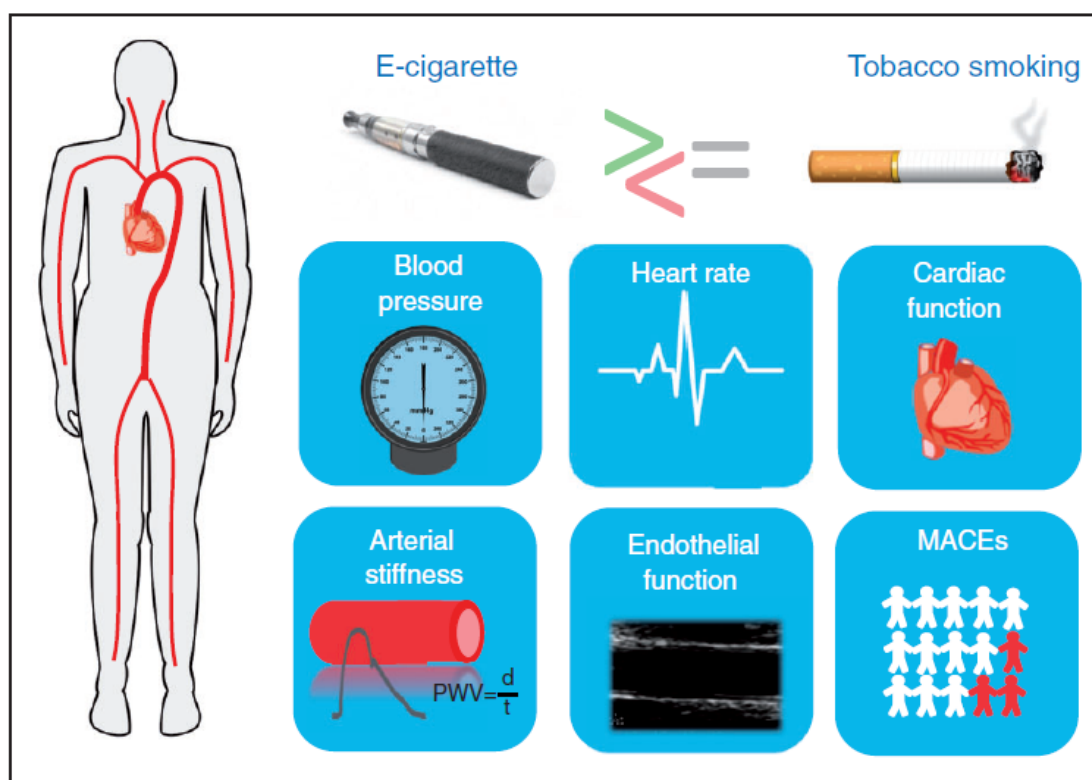
περισσότερο ευάλωτα προς την εμφάνιση κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος λόγω παθητικού καπνίσματος. [30]

3.4 Ηλεκτρονικό τσιγάρο και στεφανιαία νόσος

Το ηλεκτρονικό τσιγάρο είναι μια συσκευή σχεδιασμένη να προσφέρει νικοτίνη χωρίς καπνό τσιγάρου, με θέρμανση ενός διαλύματος νικοτίνης, αρωματικών, πρόσθετων και προπυλενογλυκόλης ή/και φυτικής γλυκερίνης. Κυκλοφόρησε για πρώτη φορά το 2007 και κατά την τελευταία δεκαετία υπήρξε μια τεράστια αύξηση της χρήσης του από μη καπνιστές, εν μέρει λόγω του μάρκετινγκ ως ασφαλούς εναλλακτικής στο κάπνισμα. Εκτιμάται πως περίπου 49.5 εκατομμύρια ευρωπαίοι πολίτες έχουν κάνει χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου τουλάχιστον μια φορά. Οι δυσμενείς επιπτώσεις του καπνίσματος έχουν αποδοθεί κυρίως στα εύφλεκτα προϊόντα καπνού, και συνεπώς το ηλεκτρονικό τσιγάρο παρουσιάζεται ως ασφαλής εναλλακτική. Ωστόσο, τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν είναι φαρμακολογικά ελεγχόμενα προϊόντα.[31] Είναι σημαντικό να τονιστεί πως ορισμένες χημικές ενώσεις που υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου, όπως η φορμαλδεΐδη, η ακεταλδεΐδη, η ακετόνη, η ακρολεΐνη και η βουτανόλη ανιχνεύονται στα ηλεκτρονικά τσιγάρα. Επιπλέον, πιθανές βλαβερές επιδράσεις μετάλλων όπως π.χ. το αλουμίνιο, βάριο, χρώμιο, χαλκός, κάδμιο, σίδηρος, μόλυβδος και νικέλιο έχουν ανιχνευτεί στο αερόλυμα του ηλεκτρονικού τσιγάρου και έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες. [32],[33]. Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2018 φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της καθημερινής χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου και του αυξημένου ρίσκου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου. [34]

