

# Η Αθηροσκλήρωση των Στεφανιαίων Αρτηριών

Cam Patterson και Marschall S. Runge

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα –στεφανιαία νόσος, υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια– είναι η πρώτη αιτία θανάτου και αναπηρίας σε ηλικιωμένα άτομα του Δυτικού κόσμου (Εικόνα 2-1). Στις ΗΠΑ, οι θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας φτάνουν περίπου το 1 εκατομμύριο κάθε χρόνο και το υπολογιζόμενο κόστος θεραπείας των καρδιαγγειακών νοσημάτων ήταν 326, 6 δισεκατομμύρια δολάρια το έτος 2000· στο μέλλον αναμένεται αύξηση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς παρατηρείται σταδιακή γήρανση του πληθυσμού. Το United States Census Bureau προβλέπει ότι το 2035 περίπου το 1/4 του πληθυσμού θα είναι άνω των 65 ετών και οι ενήλικες άνω των 65 διατρέχουν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για υπέρταση και 4 φορές για στεφανιαία νόσο, συγκριτικά με την ηλικιακή ομάδα 40-49 ετών.

Παρ' όλο που η συχνότητα της αθηροσκληρωτικής νόσου συνεχίζει να αυξάνεται στις αναπτυγμένες χώρες, οι θάνατοι λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων έχουν μειωθεί κατά το 1/3 τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Αυτό είναι αποτέλεσμα της ανάπτυξης στρατηγικών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης και της βελτίωσης της φροντίδας και της αποκατάστασης των ασθενών με αθηροσκληρωτικά νοσήματα.

Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά δεδομένα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένουν πρόκληση για τον κλινικό γιατρό, για πολλούς λόγους. Πολλές από τις στρατηγικές πρόληψης περιλαμβάνουν αλλαγές του τρόπου ζωής που δοκιμάζουν τη συμμόρφωση ακόμα και των πιο πειθαρχημένων ασθενών. Η ίδια η νόσος εξελίσσεται αθόρυβα για δεκαετίες μέχρι να αναπτυχθούν συμπτώματα και η αρχική κλινική εκδήλωση της αθηροσκληρωτικής νόσου είναι συχνά ένα καταστροφικό γεγονός, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ). Η διάγνωση της αθηροσκληρωτικής νόσου είναι δύσκολη, ιδίως μέσω μη επεμβατικών μεθόδων, ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις είναι συχνά αμβληχρές και ενδέχεται να αποδοθούν λανθασμένα σε περισσότερο καλοήθεις καταστάσεις. Συνεπώς, παρ' όλο που η διάγνωση και η αντιμετώπιση των αθηροσκληρωτι-

κών νόσων παραμένουν κεφαλαιώδους σημασίας, οι μελλοντικές εξελίξεις στοχεύουν στην πιο λεπτομερή κατανόηση της αθηροσκλήρωσης, ώστε να γίνεται πρωιμότερα η διάγνωση και να είναι αποτελεσματικότερα τα προληπτικά μέτρα.

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες οδηγούν σε κλινικά συμβάματα [στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ)] μέσω δύο μηχανισμών. Πρώτον, οι βαθμιαία αυξανόμενες σε μέγεθος πλάκες παρεμποδίζουν την αιματική ροή εντός των επικαρδιακών αγγείων, οδηγώντας σε ισχαιμία του μυοκαρδιακού ιστού που αιματώνεται από το πάσχον αγγείο. Δεύτερον, οι πλάκες μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα λόγω οξείας ρήξης τους ή θρόμβωσης, γεγονός που οδηγεί σε καταστροφική οξεία απόφραξη του αγγείου, δηλαδή σε ΕΜ. Στην πραγματικότητα, οι δύο μηχανισμοί φαίνεται να συνδέονται μεταξύ τους, καθώς τα λιγότερο θορυβώδη (υποκλινικά) επεισόδια ρήξης πλακών αποτελούν πιθανώς μηχανισμό μέσω του οποίου οι μικρές, ασυμπτωματικές πλάκες μεγεθύνονται και φτάνουν να γίνουν συμπτωματικές.

Η αντίληψη ότι η ενδοθηλιακή βλάβη είναι το έναυσμα για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης είναι

Εικόνα 2-1

## Στηθάγχη



Οι συνήθεις εκλυτικοί παράγοντες της στηθάγχης:  
Βαρύ γεύμα, άσκηση, έκθεση στο κρύο, κάπνισμα

Η χαρακτηριστική κατανομή  
του στηθαχγικού πόνου

κοινή στις περισσότερες από τις θεωρίες παθογένεσης. Η βλάβη του ενδοθηλίου λαμβάνει χώρα στα αρχικά στάδια της αθηρογένεσης, κατά το σχηματισμό αλλοιώσεων που ανιχνεύονται μόνο νεκροτομικά και ονομάζονται λιπώδεις γραμμώσεις (Εικόνα 2-2). Οι περισσότεροι από τους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, υπερλιπιδαιμία, προχωρημένη ηλικία, αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο πλάσμα) βλάπτουν το ενδοθήλιο, πυροδοτώντας μια αλυσίδα γεγονότων που συμβάλλουν στην αθηρογένεση: υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων, κινητοποίηση των κυττάρων της φλεγμονής και εναπόθεση λίπους στα αιμοφόρα αγγεία (Εικόνα 2-3). Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή έχουν προταθεί ως τα κοινά χαρακτηριστικά των αθηροσκληρωτικών παραγόντων κινδύνου που προκαλούν βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα να θεωρείται πιθανή η ευεργετική επίδραση αντι-οξειδωτικών και αντι-φλεγμονωδών στρατηγικών στην πρόληψη ή τη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης.

Η ενδοθηλιακή βλάβη και οι επιπτώσεις της στο αγγειακό τοίχωμα πυροδοτούν τη μετατροπή των σταθερών αθηροσκληρωτικών πλακών σε ασταθείς, με τελικό αποτέλεσμα τη ρήξη των ασταθών πλακών, τη θρόμβωση του αγγείου και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε πολλές περιπτώσεις (Εικόνα 2-4). Η ανάπτυξη αλλοιώσεων στα μεσαία και μικρά αγγεία του εγκεφάλου οδηγεί σε εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ οι αλλοιώσεις στα νεφρικά και μεσεντέρια αγγεία συμβάλλουν στις επιπλοκές του διαβήτη.

Πλήθος στοιχείων υποδεικνύουν ότι οι αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις, τουλάχιστον εν μέρει, είναι απότοκες μιας υπερβολικής φλεγμονώδους απάντησης. Για παράδειγμα, παρ' όλο που τα υψηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) είναι ένας παράγοντας κινδύνου για πρώιμη αθηροσκλήρωση, οι LDL πρέπει να υποστούν οξειδωτική τροποποίηση ώστε να προκαλέσουν βλάβη στο αρτηριακό τοίχωμα.

