

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ  
ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ  
Π.Μ.Σ. «ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»**

**ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ.ΔΑΜΙΓΟΣ  
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΔΙΚ. ΝΑΚΑ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ  
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ**

**ΤΣΙΓΑΡΙΔΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ  
ΙΑΤΡΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2015**

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στηθάγχη	σελ.1
Νευροφυσιολογία του άλγους	σελ.2
Ανθεκτική στηθάγχη	σελ.5
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ	σελ.6
Αντιστηθαγικά	σελ.7
Πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων	σελ.11
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ	σελ.13
Ηλεκτρική Διέγερση Νωτιαίου Μυελού	σελ.13
Ενισχυμένη Εξωτερική Αντιώθηση	σελ.14
Διαδερμική Επαναγγείωση με laser	σελ.15
Θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα	σελ.17
Θεραπευτική αγγειογένεση	σελ.18
Υψηλή θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία	σελ.19
Βιντεθωρακοσκοπική συμπαθεκτομή	σελ.19
Αμφικοιλιακή βηματοδότηση	σελ.20
Θεραπεία με καρδιακά κρουστικά κύματα	σελ.20
ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ	σελ.21
Ιστορικά στοιχεία	σελ.21
Ενδείξεις εμφύτευσης ΗΔΝΜ	σελ.23
Επιλογή των ασθενών για την εμφύτευση του ηλεκτρικού νευροδιεγέρτη	σελ.24
Η λειτουργική μονάδα της νευροδιέγερσης και η διαδικασία της εμφύτευσης	σελ.25
Τεχνική εμφύτευσης του συστήματος νευροδιέγερσης	σελ.26
Μηχανισμός δράσης	σελ.27

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	σελ.30
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ.33
JADAD SCORE	σελ.34
ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΩΝ ΟΜΑΔΩΝ	σελ.34
ΕΚΒΑΣΕΙΣ	σελ.35
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ.40
Συμπεράσματα	σελ.46
Αναγνώριση	σελ.46
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	

# ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗΘΑΓΧΗ - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Στηθάγχη

Η ισχαιμία του μυοκαρδίου εκδηλώνεται κλινικά ως στηθάγχη. Η στηθάγχη τυπικά περιγράφεται ως οπισθοστερνικό, προκάρδιο άλγος ή δυσφορία με χαρακτηριστές συσφιγκτικού αισθήματος, βάρους ή καύσου. Πιθανόν να αντανακλά προς τη μεσοπλάτιο χώρα, την έσω επιφάνεια του αριστερού άνω άκρου, τον αριστερό ώμο, τον τράχηλο, την κάτω γνάθο ή το επιγάστριο. Σε σπάνιες περιπτώσεις ωστόσο μπορεί να εκδηλωθεί και άτυπα με άλγος σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές, όπως στο δεξί ημιθώρακιο, στο δεξί άνω άκρο ή στην κοιλία. Ορισμένες φορές ο ασθενής αδυνατεί να περιγράψει ακριβώς τη δυσφορία που αισθάνεται, αλλά αντ' αυτού προσπαθεί να την εξηγήσει τοποθετώντας τη γροθιά του στο κέντρο του στήθους, σημείο γνωστό ως σημείο Levine (Markus et al, 2007). Ωστόσο σε κάποιους ασθενείς η ισχαιμία μπορεί να είναι ασυμπτωματική (σιωπηλή ισχαιμία). Η ισχαιμία οφείλεται στη μειωμένη, σε σχέση με τις απαιτήσεις, παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

Ο όρος στηθάγχη χρησιμοποιήθηκε και περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Heberden το 1772 (Silverman, 1987). Έκτοτε η στηθάγχη, η αιτιολογία της, η νευροφυσιολογία της και η αντιμετώπισή της έχουν μελετηθεί εκτενώς.

Οι συνηθέστερες μορφές στηθάγχης είναι η σταθερή στηθάγχη, η ασταθής στηθάγχη, η στηθάγχη Prinzmetal και το σύνδρομο X (Κρεμαστινός, 2005). Η σταθερή στηθάγχη εκδηλώνεται κατά την κόπωση ενώ η ασταθής κατά την ηρεμία. Η στηθάγχη Prinzmetal διαφοροποιείται από τις προαναφερθείσες μορφές ως προς το γεγονός ότι ενώ αυτές οφείλονται σε αποφρακτικές, αθηροσκληρωτικές βλάβες των στεφανιαίων αγγείων, στη στηθάγχη Prinzmetal ενοχοποιείται σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών και όχι θρόμβωσή τους. Το σύνδρομο X αποτελεί εκδήλωση στηθάγχης κατά την κόπωση, όπως και στη σταθερή στηθάγχη, χωρίς όμως να υπάρχει αποφρακτική βλάβη των στεφανιαίων αρτηριών. Σχετικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό αυτού του συνδρόμου υπάρχουν δύο υποθέσεις. Η μία αφορά βλάβη στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία αυτών των ασθενών, η λεγόμενη ισχαιμική υπόθεση. Αντίθετα, η μη ισχαιμική υπόθεση υποστηρίζει ότι διαταραχή στην αντίληψη και τροποποίηση του άλγους ή/και υπερευαισθησία του μυοκαρδίου αποτελούν τη παθοφυσιολογική βάση της δυσφορίας που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς (Melikian et al, 2008).

### **Νευροφυσιολογία του άλγους**

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου γίνεται αντιληπτό το άλγος της στηθάγχης είναι πολύπλοκος και δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα. Φαίνεται όμως ότι η ισχαιμία είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της στηθάγχης. Η ισχαιμία προκύπτει όταν η προσφορά οξυγόνου σε μια περιοχή του μυοκαρδίου δεν επαρκεί για την ικανοποίηση των απαιτήσεων σε οξυγόνο. Η ισχαιμία έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Αυτό έχει σαν επακόλουθο την ανάπτυξη οξέωσης, την απώλεια των ATP αντλιών K-Na, την απώλεια της

ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς και τελικά την απελευθέρωση χημικών ουσιών όπως: βραδυκινίνη, γαλακτικό, ισταμίνη και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (Foreman 1999, Longhurst et al 2001, Fu et al 2005). Επιπλέον, καθώς τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συσσωρεύονται στο σημείο στένωσης του στεφανιαίου αγγείου, απελευθερώνονται από αυτά ουσίες όπως η θρομβοξάνη A2, η σεροτονίνη και η 5-υδροξυτριптаμίνη, που συμβάλουν στην εκλυόμενη στηθάγχη (Fu et al 2002, Fu et al 2008). Αρκετές μελέτες επίσης, συνδέουν τον πόνο της στηθάγχης με την αδενοσίνη και τη διέγερση των υποδοχέων A1 της αδενοσίνης (Crea et al 1992). Η αγγειοδιαστολή τέλος που συμβαίνει ως απάντηση στην ισχαιμία πιθανολογείται ότι διεγείρει επίσης τους A1 υποδοχείς. Αυτές οι χημικές ουσίες διεγείρουν χημειούποδοχείς άμεσα συνδεδεμένους με αμύελες νευρικές ίνες εντός του μυοκαρδίου και γύρω από τα στεφανιαία αγγεία (Foreman, 1999). Μετά τη διέγερση αυτών των υποδοχέων ενεργοποιούνται κεντρομόλες συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές οδοί. Η διέγερση της συμπαθητικής οδού έχει ως αποτέλεσμα το αλγινό ερέθισμα να εισέρχεται στα ραχιαία συμπαθητικά γάγγλια στο ύψος της ανώτερης θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και κυρίως των μυελοτομιών Θ2-Θ6. Από εκεί οι νευράξονες των γαγγλιακών κυττάρων εισέρχονται στο δεμάτιο του Lissauer και είτε καταλήγουν στο ίδιο μυελοτόμιο είτε σε διαφορετικό, καθώς μπορεί να πορεύονται 2 ή 3 μυελοτόμια ανιόντως ή κατιόντως πριν εισέλθουν στον νωτιαίο μυελό. Στη συνέχεια το ερέθισμα του άλγους διαμέσου της κεντρομόλου οδού φθάνει στον έσω και έξω θάλαμο και ενεργοποιεί αρκετές φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου που δέχονται σωματικά ερεθίσματα από το στήθος, τον τράχηλο και τα άνω άκρα. Η διέγερση της παρασυμπαθητικής κεντρομόλου νευρικής οδού από τις εκκρινόμενες χημικές ουσίες και τους επηρεαζόμενους από αυτές υποδοχείς, έχει σαν αποτέλεσμα το αλγινό

ερέθισμα να καταλήγει σε περιοχές του εγκεφάλου που δέχονται ερεθίσματα από τον τράχηλο και την κάτω γνάθο (Foreman, 1999).