Μια μελέτη αξιολόγησε την επίδραση των ηλεκτρονικών τσιγάρων στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Οι Carnevale et al. αξιολόγησαν τις επιδράσεις των ηλεκτρονικών τσιγάρων στην επαγόμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή και απέδειξαν ότι τα συμβατικά και τα ηλεκτρονικά τσιγάρα επηρεάζουν εξίσου δυσμενώς την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου. [35]

Αποτελέσματα αρκετών ερευνών έδειξαν πως το κάπνισμα ηλεκτρονικού τσιγάρου οδηγεί σε αύξηση των καρδιακών παλμών αλλά και της αρτηριακής πίεσης οξέος μετά την έκθεση, αλλά η μετάβαση από το συμβατικό κάπνισμα στο ηλεκτρονικό για χρόνια χρήση μπορεί να επηρεάσει ευεργετικά την αρτηριακή πίεση. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι τα ηλεκτρονικά τσιγάρα θα μπορούσαν να μειώσουν την καρδιαγγειακή επιβάρυνση του καπνίσματος όταν χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικές λύσεις σε σχέση με το συμβατικό κάπνισμα, αλλά σίγουρα αυτό είναι ένα ζήτημα που πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω, ιδίως διότι το ηλεκτρονικό κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου.



Εικόνα 12: Υπάρχοντα δεδομένα για τις επιδράσεις του ηλεκτρονικού τσιγάρου στο καρδιαγγειακό σύστημα. [36]

Συνοψίζοντας, υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία, αν και περιορισμένα, ότι η χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων επηρεάζει αρνητικά την ενδοθηλιακή λειτουργία, την ελαστικότητα των αρτηριών και ακόμη και τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο για στεφανιαία επεισόδια. Πρόκειται για ανησυχητικά δεδομένα τα οποία θα πρέπει να επιβεβαιωθούν περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες. Παρόλο που τα ηλεκτρονικά τσιγάρα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την αιμοδυναμική κατάσταση, αμέσως μετά την έκθεση στο ηλεκτρονικό τσιγάρο, μπορεί να παρατηρηθούν οφέλη όσον αφορά τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κατά τη μετάβαση από το κανονικό κάπνισμα καπνού στα ηλεκτρονικά τσιγάρα. Το κατά πόσον τα ηλεκτρονικά τσιγάρα αποτελούν λιγότερο επικίνδυνη εναλλακτική λύση στο συμβατικό κάπνισμα παραμένει ένα ανοικτό ζήτημα, δεδομένου ότι τα υπάρχοντα στοιχεία στον τομέα αυτό δεν είναι υψηλής ποιότητας καθώς προέρχονται από μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει επίσης να οριοθετήσουν κατά πόσον η χρόνια χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου είναι λιγότερο επικίνδυνη για την καρδιαγγειακή υγεία από ό,τι το συμβατικό κάπνισμα. Έως τότε, τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν θα πρέπει να χαρακτηρίζονται ως ασφαλή για το καρδιαγγειακό σύστημα. [36]