Οι κυτταροκίνες, οι αυξητικοί παράγοντες και το οξειδωτικό στρες συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων από την οξείδωση των LDL. Καθένας από αυτούς τους μεσολαβητές μπορεί να αντιδρά

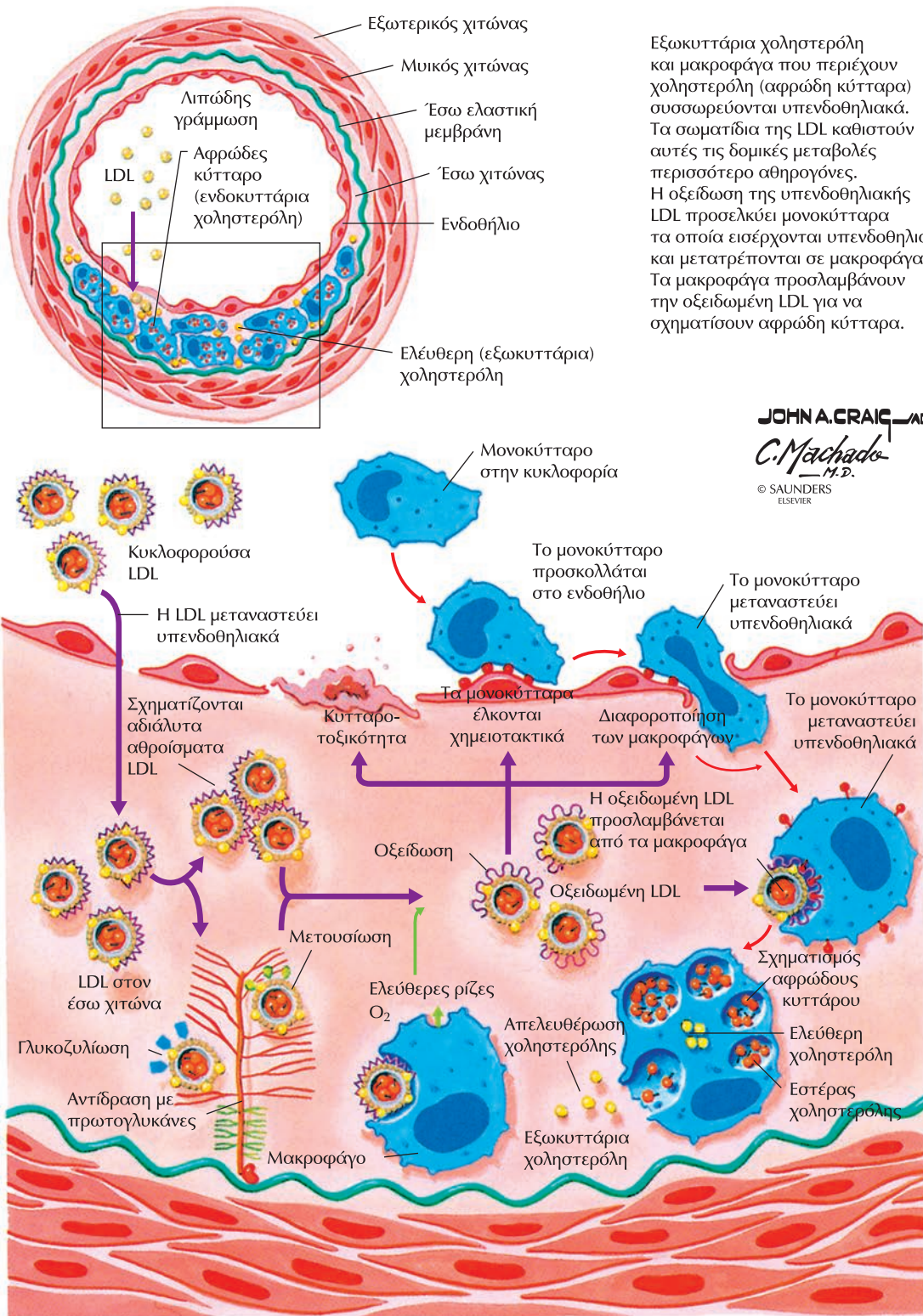
ταχέως με το μονοξείδιο του αζώτου και να το αδρανοποιεί, ενισχύοντας έτσι προαθηρογόνους μηχανισμούς όπως η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, η διαταραχή της φυσιολογικής αγγειοχάλασης και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Εικόνα 2-5).

Η προοδευτική γήρανση επιφέρει πολυάριθμες αλλαγές στη δομή των αγγείων των υγιών ατόμων. Σε αυτές περιλαμβάνονται η βαθμιαία σκλήρυνση των αρτηριών, η αύξηση του μεγέθους της αορτικής ρίζας, η αύξηση του πάχους του αορτικού τοιχώματος (έχει ομοιότητες με την πάχυνση του έσω μέσου χιτώνα στα πρώιμα στάδια της αθηρογένεσης), καθώς και μετρήσιμες διαταραχές της αγγειακής λειτουργίας, όπως η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης σφυγμού. Η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο αυξάνεται ενώ η περιεκτικότητα σε ελαστίνη μειώνεται.

Τα λεία μυϊκά κύτταρα διαδραματίζουν βασικό ρόλο σε όλο το φάσμα της αθηρογένεσης. Καθώς δεν έχουν πλήρως διαφοροποιηθεί, έχουν τη δυνατότητα να υφίστανται φαινοτυπική τροποποίηση και να μετατρέπονται εκ νέου σε κύτταρα με ικανότητα να πολλαπλασιάζονται, να μεταναστεύουν και να εκκρίνουν μεσολαβητές που συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηρογένεσης. Αυτοί οι τροποποιημένοι φαινότυποι των λείων μυϊκών κυττάρων εκτελούν δυνητικά αντίθετες λειτουργίες, καθώς έχουν δυνατότητα επιδιόρθωσης της αγγειακής βλάβης, αλλά παράλληλα συμβάλλουν σε αγγειακά νοσήματα, όπως η υπέρταση και η αθηροσκλήρωση. Ο αριθμός των λείων μυϊκών κυττάρων είναι συχνά μειωμένος σε αρτηρίες ευάλωτες στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και στις περιοχές όπου παρατηρείται αστάθεια και ρήξη των πλακών, δηλαδή τα δύο τελικά γεγονότα στην εξέλιξη της βλάβης. Επειδή τα λεία μυϊκά κύτταρα είναι σημαντικά για τη διατήρηση της σταθερότητας της πλάκας (το μεγαλύτερο μέρος των κολλαγόνων ινών που εναποτίθενται στο διάμεσο ιστό και παίζουν σημαντικό ρόλο στην ελαστική ισχύ της ινώδους κάψας εκκρίνονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα), η ελάττωση του αριθμού τους αυξάνει τις πιθανότητες για ρήξη της πλάκας. Συνεπώς, φαίνεται ότι ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων είναι επιβλαβής στα αρχικά στάδια σχηματισμού των αθηροσκληρωτικών βλαβών, ενώ η

Εικόνα 2-2

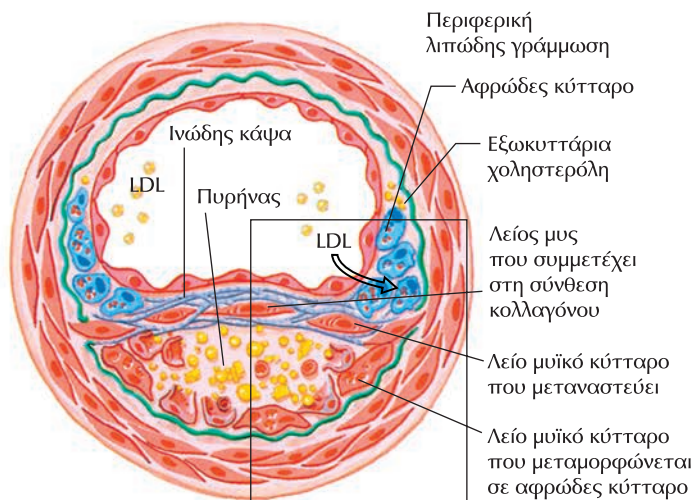
**Αθηρογένεση: Ο Σχηματισμός των Λιπωδών Γραμμώσεων**



Εξωκυττάρια χοληστερόλη και μακροφάγα που περιέχουν χοληστερόλη (αφρώδη κύτταρα) συσσωρεύονται υπενδοθηλιακά. Τα σωματίδια της LDL καθιστούν αυτές τις δομικές μεταβολές περισσότερο αθηρογόνες. Η οξείδωση της υπενδοθηλιακής LDL προσελκύει μονοκύτταρα τα οποία εισέρχονται υπενδοθηλιακά και μετατρέπονται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα προσλαμβάνουν την οξειδωμένη LDL για να σχηματίσουν αφρώδη κύτταρα.