Ωστόσο το αλγινό ερέθισμα υφίσταται στη συνέχεια επεξεργασία και τροποποίηση στο ΚΝΣ. Η επεξεργασία του αλγινού ερεθίσματος λαμβάνει χώρα στο βρεγματικό φλοιό και στην πρόσθια υπερμεσολόβιο έλικα. Καταστάσεις όπως διαταραχές διάθεσης (άγχος, θυμός, επιθετικότητα, κατάθλιψη), γνωστικές διεργασίες (προσοχή, απόσπαση προσοχής, υπερβολική εγρήγορση) καθώς και νευροχημικοί παράγοντες φαίνεται να συμμετέχουν στην τροποποίηση του άλγους (Rosen, 2012). Τα γλυκοκορτικοειδή, που όπως είναι γνωστό σχετίζονται με το stress, μπορεί να επηρεάσουν την αντίληψη του άλγους, μέσω της επίδρασής τους στα αμυγδαλωτά σώματα, οδηγώντας σε υπεραλγησία ως απάντηση σε αλγινό ερέθισμα από το μυοκάρδιο (Foreman, Qin, 2009).

Η ένταση του άλγους λοιπόν μπορεί να ποικίλει από υπεραλγησία, μηχανισμός που ενοχοποιείται και στη στηθάγχη X έως τη σιωπηλή ισχαιμία, κατά την οποία απουσιάζει το σύμπτωμα του άλγους.

Δύο βασικά χαρακτηριστικά της στηθάγχης είναι:

α) ότι πρόκειται για δυσφορία σε μια ευρεία περιοχή, που τυπικά περιλαμβάνει το στήθος, τον τράχηλο, την κάτω γνάθο και το αριστερό άνω άκρο και

β) ότι ο ασθενής περιγράφει άλγος στην ίδια ανατομική περιοχή, ανεξάρτητα από ποια στεφανιαία αγγεία πάσχουν και συνεπώς ανεξάρτητα από ποια περιοχή του μυοκαρδίου ισχαιμεί (Crea et al, 1992).

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά εξηγούνται από το γεγονός ότι οι νευρικές οδοί των δερμοτομιών στα οποία γίνεται αισθητή η στηθάγχη, καταλήγουν στο ίδιο επίπεδο του νωτιαίου μυελού που καταλήγει και η καρδιακή νεύρωση. Υπάρχει δηλαδή αλληλοεπικάλυψη σωματικών και σπλαχνικών ερεθισμάτων στην ίδια περιοχή του νωτιαίου μυελού (Foreman, 1999). Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι ερεθισμός των ευαίσθητων υποδοχέων σε διαφορετικές περιοχές του μυοκαρδίου, ακολουθείται από μεταβίβαση του αλγεινού ερεθίσματος μέσω της ίδιας νευρικής οδού όλες τις φορές (Crea et al, 1992).

### **Ανθεκτική στηθάγχη**

Με την εξέλιξη της ιατρικής ο μέσος όρος επιβίωσης των στεφανιαίων ασθενών έχει αυξηθεί κατά πολύ, καθώς η πλειοψηφία των ασθενών που πάσχουν από ισχαιμία του μυοκαρδίου αντιμετωπίζονται ικανοποιητικά, είτε με φαρμακευτική αγωγή είτε με επεμβατικές μεθόδους. Οι μέθοδοι αυτές είναι η αορτοστεφανιαία παράκαμψη και η διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική. Ωστόσο, υπάρχει ένας ικανός αριθμός ασθενών που συνεχίζει να έχει σοβαρά συμπτώματα στηθάγχης. Πρόκειται για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής και δεν είναι κατάλληλοι για εφαρμογή ούτε αορτοστεφανιαίας παράκαμψης αλλά ούτε και αγγειοπλαστικής, λόγω αρκετών συνοσηροτήτων ή αρκετών προηγηθέντων επεμβάσεων ή λόγω περιφερικής αγγειοπάθειας ή λόγω χρόνιας απόφραξης. Για αυτήν την κατηγορία των ασθενών έχουν χρησιμοποιηθεί όροι όπως στεφανιαία νόσος τελικού σταδίου, ανίατη στηθάγχη καθώς και ανθεκτική στηθάγχη. Οι δύο πρώτοι όροι, ωστόσο, δεν είναι ιδιαίτερα δόκιμοι γιατί υποδηλώνουν ότι δεν

υπάρχει πλέον καμία ελπίδα βελτίωσης αυτών των ασθενών. Συνεπώς, έχει επικρατήσει και χρησιμοποιείται κυρίως ο όρος ανθεκτική στηθάγχη.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) ανθεκτική στηθάγχη είναι μια χρόνια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από στηθάγχη οφειλόμενη σε στεφανιαία νόσο που δεν αντιμετωπίζεται παρά το συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής, αγγειοπλαστικής και αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Είναι μία κατάσταση στην οποία τα στηθαγχικά επεισόδια είναι ιδιαιτέρως συχνά και μπορεί να συμβούν ακόμα και στην ηρεμία [ταξινόμηση στηθάγχης σύμφωνα με την Καναδική Καρδιολογική Εταιρεία III-IV (Canadian Cardiovascular angina class)]. Η χρονιότητα ορίζεται ως διάρκεια μεγαλύτερη των 3 μηνών (Lanza 2011, Mannheimer et al, 2002).

### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ**

Βασικός στόχος κατά τη θεραπεία της στηθάγχης είναι να ελαττωθεί η θνητότητα και να βελτιστοποιηθεί η ποιότητα ζωής και η λειτουργικότητα του ατόμου. Συγκεκριμένα οι στόχοι της θεραπείας είναι: α) να μειωθεί η πιθανότητα αιφνίδιου θανάτου, β) να μειωθεί η πιθανότητα επιπλοκών όπως νέο έμφρακτο του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ατόμου, γ) να διατηρηθεί ή να ανακτηθεί ένα επίπεδο δραστηριότητας, λειτουργικής ικανότητας και ποιότητας ζωής που ικανοποιεί τον ασθενή και δ) να ελαχιστοποιηθεί η οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας, μειώνοντας τις εισαγωγές σε νοσοκομεία και αποφεύγοντας ταυτόχρονα τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες από



διαγνωστικές εξετάσεις και θεραπείες (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012).

Στη θεραπεία της στηθάγχης περιλαμβάνονται τόσο αντιστηθαγγικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του άλγους όσο και φάρμακα για την πρόληψη νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων.

### **Αντιστηθαγγικά**

Στα κλασσικά αντιστηθαγγικά φάρμακα περιλαμβάνονται οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές, οι ανταγωνιστές ασβεστίου και τα νιτρώδη. Αυτά τα φάρμακα μειώνουν τα επεισόδια στηθάγχης, παρατείνουν τη διάρκεια άσκησης καθώς και το χρόνο που παρουσιάζεται ισχαιμική αλλοίωση στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (κατάσπαση του διαστήματος ST του ηλεκτροκαρδιογραφήματος) κατά τη διάρκεια άσκησης. Μπορεί να χορηγηθούν είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους. Ο γενικός μηχανισμός δράσης τους είναι να μειώσουν τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ώστε να αυξηθεί ο ουδός εμφάνισης στηθάγχης.