3.5 Οφέλη διακοπής καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η χρονική πορεία όσον αφορά την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μετά την διακοπή καπνίσματος δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί κατά τη σύγκριση καπνιστών με μη-καπνιστές. Παρόλα αυτά, φαίνεται πως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των "πρώην καπνιστών" ταυτίζεται με τον κίνδυνο των ατόμων που δεν κάπνισαν ποτέ μετά από 5 έτη χωρίς όμως να υπάρχει πλήρης απόδειξη της παραπάνω δήλωσης και με το ρίσκο υποεκτίμησης του κινδύνου για εμφάνιση επεισοδίου στεφανιαίας νόσου μεταξύ των πρώην καπνιστών. Επιπλέον, η διακοπή καπνίσματος εξακολουθεί να είναι επωφελής και όσον αφορά τη μείωση του υπερβολικού κινδύνου ακόμη και μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Duncan et al. αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ των ετών από τη διακοπή του καπνίσματος και των συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου αναδρομικά αναλύοντας δεδομένα από πληθυσμό της Framingham Heart Study που δεν είχε καρδιαγγειακή νόσο κατά την έναρξη της μελέτης. Η μελέτη περιλάμβανε 8,770 άτομα και παρουσίασε πως οι βαρείς καπνιστές (>20 pack-years) που διέκοψαν

το κάπνισμα παρουσίασαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου εντός 5 ετών σε σύγκριση με ενεργούς καπνιστές και η μείωση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική επιβεβαιώνοντας το καρδιαγγειακό όφελος από τη διακοπή του καπνίσματος που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες. Η μελέτη έδειξε επίσης μια πολύ αργή μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου με την πάροδο του χρόνου. Οι πρώην βαρείς καπνιστές έπαψαν να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μόνο μετά από 10 έως και 15 έτη από την διακοπή καπνίσματος σε σχέση με άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ και παρουσίαζαν αρκετά υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ακόμη και μετά την πάροδο 5 ετών από την διακοπή. Η παρατήρηση αυτή υπογραμμίζει την σημασία της διαστρωμάτωσης του κινδύνου με βάση τα pack-years για να αποφευχθεί η υποεκτίμηση του κινδύνου μετά από 5 έτη από τη διακοπή του καπνίσματος σε πρώην βαρείς καπνιστές. [37],[38],[39].

Σε μια πολύ πρόσφατη εργασία οι Delgado et al. μελέτησαν την επίδραση του καπνίσματος και της διακοπής στους βιοδείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας αλλά και τη συσχέτισή τους με τη θνητότητα. Στόχος της μελέτης ήταν να αναλυθεί η επίδραση του καπνίσματος στους κυκλοφορόντες δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και να διερευνηθεί κατά πόσον οι επιπτώσεις αυτές έχουν επίδραση στη δυνητική χρήση αυτών των δεικτών για την εκτίμηση της καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη, οι καπνιστές εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις του μορίου (sICAM-1), της sE-σελεκτίνης που εκφράζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα, της sP-σελεκτίνης που εκφράζεται από ενδοθηλιακά κύτταρα, της sL-σελεκτίνης που εκφράζεται στα λευκοκύτταρα και του διαλυτού μορίου (sVCAM-1). Τα επίπεδα της sL-σελεκτίνης μειώθηκαν ακόμη και μετά από 20 χρόνια αποχής από το κάπνισμα και συσχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τη θνητότητα σε ενεργούς καπνιστές. [40]

Η διακοπή καπνίσματος μειώνει επακόλουθα καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά και την θνητότητα. Σχεδόν όλοι οι καπνιστές τσιγάρων, ανεξαρτήτως της διάρκειας ή της ποσότητας του καπνίσματος, των συν νοσηροτήτων ή της ηλικίας, επωφελούνται από τη διακοπή του καπνίσματος, ακόμη και αν η διακοπή συμβεί μετά την εμφάνιση κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος. [41]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Συζήτηση