Εικόνα 2-3

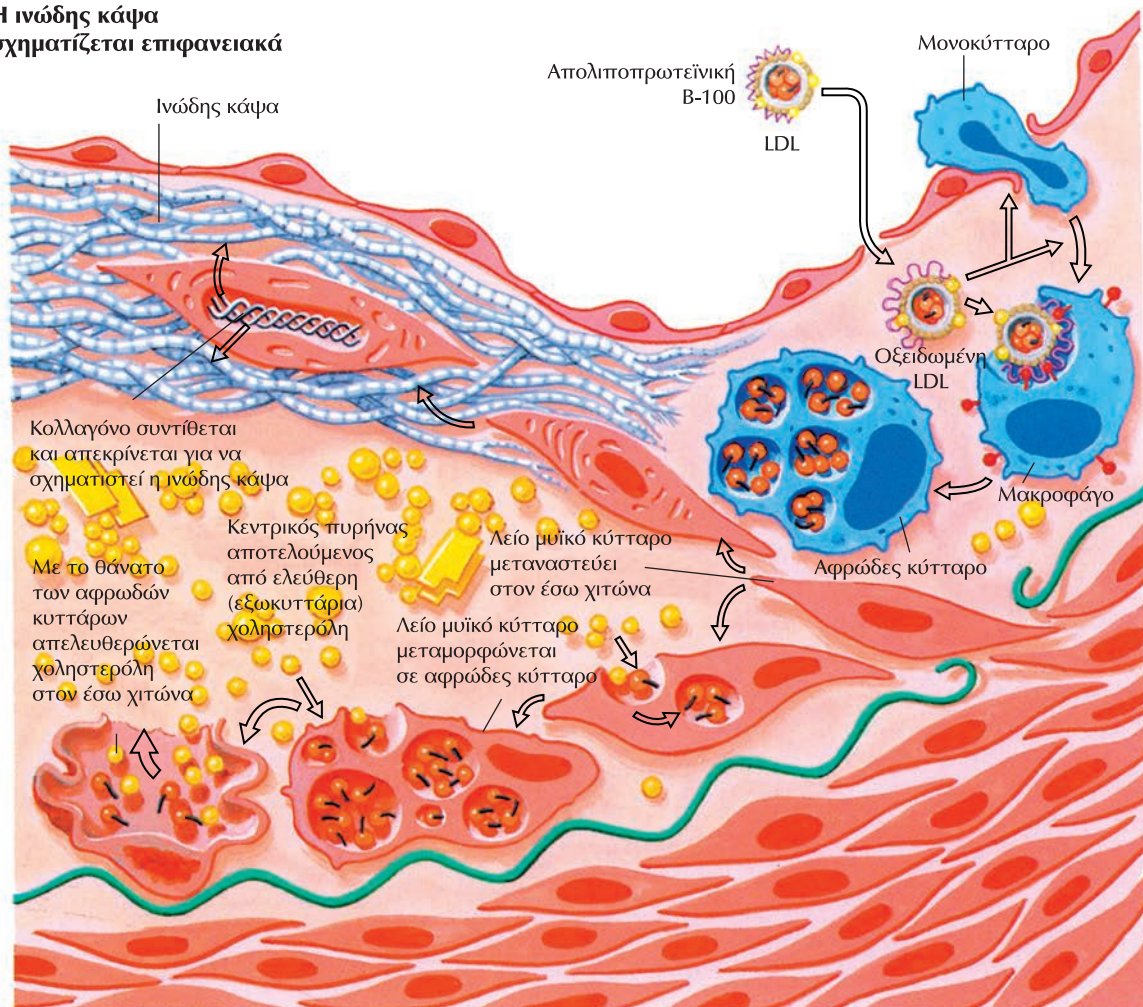
## Αθηρογένεση: Ο Σχηματισμός της Ινώδους Πλάκας



Η ινώδης πλάκα είναι μεγαλύτερη από τις λιπώδεις γραμμώσεις και καταλαμβάνει μεγαλύτερο μέρος του αρτηριακού αυλού. Η παχυσμένη κάψα συντίθεται από τροποποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα. Ο κεντρικός πυρήνας αποτελείται από εξωκυττάρια χοληστερόλη. Τα αφρώδη κύτταρα που περιβάλλουν τον πυρήνα προέρχονται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα. Λιπώδεις γραμμώσεις συνεχίζονται να σχηματίζονται στην περιφέρεια της πλάκας.

JOHN A. CRAIG MD  
C. Machado M.D.  
© SAUNDERS ELSEVIER

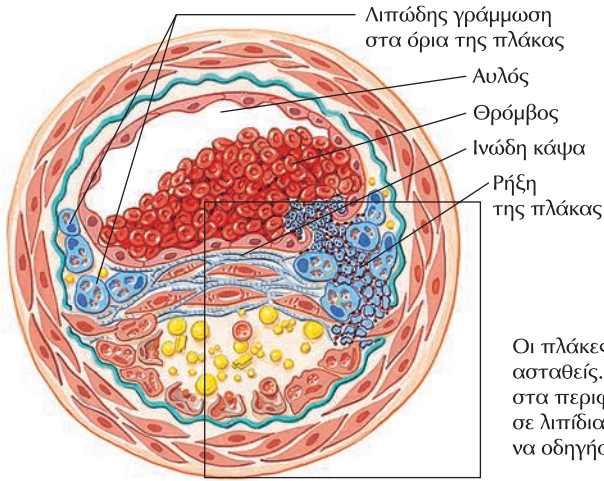
### Η ινώδης κάψα σχηματίζεται επιφανειακά



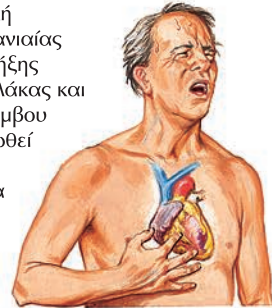
### Η συσσώρευση χοληστερόλης συνεχίζεται στην πλάκα