Οι β αδρενεργικοί αποκλειστές θεωρούνται φάρμακο πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της χρόνιας σταθερής στηθάγχης (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012). Ελαττώνουν τον αριθμό των στηθαγγικών επεισοδίων και αυξάνουν την ικανότητα για άσκηση, μέσω μείωσης της καρδιακής συχνότητας, της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας καθώς και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Έτσι, ο ουδός για την εμφάνιση ισχαιμίας και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι υψηλότερος. Επιπλέον, είναι τα μόνα αντιστηθαγγικά που έχουν το πλεονέκτημα να προστατεύουν από νέο έμφραγμα και να αυξάνουν την επιβίωση σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί έμφρακτο μυοκαρδίου

(Teo et al, 1993). Στην Ευρώπη χρησιμοποιούνται κυρίως οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές όπως: η μετοπρολόλη, η ατενολόλη, η βισοπρολόλη και η νεμπιβολόλη είτε η νεότερης γενιάς καρβεδιλόλη.

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου μειώνουν τον αριθμό των στηθαγχικών επεισοδίων μέσω αγγειοδιαστολής στα στεφανιαία αγγεία αλλά και στη συστηματική κυκλοφορία, καθώς και μέσω αρνητικής ινότροπης δράσης (Braunwald, 1982). Χρησιμοποιούνται αντί των β αδρενεργικών αποκλειστών όταν η χρήση αυτών αντενδείκνυται ή σε συνδυασμό με β αδρενεργικούς αποκλειστές όταν η μονοθεραπεία με τους τελευταίους δεν έχει αποτελέσματα. Προτιμώνται οι μακράς δράσης βεραπαμίλη και διλτιαζέμη (οι οποίες όμως είναι καλό να αποφεύγεται να συγχωρηθούν με β-αποκλειστή) ή οι δεύτερης γενιάς διυδροπυριδίνες, όπως η αμλοδιπίνη και η φελοδιπίνη. Οι βραχείας δράσης διυδροπυριδίνες, και κυρίως η νιφεδιπίνη, θα πρέπει να αποφεύγονται, εκτός αν δοθούν σε συνδυασμό με ένα β αδρενεργικό αποκλειστή, γιατί ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο φαίνεται ότι αυξάνουν τη θνητότητα (Furberg et al 1995, Psaty et al 1995).

Τα νιτρώδη, και κυρίως τα υπογλώσσια σκευάσματα, θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση οξέων στηθαγχικών ενοχλημάτων. Μπορούν επιπλέον να δοθούν και προληπτικά για τη μείωση νέων επεισοδίων. Νιτρώδη μακράς δράσης μπορούν να προστεθούν στην αγωγή με β αδρενεργικούς αποκλειστές (είτε συγχωρηθούν ανταγωνιστές ασβεστίου είτε όχι) για την αντιμετώπιση της σταθερής στηθάγχης (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012). Ο συνδυασμός μιας εκ των δύο αυτών κατηγοριών αντιστηθαγχικών (β αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου) με νιτρώδη έχει καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τη μόνιμη συγχωρήγηση νιτρωδών. Η χρόνια θεραπεία με νιτρώδη είτε από του στόματος

είτε διαδερμικά (και οι δύο οδοί χορήγησης παρουσιάζουν την ίδια αποτελεσματικότητα) αυξάνει την ικανότητα άσκησης, παρατείνει το χρόνο εμφάνισης στηθάγχης και μειώνει την κατάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά τη δοκιμασία κοπώσεως. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι τα νιτρώδη στη χρόνια χρήση τους αναπτύσσουν ανοχή και μειώνεται η αποτελεσματικότητά τους (Thadani, 1997).

Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί, και πλέον προτείνεται και χρησιμοποιείται ευρέως ως αντιστηθαγχικό μια νέα φαρμακευτική ουσία, η ρανολαζίνη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα β αδρενεργικό αποκλειστή ή αντί αυτού (σε περίπτωση αντένδειξης χορήγησής του σε ασθενή). Ο τρόπος δράσης της είναι ο αποκλεισμός των αργών διαύλων νατρίου, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της εισόδου αυξημένων ποσοτήτων ασβεστίου εντός του ισχαιμικού μυοκαρδιακού κυττάρου, διαμέσου της αντλίας ανταλλαγής νατρίου-ασβεστίου (Chaitman, 2006). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της τελοδιαστολικής τάσης της αριστερής κοιλίας και συνεπακόλουθα την αύξηση της αιματικής ροής εντός των στεφανιαίων αρτηριών και την καλύτερη αιμάτωση της ισχαιμούσης περιοχής. Είναι επίσης σημαντικό ότι δεν έχει αιμοδυναμικές επιπτώσεις καθώς δεν επηρεάζει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως ούτε την καρδιακή συχνότητα.

Από τις νεότερες φαρμακευτικές ουσίες στη αντιμετώπιση της χρόνιας σταθερής στηθάγχης θεωρούνται επίσης η ιβαμπραδίνη, η νικορανδίνη και η αλλοπουρινόλη, ενώ η χρήση της τριμεταζιδίνης αρχίζει να αμφισβητείται.

Η ιβαμπραδίνη δρά απευθείας στο φλεβόκομβο, αναστέλλοντας τους διαύλους If, με αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής συχνότητας και κατά συνέπεια την

επιμήκυνση της διαστολής και την καλύτερη ισορροπία προσφοράς/ζήτησης οξυγόνου (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012).

Η νικορανδίλη από την άλλη, έχει διπλό μηχανισμό δράσης. Ενεργοποιεί τους ευαίσθητους στην τριφωσφορική αδενοσίνη διαύλους καλίου και προκαλεί αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία και στο φλεβικό σύστημα της συστηματικής κυκλοφορίας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση ροής στα στεφανιαία και μείωση στο προφόρτιο, στο μεταφόρτιο και στο οξειδωτικό stress (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012). Αν και έχει εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) αυτό δεν έχει γίνει ακόμα από τον αντίστοιχο Ευρωπαϊκό Οργανισμό (EMA) και συνεπώς δε χρησιμοποιείται ακόμα στην Ευρώπη.

Η αλλοπουρινόλη είναι ένας αναστολέας ξανθινοξειδάσης που έχει χρησιμοποιηθεί στην ουρική αρθρίτιδα. Εντούτοις, φαίνεται να μειώνει και τις απαιτήσεις σε οξυγόνο στην καρδιακή ανεπάρκεια, λειτουργώντας ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, προλαμβάνοντας το σχηματισμό ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου και ευοδώνοντας την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (Farquharson et al, 2002). Η πιθανή δράση της αλλοπουρινόλης ως αντιστηθαγικό φάρμακο έχει μελετηθεί με θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη διάρκεια άσκησης και το χρόνο εμφάνισης ισχαιμικών αλλοιώσεων στη δοκιμασία κόπωσης (Noman et al, 2010). Ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες προτού προταθεί επίσημα ως αντιστηθαγικό φάρμακο.

Η τριμεταζιδίνη είναι ένα ακόμα από τα αντιστηθαγικά φάρμακα, που αν και έχει χρησιμοποιηθεί από ετών περιστασιακά τόσο ως συμπληρωματική αγωγή στη χρόνια σταθερή στηθάγχη όσο και σε συμπτώματα ίλιγγου και εμβοών, η

αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της πια αμφισβητείται. Ο μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων και η αύξηση της οξειδωσης της γλυκόζης που έχει σαν αποτέλεσμα μικρότερη κατανάλωση οξυγόνου. Προσφάτως, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων εξέδωσε ανακοίνωση για περιορισμό των ενδείξεων της τριμεταζιδίνης μόνο στη χρόνια στηθάγχη και μόνο ως συμπληρωματική αγωγή σε ήδη προσλαμβανόμενη αντιστηθαγχική αγωγή που δεν καλύπτει τον ασθενή ή σε περίπτωση δυσανεξίας σε άλλα φάρμακα (EMA, 2012). Ο λόγος είναι η συχνή εμφάνιση κινητικών διαταραχών τύπου Parkinson.