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Η έλλειψη επίγνωση της σοβαρότητας της νόσου κάνει πιο δυσμενή και δύσκολη τη διαχείριση της. Η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν στην εμφάνιση της και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπος ζωής αποτελούν κύριο παράγοντα πρόληψης αλλά και θεραπείας. Νέες φαρμακευτικές αλλά και επεμβατικές διαδικασίες μείωσαν κατά κόρον την θνητότητα και αύξησαν το μέσο όρο ζωής των ατόμων με στεφανιαία νόσο. Η διαχείριση παραγόντων κινδύνου όπως ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση αλλά και το κάπνισμα θα μειώσουν την εμφάνιση οξέων συμβαμάτων, χρόνιες επιπλοκές της νόσου όπως η καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και επαναλαμβανόμενες νοσηλείες. Πιο συγκεκριμένα, η διακοπή του καπνίσματος είναι απαραίτητη καθώς το τσιγάρο είναι γνωστό πλέον πως αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και ευθύνεται για το 1/3 των θανάτων σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Σημαντικό είναι να γίνει αναφορά και στο παθητικό κάπνισμα καθώς η συσχέτιση μεταξύ του παθητικού καπνίσματος και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου φαίνεται να είναι μη-γραμμική και αυξάνεται σημαντικά σε χαμηλότερες δόσεις, γεγονός που εξηγεί τον συγκριτικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μεταξύ των παθητικών καπνιστών σε σύγκριση με τους ενεργούς καπνιστές. Αμφότερα και τα 2 είδη καπνίσματος δημιουργούν ένα οξειδωτικό περιβάλλον και ένα δυσλειτουργικό ενδοθήλιο ενθαρρύνοντας την δημιουργία και εξάπλωση της αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία. Η νεότερη γενιά καπνικών προϊόντων δεν θα πρέπει να θεωρείται ασφαλής όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καθώς τα νεότερα δεδομένα ερευνών παρόλο που δείχνουν πως θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης φάνηκε πως αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου. Θα χρειαστούν περισσότερα δεδομένα με σκοπό διεξαχθούν καλύτερα και πιο ασφαλή συμπεράσματα. Κλείνοντας, είναι δεδομένο πως η διακοπή του καπνίσματος ωφελεί άμεσα τους καπνιστές και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με άτομα τα οποία συνεχίζουν να καπνίζουν σε βάθος πενταετίας, φαίνεται όμως πως το ρίσκο παραμένει υψηλό σε

σχέση με τους μη-καπνίζοντες και η πλήρης εξάλειψη του χρειάζεται ένα διάστημα των 10-15 ετών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Συμπεράσματα

Μετά από ενδελεχή ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας διεξήχθησαν τα ακόλουθα συμπεράσματα. Αρχικά είναι ευρέως γνωστό πως η στεφανιαία νόσος αποτελεί νούμερο ένα αιτία θανάτου παγκοσμίως. Όλο και περισσότερα άτομα στο προσεχές μέλλον θα εμφανίσουν τη νόσο αν δεν γίνει κατάλληλη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου. Είναι σημαντικό να γίνει ενημέρωση και εκπαίδευση των καπνιστών για την σοβαρότητα της κατάστασης καθώς το κάπνισμα σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως ο διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση λειτουργεί πολλαπλασιαστικά στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και ευθύνεται για το 1/3 των θανάτων σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Το ρίσκο αυξάνεται όσο αυξάνεται η αλλά και ο αριθμός τσιγάρων που καπνίζει ο καπνιστής καθημερινά ενώ μειώνεται σημαντικά με την διακοπή καπνίσματος. Υπάρχουν 6 παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα δημιουργεί ένα άκρως οξειδωτικό περιβάλλον και ένα δυσλειτουργικό ενδοθήλιο. Πιο συγκεκριμένα, προκαλεί άμεση βλάβη στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων λόγω μείωσης της επαγόμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής (FMD). Η σωματιδιακή αιωρούμενη ύλη που παράγεται κατά την καύση του τσιγάρου συμβάλλει στην εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων λόγω αύξησης της φλεγμονώδους διαδικασίας και παραγωγής ελεύθερων οξειδωτικών ριζών, σε συνδυασμό με την μειωμένη έκκριση οξειδίου του αζώτου (NO). Επιπλέον, προκαλεί διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων και αυξάνει τον καρδιακό φόρτο λόγω της διεγερτικής επίδρασης της νικοτίνης. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με την μειωμένη παροχή οξυγόνου στα στεφανιαία λόγω επίδρασης του μονοξειδίου του άνθρακα στην αιμοσφαιρίνη δημιουργούν ένα άκρως ευνοούμενο περιβάλλον για την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Ανεξάρτητα παράγοντα αποτελεί επίσης και το παθητικό κάπνισμα και η συσχέτιση μεταξύ του παθητικού καπνίσματος και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου φαίνεται να είναι μη-γραμμική και αυξάνεται σημαντικά