Εικόνα 2-4

### Αθηρογένεση: Ο Σχηματισμός της Ασταθούς Πλάκας

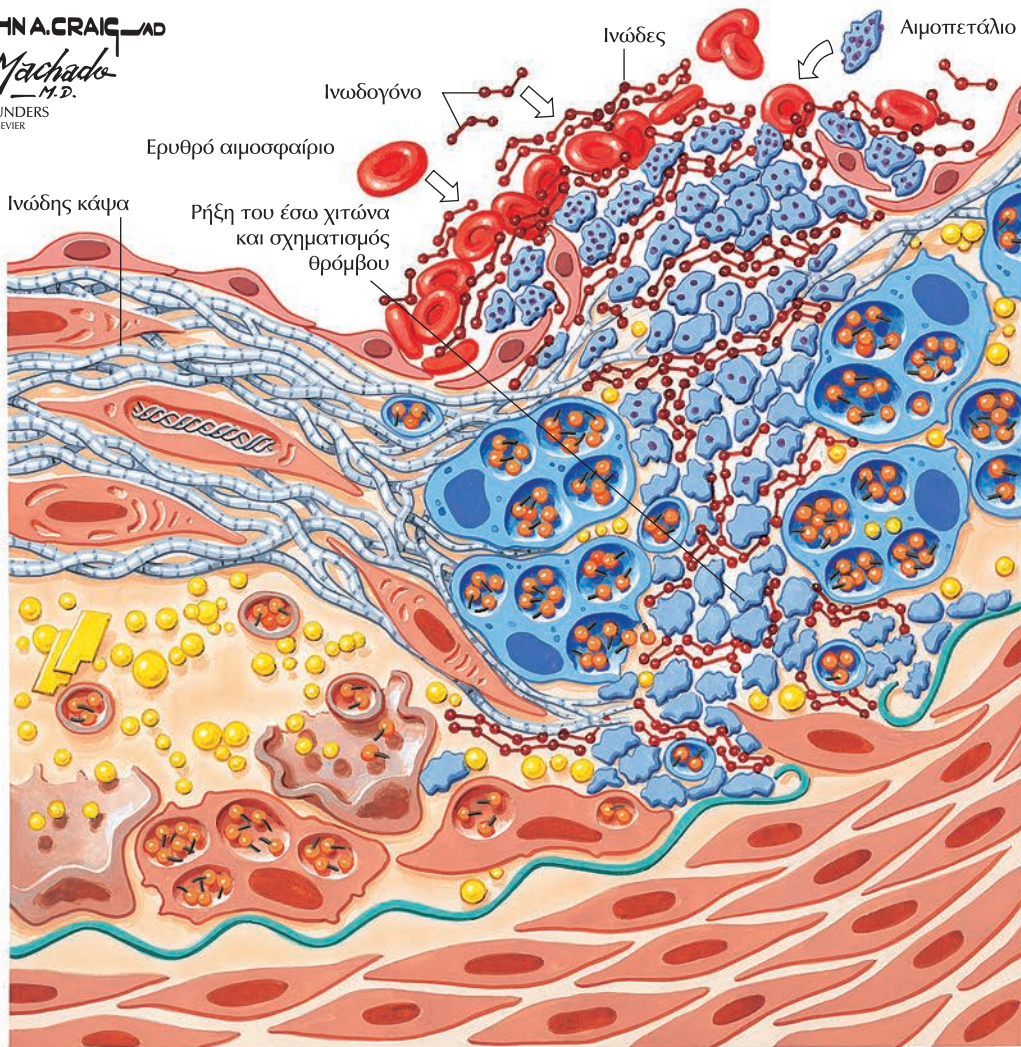


Η πλήρης ή μερική απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας και σχηματισμού θρόμβου μπορεί να εκδηλωθεί με στηθάγχη ή αληθές έμφραγμα του μυοκαρδίου



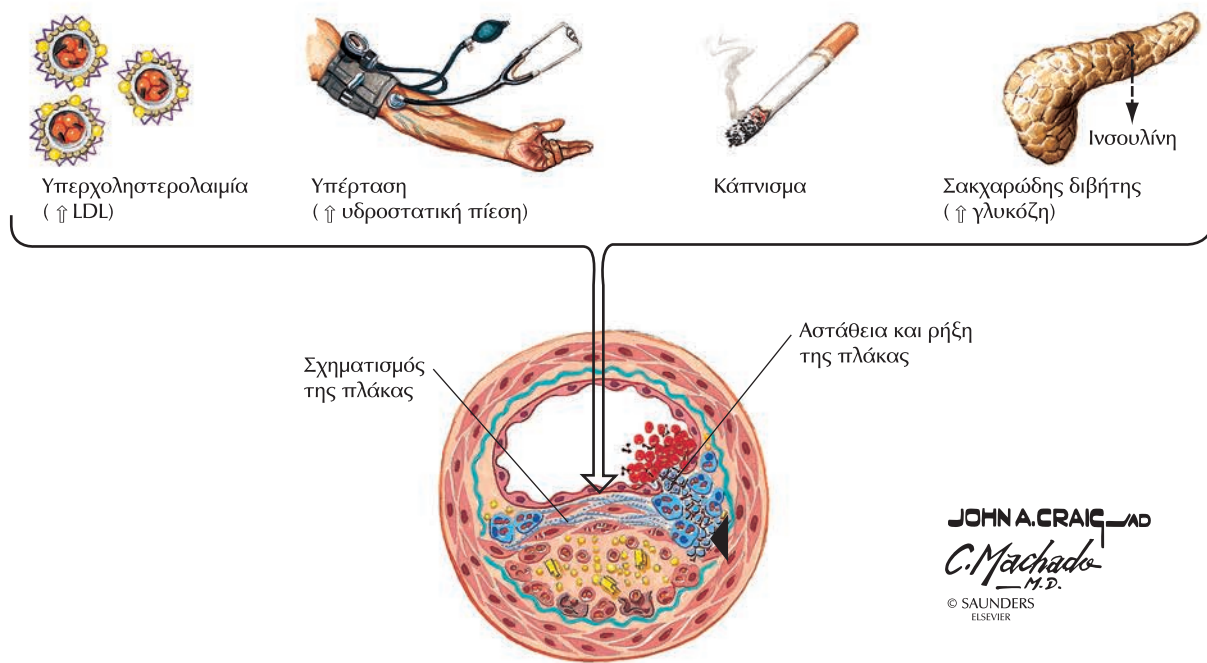
Οι πλάκες που είναι πιθανόν να ραγούν ονομάζονται ασταθείς. Η ρήξη συνήθως λαμβάνει χώρα στα περιφερικά χείλη των πλακών που είναι πλούσια σε λιπίδια και αφρώδη κύτταρα και είναι δυνατόν να οδηγήσει σε θρόμβωση και απόφραξη της αρτηρίας.