### **Πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων**

Επιπλέον των αντιστηθαγχικών φαρμάκων, οι ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη θα πρέπει να λαμβάνουν επίσης αγωγή για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Τα αντιαιμοπεταλιακά είναι σημαντικά για αυτούς τους ασθενείς. Θα πρέπει όλοι να λαμβάνουν ασπιρίνη, σε δόση 75-325mg την ημέρα, αναλόγως του κόστους/όφελους. Συνήθως προτιμάται μία δόση μεταξύ 75-162mg, καθώς θεωρείται ότι σε μεγάλες δόσεις η ασπιρίνη αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγιών, χωρίς όμως να αυξάνεται αναλόγως και το όφελος (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012). Αυτό συμβαίνει γιατί σε μεγάλες δόσεις αναστέλει και την προστακυκλίνη, έναν αντιαιμοπεταλιακό και αγγειοδιασταλτικό παράγοντα που παράγεται από το ενδοθήλιο. Αν ο ασθενής είναι αλλεργικός στην ασπιρίνη, δίνεται εναλλακτικά κλοπιδογρέλη. Ενώ αν έχει ιστορικό αιμορραγίας πεπτικού, συστήνεται η συγχορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

Σε περίπτωση που πρόκειται για ασθενείς με συνυπάρχουσα υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, κλάσμα εξώθησης <40% ή χρόνια νεφρική νόσο, συνίσταται η χορήγηση ενός αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου ή εναλλακτικά ενός ανταγωνιστή υποδοχέα αγγειοτενσίνης II (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012).

Επίσης είναι σημαντικό να ρυθμιστούν σωστά και όλοι οι παράγοντες κινδύνου. Συνιστάται λοιπόν, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσεως, έναρξη αντιλιπιδαιμικής αγωγής, ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη, διακοπή καπνίσματος, περιορισμός της κατανάλωσης οινοπνεύματος, αερόβιος σωματική άσκηση 30-60 λεπτά καθημερινά και απώλεια σωματικού βάρους (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012). Στα πλαίσια της ολιστικής αντιμετώπισης του ασθενούς, είναι χρήσιμο να λαμβάνεται υπόψιν και να αντιμετωπίζεται συνυπάρχουσα κατάθλιψη ή κάποια άλλη διαταραχή συναισθήματος (ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines, 2012, Kawachi et al, 1996).

Επί μη ύπαρξης αντενδείξεων, συνιστάται επίσης ο ετήσιος εμβολιασμός για τον ιό της γρίπης, λόγω αυξημένου κινδύνου επιπλοκών που παρουσιάζει αυτή η ομάδα ασθενών (Naghavi et al, 2000).

Τέλος, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται και άλλες νοσηρές καταστάσεις που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν την ισχαιμία του μυοκαρδίου, όπως ο πυρετός, η αναιμία, η πολυκυτταραιμία, η θυρεοτοξίκωση, η υποξία, τυχόν ταχυαρρυθμίες (π.χ. η κολπική μαρμαρυγή), υπέρταση και βαλβιδοπάθειες.

## **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗΣ**

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ανθεκτική στηθάγχη θεωρείται εκείνη η κατάσταση κατά την οποία τα στηθαγγικά ενοχλήματα του ασθενούς δεν υφίστανται παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, ενώ ο ασθενής δεν είναι επίσης κατάλληλος να υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ή σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οι νεότερες θεραπείες που έχουν προταθεί για την ανθεκτική στηθάγχη περιλαμβάνουν την ηλεκτρική νευρική διέγερση του νωτιαίου μυελού, τη διαμυοκαρδιακή επαναγγείωση μέσω ακτίνων Laser καθώς και την ενισχυμένη εξωτερική αντιώθηση (Mannheimer et al , 2002), ενώ αρκετές νεότερες τεχνικές βρίσκονται υπό μελέτη και αναφέρονται αναλυτικότερα στη συνέχεια.

### **Ηλεκτρική Διέγερση Νωτιαίου Μυελού**

Η ηλεκτρική διέγερση νωτιαίου μυελού (HΔNM) είναι μια τεχνική ανακούφισης από τον χρόνιο πόνο, κατά την οποία ρεύμα χαμηλής τάσης εφαρμόζεται στη ραχιαία επιφάνεια του νωτιαίου μυελού, μπλοκάροντας με αυτόν τον τρόπο την αίσθηση του πόνου. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας συστήνει τη μέθοδο αυτή για τη θεραπεία της ανθεκτικής στηθάγχης με κλάση ένδειξης IIb και επίπεδο απόδειξης B (ESC Guidelines and Surveys Stable Coronary Artery Disease, 2013). Καθώς η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί το αντικείμενο της παρούσης ανασκόπησης περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια.

## **Ενισχυμένη Εξωτερική Αντιώθηση**

Η ενισχυμένη εξωτερική αντιώθηση (EEA) είναι μια μη επεμβατική τεχνική που προτείνεται για τη θεραπεία της ανθεκτικής στηθάγχης (Agora et al, 1999). Κατά την εφαρμογή της τοποθετούνται περιχειρίδες-ασκοί σφυγμομανόμετρου περιμετρικά των γαστροκνημιών καθώς και περιμετρικά του ανώτερου και του κατώτερου τμήματος των μηρών. Στη συνέχεια, κατά την πρώιμη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου οι ασκοί συσπώνται διαδοχικά, από την περιφέρεια προς το κέντρο, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την ποσότητα του αίματος που επιστρέφει στην καρδιά. Ακολούθως, κατά το τέλος της διαστολικής περιόδου, λίγο πριν τη συστολή, όλοι οι ασκοί αποσυμπιέζονται ταυτόχρονα.

Η ταχεία πλήρωση των ασκών προκαλεί αύξηση της διαστολικής πίεσης, ενώ η ταχεία κένωσή τους έχει σαν αποτέλεσμα μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο στην αορτή όσο και στις στεφανιαίες αρτηρίες (Michaels et al, 2002). Αυξάνει τη φλεβική επιστροφή προάγοντας έτσι και την αύξηση της καρδιακής παροχής. Όλες αυτές οι αιμοδυναμικές επιδράσεις που έχει η EEA έχουν σαν αποτέλεσμα την αυξημένη αιματική ροή σε διάφορα αγγειακά πλέγματα, περιλαμβάνοντας και τη στεφανιαία κυκλοφορία. Στο μηχανισμό δράσης της EEA, συμπεριλαμβάνεται επίσης η αύξηση της παράπλευρης κυκλοφορίας στα στεφανιαία αγγεία (Braith et al, 2010).

Πλην των αιμοδυναμικών επιδράσεων, η EEA αναφέρεται επίσης ότι έχει και προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο. Αυτό συμβαίνει μέσω αύξησης των επιπέδων του αγγειοδιασταλτικού NO και μείωσης των επιπέδων της αγγειοσυσπαστικής



ενδοθηλίνης 1 (Masuda et al, 2001). Μειώνει επιπλέον το οξειδωτικό stress, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αθηρωσκήρωση (Cai et al, 2000).

Μία τυπική θεραπεία EEA περιλαμβάνει συνεδρίες της μιας ώρας, μια φορά ημερησίως, πέντε ημέρες την εβδομάδα, για 7 εβδομάδες συνολικά.

### **Διαδερμική Επαναγγείωση με laser**

Μια από τις νεότερες επεμβατικές μεθόδους που έχουν προταθεί και μελετηθεί για την ανθεκτική στηθάγχη είναι και η διαδερμική επαναγγείωση με laser (ΔΕΛ). Κατά την εφαρμογή αυτής της τεχνικής γίνεται καυτηριασμός με laser από το ενδοκάρδιο προς το περικάρδιο (προσπέλαση μέσω αορτικής βαλβίδας) προκειμένου να δημιουργηθούν διαμυοκαρδιακοί διάυλοι στην ισχαιμική περιοχή του μυοκαρδίου, με σκοπό να βελτιωθεί η αιμάτωση. Οι διάυλοι αυτοί έχουν διάμετρο 1 mm και ανοίγονται σε τοίχωμα της αριστερής κοιλίας, αλλά όχι στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, σε απόσταση 1 εκ. από την ισχαιμική περιοχή.