σε χαμηλότερες δόσεις. Οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου λόγω παθητικού καπνίσματος από τους άνδρες. Όσον αφορά τα νεότερα καπνικά προϊόντα δεν πρέπει να θεωρούνται ασφαλή καθώς φαίνεται πως αυξάνουν τον ρίσκο για την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και επηρεάζουν επίσης την επαγόμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (FMD). Κλείνοντας, φαίνεται πως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των "πρώην καπνιστών" ταυτίζεται με τον κίνδυνο των ατόμων που δεν κάπνισαν ποτέ μετά από 5 έτη χωρίς όμως να υπάρχει πλήρης απόδειξη της παραπάνω δήλωσης και με το ρίσκο υποεκτίμησης του κινδύνου για εμφάνιση επεισοδίου στεφανιαίας νόσου μεταξύ των πρώην καπνιστών. Η διακοπή καπνίσματος μειώνει επακόλουθα καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά και την θνητότητα. Σχεδόν όλοι οι καπνιστές τσιγάρων, ανεξαρτήτως της διάρκειας ή της ποσότητας του καπνίσματος, των συν νοσηροτήτων ή της ηλικίας, επωφελούνται από τη διακοπή του καπνίσματος, ακόμη και αν η διακοπή συμβεί μετά την εμφάνιση κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Σύνοψη

Σκοπός της παρούσης διατριβής ήταν η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου με λεπτομερέστερη αναφορά στο κάπνισμα και την στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή όσον αφορά τη νόσο, του παράγοντες κινδύνου, τα κλινικά σύνδρομα αλλά και την αντιμετώπιση της. Στο 2^ο κεφάλαιο παρουσιάζεται η μεθοδολογία αναζήτησης των άρθρων όπου πραγματοποιήθηκε η ανασκόπηση όπως επίσης και το διάγραμμα ροής PRISMA. Στο κεφάλαιο 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μελέτης και γίνεται εκτενής αναφορά στο κάπνισμα και την επίδραση του στην στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζονται όλοι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασής του, οι επιπτώσεις του παθητικού καπνίσματος αλλά και τα οφέλη της διακοπής σε σχέση με την στεφανιαία νόσο. Επιπλέον γίνεται αναφορά στα νέα καπνικά προϊόντα (ηλεκτρονικά τσιγάρα) και στην επίδραση τους στην στεφανιαία νόσο σύμφωνα με τα αποτελέσματα νεότερων μελετών. Τέλος, στο κεφάλαιο 4 και 5 πραγματοποιείται η συζήτηση αλλά και τα συμπεράσματα που διεξήχθησαν από την ανασκόπηση.

Βιβλιογραφία

1. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study DOI: 10.7759/cureus.9349
2. Kotecha T, Rakhit RD. Acute coronary syndromes. *Clin Med (Lond)*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s43-s48. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s43. PMID: 27956440; PMCID: PMC6329574.
3. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014 Aug;5(8):927-46. PMID: 25489440; PMCID: PMC4258672
4. Marco Roffi, et al. ESC Scientific Document Group, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 3, 14 January 2016, Pages 267–315, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
5. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA Cardiol*. 2016;1(6):718–730. doi:10.1001/jamacardio.2016.2049
6. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1177:1-36. doi:10.1007/978-981-15-2517-9_1. PMID: 32246442.

7. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA. Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2015;314(18):1990.doi:10.1001/jama.2015.12743
8. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors For Coronary Artery Disease. 2021 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32119297.
9. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019;1–12. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
10. Shao, C., Wang, J., Tian, J., Tang, Yd. (2020). Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. In: Wang, M. (eds) Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1177. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2517-9_1
11. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 Jul;4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33. PMID: 27500157; PMCID: PMC4958723.
12. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017 Jul-Sep;18(3):109-114
13. Rashid MA, Edwards D, Walter FM, Mant J. Medication taking in coronary artery disease: a systematic review and qualitative synthesis. *Ann Fam Med*. 2014 May-Jun;12(3):224-32. doi: 10.1370/afm.1620. PMID: 24821893; PMCID: PMC4018370.
14. Boden WE, Padala SK, Cabral KP, Buschmann IR, Sidhu MS. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease.

Drug Des Devel Ther. 2015 Aug 19;9:4793-805. doi: 10.2147/DDDT.S79116. PMID: 26316714; PMCID: PMC4548722.