JOHN A. CRAIG MD  
C. Machado M.D.  
© SAUNDERS ELSEVIER



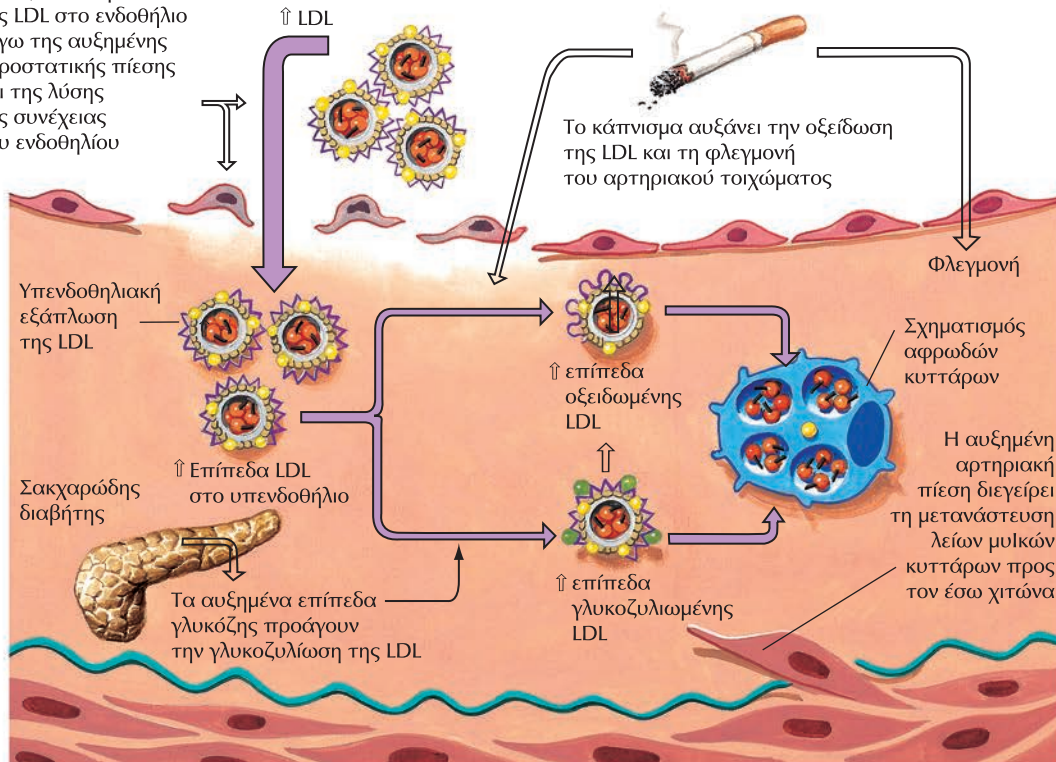
Εικόνα 2-5

Παράγοντες Κινδύνου για Στεφανιαία Νόσο



Η αλληλεπίδραση των παραγόντων κινδύνου στην αθηρογένεση

Η υπέρταση ευνοεί την εξάπλωση της LDL στο ενδοθήλιο λόγω της αυξημένης υδροστατικής πίεσης και της λύσης της συνέχειας του ενδοθηλίου



μείωση του αριθμού τους (και η απώλεια της ικανότητας πολλαπλασιασμού τους) στα οψιμότερα στάδια αυξάνει την πιθανότητα αποσταθεροποίησης της πλάκας και εμφάνισης κλινικών συμβαμάτων όπως ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Οι πρόοδοι που συντελούνται στη μοριακή βιολογία και στη γενετική δημιουργούν υποσχέσεις για λεπτομερέστερη και σε μεγαλύτερο βάθος κατανόηση της αθηροσκλήρωσης, καθώς και για βελτίωση των διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, μια έκρηξη πληροφοριών, η οποία βασίστηκε στην αναγνώριση γονιδίων και πρωτεϊνών που φάνηκε μέσω πειραμάτων ότι συμβάλλουν στην αθηρογένεση, έχει οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση της βιολογίας της αθηροσκλήρωσης. Δυστυχώς, σε γενικές γραμμές οι εξελίξεις αυτές δεν έχουν μετουσιωθεί σε βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων. Επιπροσθέτως, επειδή με ελάχιστες εξαιρέσεις η αθηροσκλήρωση είναι μια πολυγονιδιακή νόσος, η γονιδιακή θεραπεία και οι άλλες παρόμοιες τεχνικές θεωρείται απίθανο ότι θα προσφέρουν θεραπευτικά οφέλη (βλ. Κεφάλαιο 62).

Για το άμεσο μέλλον, φαίνεται ότι οι ερευνητές θα επικεντρωθούν στην αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Στις τρέχουσες προσεγγίσεις περιλαμβάνονται (1) η αναγνώριση οικογενειών γονιδίων (με τη χρήση **τεχνικών θραύσης ή μικροδιάταξης του DNA**) που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης· (2) ο καθορισμός των αλληλεπιδράσεων γονιδιώματος – περιβάλλοντος που επιταχύνουν την αθηρογένεση· (3) η αποσαφήνιση σημαντικών κυτταρικών γεγονότων της αθηρογένεσης, από την έναρξη της γονιδιακής έκφρασης μέχρι το πώς τα αγγειακά και μυοκαρδιακά κύτταρα χρησιμοποιούν τις διασπασμένες πρωτεΐνες και άλλα κυτταρικά συστατικά (βλ. επίσης Κεφάλαιο 62).

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η κατανόηση των συμπτωμάτων της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι αναπόσπαστο κομμάτι του ευρύτερου κεφαλαίου της αθηροσκλήρωσης και η σύντομη περιγραφή που ακολουθεί αποτελεί μια ανασκόπησή τους. Το θέμα αυτό συζητείται λεπτομερέστερα σε άλλα κεφάλαια (Κεφάλαια 1, 7, 8 και 9). Διακρίνονται τρεις κύριες κλινικές εκδηλώ-

σεις της στεφανιαίας αθηρωματικής νόσου. Η πρώτη είναι η στηθάγχη, το χαρακτηριστικό θωρακικό άλγος ισχαιμικής αιτιολογίας. Το στηθαγχικό άλγος είναι τυπικά οπισθοστερνικό, αντανακλά στους βραχίονες και στον τράχηλο, ενώ συχνά συνοδεύεται από δύσπνοια. Η στηθάγχη μπορεί να εμφανίζεται μετά από φυσική δραστηριότητα συγκεκριμένης έντασης (σταθερή στηθάγχη) ή, στη σοβαρότερη μορφή της, κατά την ηρεμία και ταχέως επιδεινούμενη (ασταθής στηθάγχη). Τα συμπτώματα της σταθερής στηθάγχης είναι συχνά ήπια και η διάκριση από άλλες αιτίες προκάρδιου άλγους/δυσφορίας είναι δύσκολη. Αυτό ισχύει κυρίως στις γυναίκες, στις οποίες συνήθως απουσιάζει η τυπική συμπτωματολογία.

Αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, η ασταθής στηθάγχη είναι δυνατόν να οδηγήσει σε **ΕΜ**, στη δεύτερη τυπική κλινική εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων. Οι ασθενείς με ΕΜ αιτώνται συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, θωρακικό άλγος· εντούτοις, αντίθετα με το στηθαγχικό άλγος, ο πόνος του ΕΜ είναι μεγαλύτερης διάρκειας και έντασης, ενώ συχνά συνοδεύεται από συμπτώματα όπως ναυτία και έμετος. Είναι δυνατόν να προκύψουν αρρυθμίες λόγω της ηλεκτρικής αστάθειας του μυοκαρδίου που προκαλεί η ισχαιμία. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις, εμφανίζονται συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας λόγω οξείας δυσλειτουργίας της αριστεράς ή της δεξιάς κοιλίας. Η κοιλιακή δυσλειτουργία αποτελεί άσχημο προγνωστικό σημείο στους ασθενείς με ΕΜ και χρήζει άμεσης αντιμετώπισης.

Η τρίτη κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης είναι ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (**ΑΚΘ**) λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής, ο οποίος αποτελεί την αρχική κλινική εκδήλωση στο 25% των ασθενών με ΣΝ (βλ. Κεφάλαιο 23). Μοναδική ελπίδα επιβίωσης για τους ασθενείς με ΑΚΘ είναι η άμεση έναρξη καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης και η κοιλιακή απινιδώση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι προσπάθειες που στοχεύουν στην εκπαίδευση του κοινού σε τεχνικές αναζωογόνησης, στην παροχή πρόσβασης σε συσκευές απινιδώσης και στη βελτίωση της επείγουσας ιατρικής φροντίδας έχουν βελτιώσει την επιβίωση των εξωνοσοκομειακών ΑΚΘ (Κεφάλαιο 23). Η αναζωογόνηση μετά από ΑΚΘ είναι περισσότερο αποτελεσματική



στους ασθενείς που φτάνουν στο νοσοκομείο, κυρίως λόγω της συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης και της ανάπτυξης στεφανιαίων μονάδων που παρέχουν προηγμένη φροντίδα σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΕΜ.

Πρέπει να τονιστεί ότι άνω του 50% των ασθενών με μυοκαρδιακή ισχαιμία προσέρχονται με άτυπα συμπτώματα που μπορεί να είναι “ισοδύναμα στηθάγχης” ή μη ειδικά συμπτώματα κατά την εισβολή του ΟΕΜ. Για το λόγο αυτό, απαιτείται υψηλός δείκτης εγρήγορσης, ώστε να διενεργούνται περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις στα άτομα που εμφανίζουν άτυπα συμπτώματα (Κεφάλαιο 1).

## ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η αναγνώριση των ασθενών με αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί ένα από τα πιο κλασικά προβλήματα κατά τη λήψη κλινικών αποφάσεων, για τρεις κυρίως λόγους. Πρώτον, η στένωση του αυλού που προκαλείται από τη αθηροσκληρωτική βλάβη πρέπει να υπερβαίνεται το 70% για να προκληθεί σημαντική αιμοδυναμικά απόφραξη που θα οδηγήσει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία και στηθάγχη. Δεύτερον, πολλές από τις βλάβες που υφίστανται ρήξη ή θρόμβωση και οδηγούν σε ΕΜ δεν προκαλούν σημαντικές στενώσεις κατά συνέπεια, ούτε η ανίχνευση των υπόπτων βλαβών στη στεφανιογραφία, αλλά ούτε και η εμφάνιση πρώιμων στηθαγχικών συμπτωμάτων είναι δυνατόν αν προειδοποιήσουν για σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις όπως η ασταθής στηθάγχη ή το ΟΕΜ. Τρίτον, τα συμπτώματα της στηθάγχης, αλλά ακόμα και του ΕΜ, είναι σε ορισμένες περιπτώσεις αμβληχρά και δύσκολα διαφοροδιαγνώσκονται από άλλα αίτια θωρακικού άλγους / δυσφορίας, ακόμα και από έμπειρους κλινικούς γιατρούς. Επίσης, ο ίδιος ο ασθενής συχνά δεν αναγνωρίζει τα καρδιακά συμπτώματά του, παρά μόνο μετά από μια οξεία εκδήλωση (Κεφάλαιο 1). Η αποτυχία αναγνώρισης των συμπτωμάτων της ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι από τα πιο συχνά λάθη στην κλινική πράξη και σίγουρα είναι αυτά που κοστίζουν περισσότερο.

Ο τυπικός στηθαγχικός πόνος συχνά εκλύεται μετά από άσκηση και υποχωρεί μέσα σε λίγα λεπτά μετά τη διακοπή της. Είναι δυνατόν να επιτεί-

νεται από το συναισθηματικό στρες ή τη χρήση ουσιών, όπως ο καπνός και η κοκαΐνη. Το άλγος συχνά περιγράφεται ως συσφιγκτικό, συμπιεστικό, συνθλιπτικό ή ως “αίσθημα βάρους”. Η διάγνωση περιπλέκεται λόγω της πληθώρας άλλων πιθανών αιτιών θωρακικού άλγους / δυσφορίας, πολλά εκ των οποίων αποτελούν επίσης επείγουσες καταστάσεις. Καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως ο **αορτικός διαχωρισμός** και η **οξεία περικαρδίτιδα**, εκδηλώνονται με έντονο θωρακικό άλγος. Τα συχνότερα καρδιακά αίτια ισχαιμικού θωρακικού άλγους, εκτός της στεφανιαίας νόσου, είναι η **συστηματική υπέρταση** και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή **σύνδρομο Χ**. Άτομα με εκσεσημασμένη υπέρταση είναι δυνατόν να εμφανίσουν προκάρδιο άλγος κατά την άσκηση ως αποτέλεσμα υπενδοκάρδιας ισχαιμίας, η οποία συνήθως δεν συνοδεύεται από αγγειογραφικά σημαντική στένωση των στεφανιαίων. Ομοίως, οι ασθενείς με σύνδρομο Χ βιώνουν θωρακικό άλγος μετά από σωματική προσπάθεια, πιθανώς λόγω υπενδοκάρδιας ισχαιμίας που προκύπτει εξαιτίας της αδυναμίας των στεφανιαίων αρτηριών να υποστούν φυσιολογική αγγειοδιαστολή. Με βάση τη βιολογία της αθηροσκλήρωσης, όπως αυτή παρουσιάστηκε παραπάνω, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι παρατηρείται σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των ασθενών με υπέρταση και/ή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυτών με σοβαρές αθηροσκληρωτικές βλάβες. Στα πνευμονικά αίτια θωρακικού άλγους περιλαμβάνονται η **πνευμονική εμβολή** και η **πνευμονική υπέρταση**: στην πνευμονική υπέρταση το άλγος ενδέχεται να εκλύεται στην άσκηση και η διάκριση από τη μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι δύσκολη με βάση μόνο τα συμπτώματα. Τα νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος είναι συχνά και δύσκολα διακρίνονται από τη στηθάγχη: η **γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση** και ο **οισοφαγικός σπασμός** συχνά προκαλούν θωρακικό άλγος / δυσφορία που μοιάζει με στηθάγχη, όπως επίσης η **γαστρίτιδα** και το **πεπτικό έλκος**. Διάφορες μυοσκελετικές παθήσεις, όπως οι **μυϊκές θλάσεις** και η **αρθρίτιδα**, παράγουν συμπτώματα στηθαγχικού τύπου. Τέλος, η κατανομή του πόνου στον **έρπητα ζωστήρα** συχνά μιμείται τη στηθάγχη και ενδέχεται να παραπλανήσει τον κλινικό γιατρό, ιδίως εάν το τυπικό εξάνθημα δεν έχει ακόμα εμφανιστεί. Συμπερα-

σματικά, η μη ειδική φύση των συμπτωμάτων της στηθάγχης, καθώς και η ευρεία αλληλοεπικάλυψη τους με άλλες συχνές διαταραχές, καθιστούν δύσκολη τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) βάσει των σημείων και των συμπτωμάτων μόνο.

## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η υποψία για αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων τίθεται από τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και τη φυσική εξέταση – κυρίως διερευνάται η ύπαρξη στηθαγχικών συμπτωμάτων και η παρουσία δυνητικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Ο κλινικός γιατρός έχει στη διάθεσή του πλήθος διαγνωστικών μεθόδων για την εκτίμηση των ασθενών με ΣΝ (βλ. Κεφάλαια 3-6). Το πρώτο βήμα στην εκτίμηση των ασθενών με υποψία ΣΝ είναι το ΗΚΓ 12 απαγωγών. Η χαρακτηριστική αλλοίωση που ανιχνεύεται σε ασθενείς με OEM είναι η ανασπάση του διαστήματος ST, ενώ οι ασθενείς με στηθάγχη ενδέχεται να έχουν ενδείξεις προηγηθείσας μυοκαρδιακής βλάβης (κύματα Q), κατάσπαση του διαστήματος ST ή απολύτως φυσιολογικό ΗΚΓ. Διάφορες άλλες αλλοιώσεις είναι πιθανόν να ανιχνεύονται, ενώ οι διαταραχές του διαστήματος ST ενδέχεται να αποκαθίστανται όταν τα ισχαιμικά συμπτώματα υποχωρούν. Το ΗΚΓ είναι ένας δείκτης της ΣΝ με καλή ειδικότητα αλλά με χαμηλή ευαισθησία και η λήψη ενός φυσιολογικού ΗΚΓ δεν πρέπει ποτέ να αποκλείει την ύπαρξη ΣΝ υπό οποιεσδήποτε συνθήκες (Κεφάλαιο 3). Επί υποψίας EM πρέπει να γίνεται μέτρηση και παρακολούθηση των βιοχημικών δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης (κρεατινοκινάση MB και τροπονίνη T ή I).