Η αρχική ιδέα της μεθόδου προέκυψε από την ανατομία της κυκλοφορίας του μυοκαρδίου των ερπετών, στα οποία οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι πολύ μικρές και η άρδευση του μυοκαρδίου γίνεται από διαύλους που φέρουν αίμα άμεσα από τις κοιλίες (Rowethy et al, 1999). Κατά το πειραματικό στάδιο σε θηλαστικά, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες τεχνικές για τη διάνοιξη αυτών των διαύλων, όπως για παράδειγμα βελόνες βελονισμού, μηχανική διάνοιξη αγωγών στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας με τρυπανισμό (drilling) καθώς και εμφύτευση T- σωληνίσκων στο μυοκάρδιο. Η μέθοδος που έλαβε ωστόσο έγκριση από τον FDA ήταν η χρήση laser

με CO<sub>2</sub> ή με όλμιο: ύτριο-αργύλιο συνθετικό γρανάτη (holmium:YAG laser), με τη χρήση της οποίας παρατηρήθηκε μείωση των σθηθαγικών ενοχλημάτων και βελτίωση της ικανότητας άσκησης. Παρ' όλα αυτά απουσίαζαν αντικειμενικά ευρήματα υπέρ της βελτίωσης της μυοκαρδιακής κυκλοφορίας. Μελέτες που έγιναν με αυτόν τον σκοπό έδειξαν ότι μέσα σε 24 ώρες οι δίαυλοι είχαν κλείσει (Kohmoto et al. 1996, Kohmoto et al. 1997), ενώ η χρήση PET scan δεν ανέδειξε αύξηση της αιματικής ροής (Rimoldi et al, 1999). Πιθανοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν το κλινικό όφελος που παρατηρείται (μείωση των σθηθαγικών ενοχλημάτων και αύξηση της ικανότητας για άσκηση) θα μπορούσε να είναι : α) η αγγειογένεση, ως αποτέλεσμα απελευθέρωσης αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων (VEGF) και β) συμπαθητική απονεύρωση. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, ωστόσο το παρατηρούμενο κλινικό όφελος εμφανίζεται καθυστερημένα σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, μετά τους 3 μήνες από την επέμβαση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτή τη θεραπευτική μέθοδο είναι υψηλού περιεγχειρητικού κινδύνου θνητότητας και νοσηρότητας (Hughes et al, 1999).

Σύμφωνα με τις οδηγίες του National Institute for Health and Clinical Excellence του Ηνωμένου Βασιλείου η μέθοδος αυτή δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται, λόγω έλλειψης πραγματικού οφέλους (μυοκαρδιακή λειτουργία ή επιβίωση) καθώς και λόγω θεμάτων ασφάλειας της μεθόδου (Schofield et al, 2010).

## **Θεραπεία με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα**

Μία ακόμα μέθοδος που ερευνάται τα τελευταία κυρίως χρόνια με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη, είναι η θεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα συλλέγονται είτε απευθείας από τον μυελό των οστών είτε από το περιφερικό αίμα μετά από χορήγηση ενός αυξητικού παράγοντα των κοκκιοκυττάρων. Σε αυτές τις μελέτες η μεταμόσχευση των αρχέγονων κυττάρων γίνεται ενδο-μυοκαρδιακά, ενώ σε μία ελέγχεται και η ενδο-στεφανιαία χορήγησή τους. Η αρχική ιδέα για τον τρόπο δράσης τους ήταν ότι τα κύτταρα αυτά θα είχαν την ικανότητα αναγέννησης του μυοκαρδίου (Zhang et al, 2004). Ωστόσο, όπως φαίνεται από πρόσφατες μελέτες, μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό από αυτά μπορούν να διαφοροποιούνται προς μυοκαρδιακά κύτταρα (Nygren et al, 2004). Η επικρατούσα άποψη πια σχετικά με τον τρόπο δράσης των αρχέγονων κυττάρων στην ανθεκτική στηθάγχη είναι ότι αυξάνουν την αγγειογένεση, βελτιώνοντας έτσι την αιμάτωση σε ισχαιμικές περιοχές του μυοκαρδίου (Kocher et al, 2001).

Περιορισμένος αριθμός των μελετών έχει διενεργηθεί για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι γενικώς θετικά. Θετικά φαίνεται να είναι επίσης και τα δεδομένα για την ασφάλεια της μεθόδου, αν και η πιθανή ογκογόνος δράση των αρχέγονων κυττάρων είναι κάτι που απασχολεί τους διαφόρους συγγραφείς (Li et al, 2013).

## **Θεραπευτική αγγειογένεση**

Η θεραπευτική αγγειογένεση είναι μία ακόμα από τις νεότερες μεθόδους που μελετώνται στην περίπτωση της ανθεκτικής στηθάγχης. Στόχος αυτής της τεχνικής είναι η ανάπτυξη καινούριων στεφανιαίων αρτηριών οι οποίες θα αρδεύουν επαρκώς τις περιοχές εκείνες του μυοκαρδίου που υποαρδεύονται λόγω στενωμένων ή αποφραγμένων στεφανιαίων αγγείων (Simons et al, 2003). Για το σκοπό αυτό έχει μελετηθεί η ενδομυοκαρδιακή χορήγηση είτε αυξητικών παραγόντων είτε προγονικών κυττάρων (όπως περιγράφηκε ανωτέρω) που διεγείρουν την παραγωγή αιμοφόρων αγγείων. Οι αυξητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι ο αγγειακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF) και ο αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από τα αιμοπετάλια (PDGF) (Nessa et al, 2009). Μπορεί να χορηγηθούν και μέσω της πρωτεΐνης τους ή και με μεταφορά του ανάλογου γονιδίου, κάνοντας έτσι λόγο για αγγειογενετικές πρωτεϊνικές θεραπείες και για αγγειογενετικές γονιδιακές θεραπείες αντίστοιχα.

Είναι αρκετές οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τη θεραπευτική αγγειογένεση και τα αρχικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά σχετικά με την αποτελεσματικότητά αυτής της μεθόδου (Attanasio et al, 2011).

## **Υψηλή θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία**

Μια ακόμα εναλλακτική τεχνική που μπορεί να εφαρμοσθεί στην ανθεκτική στηθάγχη είναι η υψηλή επισκληρίδιος θωρακική αναλγησία. Με αυτή τη μέθοδο, που εφαρμόζεται από αναισθησιολόγους, επιτυγχάνεται άμεσα λύση του συμπαθητικού συστήματος, αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων και μείωση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Τα αποτελέσματα από μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 40 ατόμων έδειξαν αποτελεσματικότητα της μεθόδου όσον αφορά τη μείωση των στηθαγικών επεισοδίων και την αντι-ισχαιμική δράση σε σύγκριση με τη φαρμακευτική αγωγή (Olausson et al, 1997). Μία μικρή μελέτη 6 ατόμων που ακολούθησε έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της μεθόδου διατηρείται στους 12 μήνες, ενώ δε φαίνεται να συγκαλύπτει νέα οξεία στεφανιαία επεισόδια (Gramling-Babb et al, 2000). Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες, με μεγαλύτερο δείγμα προκειμένου να υπάρξουν ασφαλή συμπεράσματα.

## **Βιντεοθωρακοσκοπική συμπαθεκτομή**

Η ενδοσκοπική θωρακική συμπαθεκτομή γίνεται με προσπέλαση από τα μεσοπλεύρια διαστήματα και τελικά αφορά σε αμφοτερόπλευρη γαγγλιεκτομή στο επίπεδο των θωρακικών σπονδύλων 2-4. Μία σχετική μελέτη με περιορισμένο αριθμό δείγματος είχε θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη βελτίωση της συμπτωματολογίας και την ποιότητα της ζωής (Stritesky et al, 2006). Απουσιάζουν ωστόσο μεγάλες μελέτες, με μακρό χρόνο παρακολούθησης, ώστε να προκύψουν πιο σαφή και ισχυρά συμπεράσματα.

## **Αμφικολιακή βηματοδότηση**

Η αμφικολιακή βηματοδότηση είναι μια ακόμα από τις μεθόδους που έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη. Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2012 έδειξε ότι η αμφικολιακή βηματοδότηση κοντά στην ισχαιμική περιοχή του μυοκαρδίου, μπορεί να μειώσει σημαντικά τα στηθαγγικά ενοχλήματα, σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη (Stolen et al, 2012).