15. Cruz Rodriguez JB, Alkhateeb H. Beta-Blockers, Calcium Channel Blockers, and Mortality in Stable Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Jan 29;22(3):12. doi: 10.1007/s11886-020-1262-1. PMID: 31997014.
16. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General.* Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. PMID: 24455788.
17. Herman AI, DeVito EE, Jensen KP, Sofuoglu M. Pharmacogenetics of nicotine addiction: role of dopamine. *Pharmacogenomics.* 2014 Feb;15(2):221-34. doi: 10.2217/pgs.13.246. PMID: 24444411; PMCID: PMC4154357.
18. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, Xu Y. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015 Nov 15;199:106-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.011. Epub 2015 Jul 12. PMID: 26188829.
19. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep, 74 (10) e177–e232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>
20. Banks E, Joshy G, Korda RJ, Stavreski B, Soga K, Egger S, Day C, Clarke NE, Lewington S, Lopez AD. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med.* 2019 Jul 3;17(1):128. doi: 10.1186/s12916-019-1351-4. PMID: 31266500; PMCID: PMC6607519.

21. Gallucci G, Tartarone A, Lerosé R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis.* 2020 Jul;12(7):3866-3876. doi: 10.21037/jtd.2020.02.47. PMID: 32802468; PMCID: PMC7399440.
22. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2019 Sep 25;83(10):1980-1985. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0323. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31462607.
23. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Jul;33(7):1460-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300154. Epub 2013 May 16. PMID: 23685556.
24. Nielsen VG, Hafner DT, Steinbrenner EB. Tobacco smoke-induced hypercoagulation in human plasma: role of carbon monoxide. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013 Jun;24(4):405-10. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835d5458. PMID: 23429254.
25. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):509-15. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.300156. PMID: 24554606.
26. Colombo E.S., Davis J., Makvandi M., Aragon M., Lucas S.N., Paffett M.L., Campen M.J. Effects of nicotine on cardiovascular remodeling in a mouse model of systemic hypertension. *Cardiovasc. Toxicol.* 2013;13:364–369. doi: 10.1007/s12012-013-9217-z.
27. Xiao D., Dasgupta C., Li Y., Huang X., Zhang L. Perinatal nicotine exposure increases angiotensin II receptor-mediated vascular contractility in adult offspring. *PLoS ONE.* 2014;9:e108161. doi: 10.1371/journal.pone.0108161.

28. Oakes J.M., Fuchs R.M., Gardner J.D., Lazartigues E., Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018;315:R895–R906. doi: 10.1152/ajpregu.00099.2018.
29. Christof Prugger, Jürgen Wellmann, Jan Heidrich, Dirk De Bacquer, Marie-Cécile Perier, Jean-Philippe Empana, Željko Reiner, Zlatko Fras, Catriona Jennings, Kornelia Kotseva, David Wood, Ulrich Keil, on behalf of the EUROASPIRE Study Group, Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey, *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 9, 1 March 2014, Pages 590–598, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh538>
30. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Secondhand smoke and ischaemic heart disease: demographic characteristic of a worldwide healthcare problem. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Dec;27(19):2385-2386. doi: 10.1177/2047487319879532. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31648524.
31. Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, et al. Electronic cigarette use in the European Union: Analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. *Addiction* 2016; 111: 2032–2040.
32. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014; 23: 133–139.
33. Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, et al. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol* 2014; 88: 1295–1308.
34. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, et al. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med* 2018; 55: 455–461.

35. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest* 2016; 150: 606–612.
36. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, Charalambous G, Galiatsatos N, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Jul;26(11):1219-1228. doi: 10.1177/2047487319832975. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30823865.
37. Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, et al. Estimating longitudinal risks and benefits from cardiovascular preventive therapies among medicare patients: the Million Hearts longitudinal ASCVD risk assessment tool: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2017;135:e793-813.
38. Mons U, Müezziner A, Gellert C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015;350:h1551.
39. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA, et al. Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:642-50.
40. Delgado GE, Kramer BK, Siekmeier R, et al. Influence of smoking and smoking cessation on biomarkers of endothelial function and their association with mortality. *Atherosclerosis* 2020;292:52-9.
41. Georgia Skotsimara, Alexios S Antonopoulos, Evangelos Oikonomou, Gerasimos Siasos, Nikolaos Ioakeimidis, Sotirios Tsalamandris, Georgios

Charalambous, Nikos Galiatsatos, Charalambos Vlachopoulos, Dimitris Tousoulis, Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 26, Issue 11, 1 July 2019, Pages 1219–1228, <https://doi.org/10.1177/2047487319832975>