Οι υπόλοιπες διαγνωστικές εξετάσεις για ΣΝ κατατάσσονται σε δύο ομάδες: λειτουργικές μελέτες και ανατομικές μελέτες. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη λειτουργική εξέταση είναι η δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα, η οποία ανιχνεύει την κατάσπαση του ST στη διάρκεια της κόπωσης ως δείκτη αποφρακτικής ΣΝ. Είναι απλή στην εκτέλεση και με σχετικά υψηλή ειδικότητα, η ευαισθησία της μεθόδου όμως δεν ξεπερνά το 70-80%. Η ευαισθησία των μεθόδων πρόκλησης ισχαιμίας, όπως είναι η δοκιμασία κόπωσης, αυξάνεται σημαντικά με την προσθήκη ραδιοϊσοτοπικής σπινθηρογραφίας,

ηχωκαρδιογραφίας ή PET (κυρίως όταν ελέγχεται η βιωσιμότητα του μυοκαρδίου). Οι λειτουργικές δοκιμασίες πλεονεκτούν στο ότι δεν είναι επεμβατικές και παρ' όλο που η ευαισθησία τους στην ανίχνευση σημαντικής ΣΝ βελτιώνεται, εξακολουθούν να υπολείπονται της στεφανιογραφίας, η οποία διαθέτει την υψηλότερη (gold standard) ευαισθησία. Η προγνωστική ακρίβεια των μη επεμβατικών δοκιμασιών είναι καλύτερη στις περιπτώσεις βαριάς πολυαγγειακής ΣΝ· η προγνωστική ακρίβεια αυτών των εξετάσεων στη ΣΝ ενός αγγείου κυμαίνεται μεταξύ 65 και 75%. Συνεπώς, όταν η κλινική υποψία είναι υψηλή και απαιτείται οριστική διάγνωση, το ενδεχόμενο διενέργειας ανατομικών μελετών (στεφανιαία αρτηριογραφία) πρέπει να εξετάζεται ακόμα και για άτομα με αρνητικά αποτελέσματα στις μη επεμβατικές εξετάσεις.

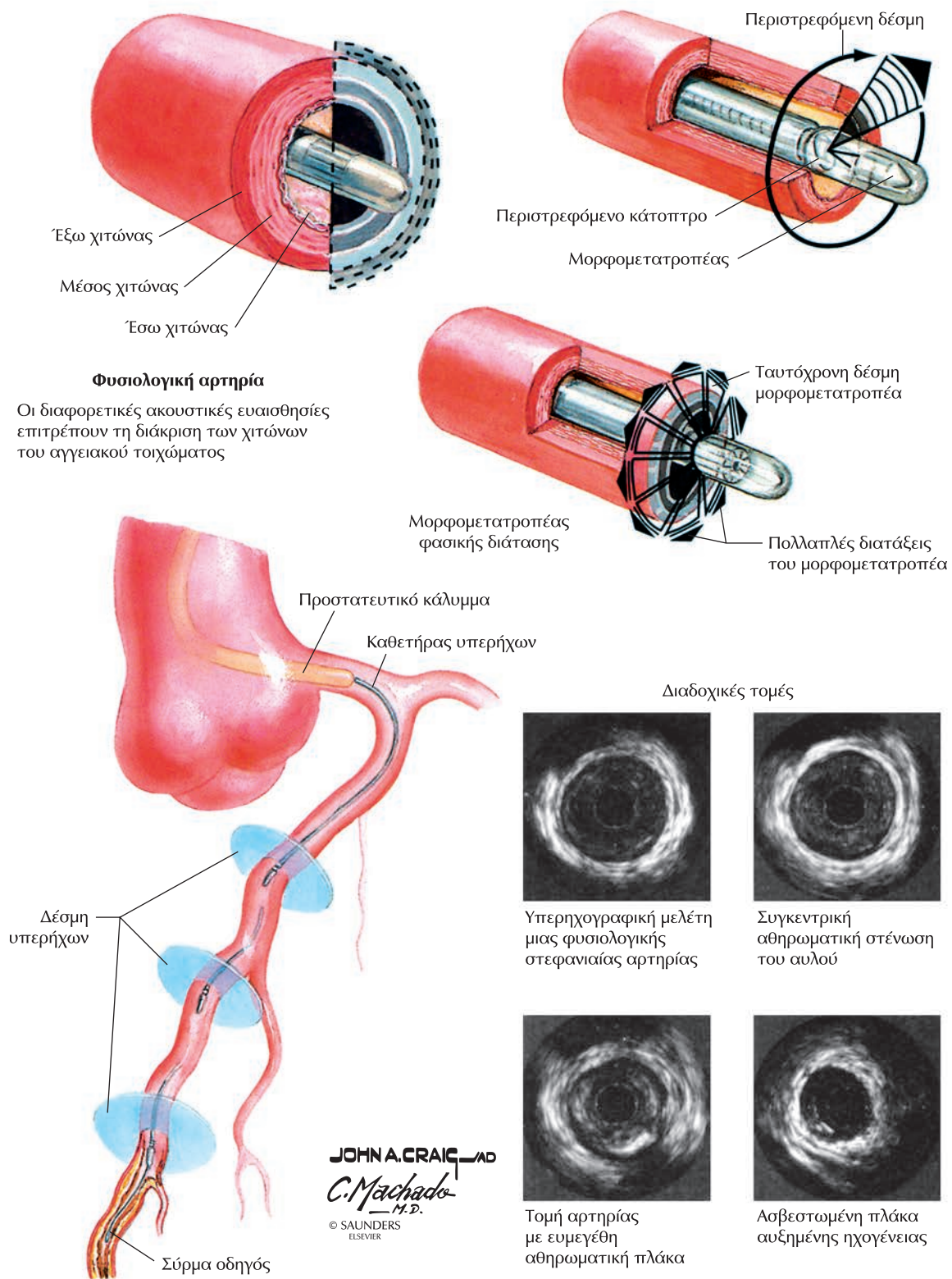
Η απόλυτη ανατομική μέθοδος για τη ΣΝ είναι η στεφανιαία αρτηριογραφία (στεφανιογραφία), η οποία αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης (Κεφάλαια 5 και 10). Είναι, επίσης, η περισσότερο επεμβατική διαγνωστική τεχνική για τη ΣΝ και παρ' όλο που ο κίνδυνος επιπλοκών είναι πολύ χαμηλός για τους υγιείς κατά τ' άλλα ασθενείς, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν μετεπεμβατικές επιπλοκές σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Η στεφανιαία αρτηριογραφία παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος και την έκταση των αθηροσκληρωτικών βλαβών. Περαιτέρω ανάλυση των χαρακτηριστικών των βλαβών προσφέρει το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (Εικόνα 2-6) ή άλλες απεικονιστικές μέθοδοι. Εντούτοις, αυτές οι πρόσθετες μελέτες χρησιμοποιούνται περισσότερο για ερευνητικούς και λιγότερο για κλινικούς σκοπούς. Ένα ακόμα μειονέκτημα της στεφανιαίας αρτηριογραφίας, πέραν του επεμβατικού χαρακτήρα της, είναι ότι δεν παρέχει λειτουργικές πληροφορίες σχετικά με την έκταση της ισχαιμίας που προκαλεί μια δεδομένη βλάβη· το γεγονός αυτό μπορεί να είναι μικρής σημασίας στις περιπτώσεις σοβαρών στενώσεων, είναι όμως σημαντικό στις περιπτώσεις στενώσεων μετρίου βαθμού (50-70%).