## **Θεραπεία με καρδιακά κρουστικά κύματα**

Η θεραπεία με καρδιακά κρουστικά κύματα ελέγχθηκε επίσης σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη για τη θεραπεία της ανθεκτικής στηθάγχης (Schmid et al, 2013). Η θεραπεία με καρδιακά κρουστικά κύματα είναι εξωσωματική εφαρμογή χαμηλής έντασης κρουστικών κυμάτων σε περιοχές του μυοκαρδίου που παρουσιάζουν ισχαιμία σύμφωνα με προηγθέντα σπινθηρογραφήματα μυοκαρδίου. Η ένταση των κρουστικών κυμάτων είναι το 1/10 αυτής που εφαρμόζεται σε λιθοτροψία και δίδεται συγχρονισμένα ώστε να αποφευχθεί φαινόμενο R on T. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

## ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Η ηλεκτρική διέγερση νωτιαίου μυελού (ΗΔΝΜ) είναι μια μέθοδος που εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Στηρίζεται στην εφαρμογή ρεύματος χαμηλής τάσης στη ραχιαία επιφάνεια του νωτιαίου μυελού, μπλοκάροντας με αυτόν τον τρόπο την αίσθηση του πόνου. Μετά την εφαρμογή της νωτιαίας διέγερσης ο ασθενής αντί του επώδυνου ερεθίσματος, αισθάνεται στην ίδια περιοχή μία θερμότητα ή μια ήπια αιμωδία. Η ένταση αυτής της παραισθησίας διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Ουσιαστικά τροποποιείται η αντίληψη του κεντρικού νευρικού συστήματος στον πόνο και ο ασθενής ανακουφίζεται.

### Ιστορικά στοιχεία

Η χρησιμοποίηση του ηλεκτρικού ρεύματος με σκοπό την αντιμετώπιση του πόνου έγινε για πρώτη φορά στην αρχαιότητα, όπου αρχαίοι Έλληνες, Αιγύπτιοι και Ρωμαίοι αντιμετώπιζαν επώδυνες κατάστασεις όπως τον πονοκέφαλο, την ποδάγρα και πόνους παρόμοιους με αυτό που σήμερα αποκαλούμε νευροπαθητικό πόνο, με την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος από συγκεκριμένα είδη ψαριών (*torpedo mamorata*, *Malopterurus electricus*, *Gymnotus electricus*) και χελιών (Παπαδόπουλος, 2009).

Οι αναλγητικές ιδιότητες της εφαρμογής ηλεκτρικού ρεύματος στον νωτιαίο μυελό καταγράφησαν για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1960 από τον Mazars (Mazars et al, 1960).

Το 1965 δημοσιεύεται από τους Melzack και Wall η περίφημη θεωρία της πύλης ελέγχου του πόνου (“Gate Theory”). Σύμφωνα με αυτήν την θεωρία υπάρχει ένα σύστημα πύλης που ελέγχει τη μετάδοση του πόνου και το οποίο εδράζεται στα

οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και συγκεκριμένα στη ζελατινώδη ουσία (substantia gelatinosa, lamina 2,3) (Melzack, Wall 1965). Θεωρήθηκε λοιπόν, κατά τους Melzack και Wall, ότι η διέγερση των μεγάλων εμμύελων Αβ νευρικών ινών, επιδρά στην πύλη ελέγχου του πόνου, ώστε να αποκλείσει τη μεταβίβαση του αλγεινού ερεθίσματος που πραγματοποιείται μέσω των C νευρικών ινών (φτωχές σε μυελίνη).

Η πρώτη φορά που εφαρμόστηκε η τεχνική της ηλεκτρικής διέγερσης νωτιαίου μυελού ήταν το 1967 από τους Shealy et al, οι οποίοι, βασιζόμενοι στη «θεωρία της πύλης», εμφύτευσαν για πρώτη φορά συσκευή ηλεκτρικής διέγερσης υποσκληριδίου, απευθείας πάνω στις οπίσθιες δεσμίδες του νωτιαίου μυελού (μετά από πεταλεκτομή), με σκοπό να διεγείρει τις ανιούσες νευρικές ίνες στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και να αντιμετωπίσει έτσι τον καρκινικό πόνο σε ασθενείς τελικού σταδίου (Shealy et al, 1967). Η τεχνική αυτή αν και είχε σημαντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του πόνου, είχε επίσης και σοβαρές επιπλοκές, όπως η δημιουργία συμφύσεων στον υποσκληρίδιο χώρο.

Ακολούθως ιστορικά, άρχισαν να τοποθετούνται ηλεκτρόδια στον επισκληρίδιο χώρο αντί του υποσκληριδίου, με αποτέλεσμα μείωση της θνησιμότητας από την επέμβαση και ταυτόχρονη αύξηση της αποτελεσματικότητάς της. Έτσι λοιπόν, με βάση την ίδια θεωρία περί πύλης ελέγχου του πόνου, οι Shimoji et al κατέγραψαν για πρώτη φορά τις αναλγητικές ιδιότητες της επισκληρίδιας διέγερσης του νωτιαίου μυελού (Shimoji et al, 1971). Στα τέλη της δεκαετίας του '70, η τεχνική αυτή άρχισε να εφαρμόζεται σε ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια, με θετικά αποτελέσματα τόσο στην αντιμετώπιση του άλγους όσο και στη βελτίωση της αρτηριακής κυκλοφορίας (Simpson, 2003). Αυτά τα θετικά αποτελέσματα ώθησαν



ώστε να εφαρμοστεί και σε περιπτώσεις σοβαρής στηθάγχης, αρχικά με τη μορφή της διαδερμικής ηλεκτρικής νευρικής διέγερσης παρουσιάζοντας επίσης καλά κλινικά αποτελέσματα (Mannheimer et al, 1985). Ωστόσο, η ανάπτυξη δερματικών ερεθισμών απέτρεψε τη μακροχρόνια χρήση της. Αυτό έφερε σαν επακόλουθο, στα τέλη της δεκαετίας του '80, τη χρήση ηλεκτροδιεγερτών του νωτιαίου μυελού για την αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή στηθάγχη (Mannheimer et al, 1988). Έκτοτε, η τεχνική αυτή έχει μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί αρκετά και έχει υποστεί τεχνολογικές εξελίξεις, με κατασκευή ηλεκτροδίων πιο λεπτών από πριν και με περισσότερους πόλους καθώς και πηγών ηλεκτρικού ρεύματος μικρότερων και με μεγαλύτερες δυνατότητες.

### **Ενδείξεις εμφύτευσης ΗΔΝΜ**

Η ΗΔΝΜ χρησιμοποιείται σήμερα σε αρκετές παθήσεις και διάφορες καταστάσεις χρόνιου πόνου (Deer, Mason 2011). Θεωρείται μέθοδος με υψηλή πιθανότητα επιτυχούς αναλγησίας όταν εφαρμόζεται σε καταστάσεις πόνου όπως:

- χρόνιος ριζιτικός πόνος (αυχενικός και οσφυϊκός)
- σύνδρομο χρόνιου περιοχικού άλγους τύπου I και II (CRPS)
- επώδυνες περιφερικές νευροπάθειες και μονονευρίτιδες
- ανθεκτική στηθάγχη
- επώδυνη περιφερική αγγειοπάθεια

Θεωρείται μέθοδος με μικρή πιθανότητα για επιτυχή αναλγησία όταν εφαρμόζεται στις εξής καταστάσεις:

- νευροπαθητικός πόνος μετά από τραυματισμό του νωτιαίου μυελού
- κεντρικό πόνο (π.χ. πόνος μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)
- εκρίζωση νευρικής ρίζας (π.χ. βραχιονίου πλέγματος)

Έχουν δημοσιευτεί επίσης περιστατικά με καλή αναλγησία κατά την εφαρμογή ΗΔΝΜ σε περιπτώσεις όπως:

- μεθερπητική νευραλγία
- πόνος του μέλους φάντασμα
- πόνος οσφύος (low back pain)

### **Επιλογή των ασθενών για την εμφύτευση του ηλεκτρικού νευροδιεγέρτη**

Η επιλογή ασθενών κατάλληλων για την εμφύτευση της συσκευής της ΗΔΝΜ σε συνδυασμό με την τεχνολογική εξέλιξη της τεχνικής, οδήγησαν τα τελευταία χρόνια σε μια αύξηση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου. Τα κριτήρια επιλογής κατάλληλου ασθενούς είναι:

- α) ο πόνος να μη σχετίζεται με κακοήθεια
- β) πτωχή ανταπόκριση ύστερα από τουλάχιστον 6 μήνες συντηρητική θεραπεία
- γ) ο ασθενής να μην είναι κατάλληλος για χειρουργική αντιμετώπιση

δ) να μην παρουσιάζει σημαντική ψυχιατρική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής σωματοποίησης

στ) να είναι πρόθυμος να διακόψει ακατάλληλη φαρμακευτική αγωγή προ της επέμβασης εμφύτευσης

ζ) η δυνατότητα να δώσει συγκατάθεση για τη συγκεκριμένη διαδικασία

η) η απουσία άλλων κινήτρων και ανάμειξης σε δίκες (Kumar et al, 2006).

### **Η λειτουργική μονάδα της νευροδιέγερσης και η διαδικασία της εμφύτευσης**

Η λειτουργική μονάδα της νευροδιέγερσης αποτελείται από το νευροδιεγέρτη (neurostimulator), τα ηλεκτρόδια, τη συσκευή προγραμματισμού και τον πομπό.

Ο νευροδιεγέρτης είναι μια μεταλλική συσκευή που εμφυτεύεται υποδόρια και αποτελείται από τη γεννήτρια παλμών (ηλεκτρονικό σύστημα, hardware) και την πηγή της ηλεκτρικής ενέργειας (battery). Τοποθετείται υποδόρια στην πλάγια κοιλιακή χώρα ή σε κάποια άλλη περιοχή ύστερα από συνεννόηση με τον ασθενή. Υπάρχουν τρία είδη νευροδιεγερτών: ο συμβατικός, ο νευροδιεγέρτης με επαναφορτιζόμενη μπαταρία και ο νευροδιεγέρτης με σύστημα ραδιοσυχνότητων.

Δεύτερο κομμάτι της λειτουργικής μονάδας είναι τα ηλεκτρόδια, το ένα άκρο των οποίων τοποθετείται στον επισκληρίδιο χώρο του νωτιαίου μυελού ενώ με το άλλο συνδέονται με το νευροδιεγέρτη. Μπορεί να τοποθετούνται διαδερμικά, κατά την προσωρινή, δοκιμαστική διέγερση ή μετά από πεταλεκτομή κατά τη μόνιμη

εμφύτευση του νευροδιεγέρτη, εφόσον είναι δύσκολη η διαδερμική τους τοποθέτηση.

Τέλος στη λειτουργική μονάδα της νευροδιέγερσης περιλαμβάνεται και μια ειδική συσκευή προγραμματισμού καθώς και ένας πομπός. Είναι εξωτερικές συσκευές που εφαρμόζονται ακριβώς επάνω από το νευροδιεγέρτη στο δέρμα και με τις οποίες ο ιατρός προγραμματίζει τον νευροδιεγέρτη όσον αφορά παραμέτρους όπως η ένταση του ερεθίσματος, το μέγεθος, η συχνότητα, το εύρος παλμού και η πολικότητα των ηλεκτροδίων. Δίνουν επίσης τη δυνατότητα επιλογής διαφορετικών προγραμμάτων ηλεκτρικής διέγερσης με σκοπό τη μέγιστη ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο (Παπαδόπουλος, 2009).

### **Τεχνική εμφύτευσης του συστήματος νευροδιέγερσης**

Αρχικά καταγράφεται με ακρίβεια η τοπογραφία του πόνου. Η εμφύτευση των ηλεκτροδίων γίνεται υπό την καθοδήγηση συνεχούς ακτινοσκόπησης και υπό τοπική αναισθησία, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα επικοινωνίας με τον ασθενή προκειμένου να επιτευχθεί ανεκτή από τον ίδιο παραισθησία που θα καλύπτει την περιοχή του πόνου. Τα ηλεκτρόδια μπορούν να τοποθετηθούν είτε διαδερμικά είτε μετά από μια μικρή πεταλεκτομή (όταν υπάρχουν συμφύσεις ή ανατομικές παραλλαγές που καθιστούν δύσκολη την διαδερμική τους τοποθέτηση). Η επέμβαση πραγματοποιείται στο χειρουργείο υπό άσηπτες συνθήκες και υπό συνεχή ακτινοσκόπηση. Αν τα ηλεκτρόδια τοποθετηθούν διαδερμικά, γίνεται αρχικά παρακέντηση στο ύψος του Θ4-Θ8 και στη συνέχεια το ηλεκτρόδιο προωθείται έως εκείνη την περιοχή του επισκληρίδιου χώρου του νωτιαίου μυελού της οποίας η διέγερση προκαλεί στον

ασθενή παραισθησία που καλύπτει κατά το δυνατόν καλύτερα την περιοχή του πόνου. Συνήθως αυτή η περιοχή είναι ο επισκληρίδιος χώρος στο επίπεδο του Θ1-Θ2, ελαφρώς αριστερά από τη μέση γραμμή. Η συμμετοχή του ασθενούς στη διαδικασία και η σωστή τοποθέτηση του ηλεκτροδίου είναι καίριας σημασίας για την επιτυχία της μεθόδου. Στη συνέχεια συνδέεται το ήδη εμφυτευμένο στον επισκληρίδιο χώρο ηλεκτρόδιο με τον νευροδιεγέρτη, ο οποίος παραμένει μη εμφυτευμένος για μία περίοδο δοκιμαστικής/προσωρινής διέγερσης λίγων ημερών. Εφόσον αυτή είναι επιτυχής ακολουθεί μόνιμη νευρορρύθμιση, με την εμφύτευση του νευροδιεγέρτη υποδορίως συνήθως στην πλάγια κοιλιακή χώρα και με τη σύνδεσή του, μέσω ενός υποδόριου τούνελ που παρασκευάζεται για αυτόν τον σκοπό, με τα εμφυτευμένα ηλεκτρόδια (Buchser et al, 2006).

### **Μηχανισμός δράσης**

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ηλεκτρικής διέγερσης νωτιαίου μυελού δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος. Είναι ωστόσο αποτέλεσμα συνδυασμού αναλγητικής και αντι-ισχαιμικής δράσης.

Τα θετικά αποτελέσματα από την εφαρμογή της μπορούν γίνουν εν μέρει κατανοητά με βάση τη θεωρία της πύλης ελέγχου του πόνου (Melzack, Wall 1965), σύμφωνα με την οποία οι ταχείες Α νευρικές ίνες μπλοκάρουν τις βραδύτερες C νευρικές ίνες που άγουν το αλγινό ερέθισμα στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Σήμερα όμως είναι γνωστό ότι στην αναλγητική δράση της ΗΔΝΜ συμμετέχουν και δράσεις σε διάφορα επίπεδα όπως:

- αναστολή της δράσης του νωτιαιοθλαμικού δεματίου

- ενεργοποίηση κεντρικών ανασταλτικών μηχανισμών
- ενεργοποίηση ειδικών νευροδιαβιβαστών ή ουσιών με νευροτροποποιητική δράση (αδενοσίνη, GABA κ.α.)

Η ΗΔΝΜ παρατηρήθηκε ότι πλην της αναλγητικής διαθέτει επιπλέον αντι-ισχαιμική δράση όπως προέκυψε από τη μέτρηση του χρόνου άσκησης, τη μέτρηση της στεφανιαίας ροής, τη χρήση Holter ρυθμού καθώς και PET scan.