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση των ασθενών με στεφανιαία

Εικόνα 2-6

### Το Ενδοαγγειακό Υπερηχογράφημα



**Φυσιολογική αρτηρία**  
Οι διαφορετικές ακουστικές ευαισθησίες επιτρέπουν τη διάκριση των χιτώνων του αγγειακού τοιχώματος

JOHN A. CRAIG MD  
C. Machado M.D.  
© SAUNDERS ELSEVIER

αθηροσκλήρωση εξαρτάται από την αρχική εκδήλωση της νόσου. Στους ασθενείς που εμφανίζουν OEM εφαρμόζεται θρομβόλυση ή άμεση διαδερμική επαναγγείωση, σε συνδυασμό με φαρμακολογικές θεραπείες, όπως περιγράφεται λεπτομερώς στα Κεφάλαια 8 και 9. Οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη αντιμετωπίζονται κατά κανόνα με ασπιρίνη, β-αποκλειστές και νιτρώδη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (Κεφάλαιο 7). Οι διαδερμικές επεμβάσεις επαναγγείωσης των στεφανιαίων αποτελούν μια ταχέως εξελισσόμενη θεραπεία ακόμα και για σταθερά στεφανιαία σύνδρομα (Κεφάλαια 7 και 10). Οι χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης έχουν θέση στους ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη ή σε εκείνους με εκτεταμένη στεφανιαία νόσο που δεν επιδέχεται διαδερμική επαναγγείωση (Κεφάλαιο 11). Σε επιλεγμένες υποομάδες –πολυαγγειακή ΣΝ σε διαβητικούς ή σε άτομα με επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας– η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) έχει δείξει καλά αποτελέσματα.

Παρ' όλο που υπάρχουν σήμερα πολυάριθμες αποδεκτές θεραπείες για τις συνέπειες της στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής νόσου, απουσιάζουν οι ειδικές θεραπείες που στοχεύουν στη θεραπεία ή στην πρόληψη της ίδιας της αθηροσκληρωτικής νόσου. Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου εμποδίζει σημαντικά την εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών βλαβών που έχουν ήδη σχηματιστεί (και περιορίζει το σχηματισμό νέων βλαβών), υπάρχουν όμως λιγότερες ενδείξεις ότι οι βλάβες είναι δυνατόν να υποστραφούν, ακόμα και με επιθετική τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου. Τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα – κυρίως οι στατίνες – φαίνεται ότι σταθεροποιούν τις βλάβες μέσω ποικίλων μηχανισμών, μειώνοντας τελικά την πιθανότητα για ρήξη της πλάκας, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή καρδιακό θάνατο. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα που λαμβάνουν στατίνες. Ομοίως, η θεραπεία με ασπιρίνη προλαμβάνει τις επιπλοκές που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση μέσω αναστολής της δράσης των αιμοπεταλίων, η ασπιρίνη όμως φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στις αθηροσκληρωτικές βλάβες.

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Αρκετές νέες προσεγγίσεις βρίσκονται υπό μελέτη ως θεραπευτικές μέθοδοι για τους ασθενείς με αθηροσκλήρωση. Οι γονιδιακές θεραπείες, κυρίως αυτές που στοχεύουν στην αναστολή φάσεων του κυτταρικού κύκλου των λείων μυϊκών κυττάρων που συμμετέχουν στις βλάβες, έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται εδώ και αρκετά χρόνια, μικρή πρόοδος έχει όμως σημειωθεί σε επίπεδο κλινικής εφαρμογής. Για την αγγειογένεση ως θεραπεία σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο εξελίσσονται μελέτες φάσης 2, η μέθοδος αυτή όμως δεν επιδρά στις πρωτοπαθείς αθηροσκληρωτικές βλάβες. Αντιοξειδωτικές στρατηγικές μελετώνται για την αναστολή της εξέλιξης ή για την υποστροφή των αθηροσκληρωτικών βλαβών, με δεδομένη την πλειοτροπική επίδραση των οξειδωτικών μέσων στα κυτταρικά γεγονότα που επιταχύνουν τη διαδικασία της αθηροσκληρωτικής. Παρ' όλο που η χρήση των αντιοξειδωτικών βιταμινών δεν έχει αποδειχθεί ωφέλιμη, ίσως απαιτούνται περισσότερο δραστικές αντιοξειδωτικές στρατηγικές για την υποστροφή ή την αναστολή της εξέλιξης των πλακών, οι οποίες θα απευθύνονται κυρίως σε ασθενείς με δείκτες υψηλών επιπέδων οξειδωτικού στρες, όπως αυτά ανιχνεύονται με μη επεμβατικές μεθόδους. Ομοίως, σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν θεραπείες που στοχεύουν στην εξάλειψη της φλεγμονής, αναμένεται όμως η ολοκλήρωση των σχετικών προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών.

Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του '50, υπήρχαν μόνο καταπραϋντικές θεραπείες ευρέως διαθέσιμες για τους ασθενείς με αθηροσκλήρωση και τις επιπλοκές της. Αν και έχει σημειωθεί αλματώδης πρόοδος στην προσέγγιση αυτής της νόσου, απομένουν να γίνουν πολλά βήματα ακόμη. Πρώτον, οι ειδικοί δείκτες αθηροσκληρωτικής νόσου που ανιχνεύονται στον ορό φαίνεται να είναι χρήσιμοι όχι μόνο ως διαγνωστικό μέσο, αλλά και ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) μεγάλων πληθυσμών που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση της νόσου. Η χρήση των δεικτών φλεγμονής, όπως τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, είναι σημαντικό βήμα προς αυτήν την κατεύθυνση, απαιτούνται όμως δοκι-

μασίες υψηλότερης ευαισθησίας και ειδικότητας. Δεύτερον, είναι αναγκαίο να βελτιωθεί η ικανότητα ανάλυσης της ανατομίας των στεφανιαίων αρτηριών με μη-επεμβατικές μεθόδους: οι πρόσφατες πρόοδοι στην τεχνολογία της CT ή της MRI είναι εξαιρετικά ελπιδοφόρες σε αυτό το πεδίο. Τέλος, η ανάπτυξη ειδικών θεραπειών με δυνατότητα υποστροφής ή αναστολής της εξέλιξης των αθηροσκληρωτικών πλακών παραμένει μια ελπίδα για το μέλλον. Η γονιδιακή θεραπεία είναι πολλά υποσχόμενη μέθοδος, με την προϋπόθεση να αναγνωριστούν οι κατάλληλοι στόχοι: τα θέματα ασφάλειας έχουν λυθεί. Πάρα ταύτα, νεότερες μελέτες που τεκμηριώνουν τη συμμετοχή ακόμη περισσότερων βιοχημικών μονοπατιών στην αθηρογένεση, καθώς και οι βελτιωμένες κατευθυνόμενες φαρμακολογικές θεραπείες, υποδεικνύουν ότι πιθανότατα η φαρμακευτική προσέγγιση θα επικρατήσει μεταξύ των μελλοντικών θεραπειών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Haber E. Automatic detection and recording of cardiac arrhythmias. *JAMA*. 1959;170:1782-1785.
- Hollenberg M. Comparison of a quantitative treadmill exercise score with standard electrocardiographic criteria in screening asymptomatic young men for coronary artery disease. *N Engl J Med* 1985;313:600-606.
- Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: Impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* 2002;7:29-49.
- Lefkowitz RJ, Willerson JT. Prospects for cardiovascular research. *JAMA* 2001;285:581-587.
- National Institutes of Health. *National Heart, Lung, and Blood Institute Fact Book*. 2000.
- Patterson C, Madamanchi N, Runge MS. The oxidative paradox: Another piece of the puzzle. *Circ Res* 2000;87:1074-1076.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-979.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.