Η αντι-ισχαιμική αυτή ιδιότητα αποδίδεται εν μέρει στην επίδραση της ΗΔΝΜ στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και στη διακύμανση της καρδιακής συχνότητας. Επιτυγχάνεται, πιθανόν, μείωση του τόνου του συμπαθητικού, με αποτέλεσμα και τη μείωση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο (De Vries et al, 2007). Η μυοκαρδιακή ισχαιμία και ο πόνος έχουν σαν αποτέλεσμα αύξηση του τόνου του συμπαθητικού καθώς και υπερέκκριση νοραδρεναλίνης στο στεφανιαίο κόλπο. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επιμένουν παρά την χορήγηση β αποκλειστή, με αποτέλεσμα ακόμα μεγαλύτερες απαιτήσεις σε οξυγόνο και τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου που δημιουργεί ολοένα και μεγαλύτερη μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η ΗΔΝΜ φαίνεται ότι καταστέλλει τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος καθώς και την υπερέκκριση της νοραδρεναλίνης, βελτιώνοντας με τον τρόπο αυτό σημαντικά τη λειτουργία της καρδιάς και την αιματική ροή (Kingma et al, 1994). Επιπλέον, φαίνεται σε κάποιες δημοσιεύσεις ότι υπάρχει επίσης μία βελτίωση στην αιμάτωση του μυοκαρδίου, όπως φάνηκε μετά από χρήση PET, SPECT ή με μετρήσεις κατά τη διάρκεια επεμβατικών μεθόδων (De Vries et al, 2007). Αυξάνει

τον ουδό της στηθάγχης, πιθανόν μέσω ανακατανομής της στεφανιαίας αιματικής ροής. Ωστόσο, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν αυτή η ανακατανομή σχετίζεται με παράπλευρη κυκλοφορία (Jessurun et al, 1998), με αγγειογένεση (Egginton et al, 2000), με ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου (Marber et al, 1993) ή με συνδυασμό κάποιων εξ αυτών.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### Στρατηγική αναζήτησης

Η εν λόγω εργασία είναι μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που ερευνούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ηλεκτρικής διέγερσης νωτιαίου μυελού σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη.

Έγινε αναζήτηση αυτών των μελετών σε 2 μεγάλες βάσεις δεδομένων ηλεκτρονικής μορφής: MEDLINE (pubmed) και The Cochrane Library.

Ως κριτήρια εισόδου στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση καθορίστηκαν:

-τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

-μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας χρήσης της ΗΔΝΜ σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη

-συγγραφή στην Αγγλική γλώσσα.

Η αναζήτηση στο Pubmed έγινε χρησιμοποιώντας τις εξής λέξεις κλειδιά: “spinal cord stimulation” και “ refractory angina”. Η ακριβής διατύπωση της αναζήτησης ήταν: ("spinal cord stimulation"[MeSH Terms] OR ("spinal"[All Fields] AND "cord"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "spinal cord stimulation"[All Fields]) AND refractory[All Fields] AND ("angina pectoris"[MeSH Terms] OR ("angina"[All Fields] AND "pectoris"[All Fields]) OR "angina pectoris"[All Fields] OR "angina"[All Fields]).



Το αποτέλεσμα αυτής της αναζήτησης ήταν συνολικά 146 άρθρα. Από αυτά εξαιρέθηκαν αρχικά 15 άρθρα λόγω συγγραφής του πλήρους κειμένου σε γλώσσα πλην της αγγλικής. Συγκεκριμένα υπήρχαν 7 άρθρα γραμμένα στα Ιταλικά, 3 στα Γερμανικά, 1 στα Ισπανικά, 1 στα Ιαπωνικά, 1 στα Νορβηγικά, 1 στα Πολωνικά και 1 στα Γαλλικά. Στη συνέχεια εξαιρέθηκαν 43 άρθρα καθ' ότι επρόκειτο για ανασκοπήσεις. Αφαιρέθηκαν επίσης 10 άρθρα- αναφορές περιστατικών με ηλεκτρική διέγερση νωτιαίου μυελού. Από τα υπόλοιπα άρθρα εξαιρέθηκαν επίσης 8 που αφορούσαν την ΗΔΝΜ στο σύνδρομο Χ. Επιπλέον 14 άρθρα εξαιρέθηκαν της ανασκόπησης καθότι δεν ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, αλλά μελέτες παρατήρησης. Δεκατέσσερα άρθρα αφαιρέθηκαν γιατί μελετούσαν τον τρόπο δράσης της ΗΔΝΜ. Στη συνέχεια εξαιρέθηκαν 5 άρθρα που αφορούσαν το κόστος χρήσης της μεθόδου και τη σχέση κόστους- αποτελεσματικότητας και 1 άρθρο γιατί αφορούσε registry. Σαράντα-τέσσερα άρθρα εξαιρέθηκαν γιατί δεν αφορούσαν είτε την ΗΔΝΜ και την αποτελεσματικότητά της είτε την ανθεκτική στηθάγχη. Τέλος, εξαιρέθηκαν 2 άρθρα που αποτελούσαν κριτικές-σχόλια. Τα άρθρα τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση ήταν τελικά 9, εκ των οποίων το ένα ήταν ανακοίνωση πρώιμων αποτελεσμάτων (preliminary results) από μελέτη που δημοσιεύτηκε 1 χρόνο αργότερα, ενώ μία ακόμα δημοσίευση αφορούσε το πρωτόκολλο μιας μελέτης που πραγματοποιείται τώρα και δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμα αποτελέσματά της.

Ακολούθως, έγινε αναζήτηση στο Pubmed χρησιμοποιώντας MeSH words. Συγκεκριμένα η αναζήτηση έγινε ως εξής: “electric stimulation therapy” [MeSH] AND “angina pectoris” [MeSH] AND “Randomized Controlled Trial” [PT]. Τα αποτελέσματα αυτής της αναζήτησης ήταν συνολικά 36. Από αυτά εξαιρέθηκαν 2

γιατί αφορούσαν τον τρόπο δράσης της μεθόδου, δύο γιατί αναφέρονταν στο σύνδρομο X και 21 γιατί είτε δεν αναφέρονταν στην ΗΔΝΜ είτε στην ανθεκτική στηθάγχη. Τελικά, προέκυψαν 11 σχετικά άρθρα από τα οποία το ένα ήταν δημοσίευση του σχεδιασμού μιας μελέτης. Από αυτά τα 11 άρθρα τα 6 δεν είχαν ανευρεθεί με τον προηγούμενο τρόπο αναζήτησης.

Ακολούθησε αναζήτηση στο CochraneLibrary με τις εξής λέξεις κλειδιά: “spinal cord stimulation” και “refractory angina”. Προέκυψαν 19 αποτελέσματα εκ των οποίων 1 εξαιρέθηκε λόγω συγγραφής του στα Γερμανικά, 3 γιατί αφορούσαν το σύνδρομο X και άλλα 3 γιατί δεν αφορούσαν είτε την ΗΔΝΜ και την αποτελεσματικότητά της είτε την ανθεκτική στηθάγχη. Τελικά προέκυψαν 11 σχετικά άρθρα που έχουν ήδη ανευρεθεί και στην αναζήτηση που είχε προηγηθεί στο Pubmed.

Συγκεντρωτικά η διαδικασία εξαίρεσης των άρθρων ώστε να προκύψουν οι τυχαιοποιημένες εκείνες μελέτες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιγράφονται στο σχεδιάγραμμα 1.

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που προέκυψαν αξιολογήθηκαν ως προς τη μεθοδολογική ποιότητά τους σύμφωνα με μία τροποποιημένη μορφή του Jadad score, μία κλίμακα που χρησιμοποιείται για τη μεθοδολογική αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και κυρίως αυτών που αφορούν πόνο (Jadad et al 1996, Olivo et al 2008).

Αυτή η κλίμακα αποτελείται από 5 ερωτήσεις:

- 1) Ήταν η μελέτη τυχαιοποιημένη; (να περιγράφεται ο τρόπος τυχαιοποίησης και να κρίνεται ως σωστός)
- 2) Υπήρξε εκ των προτέρων απόκρυψη της τοποθέτησης στη μία ή στην άλλη ομάδα; (“allocation concealment”)
- 3) Υπήρξε “blinding”;
- 4) Περιγράφονται αποχωρήσεις;
- 5) Ποια μέθοδος ανάλυσης ακολουθήθηκε;

Για κάθε θετική απάντηση στις παραπάνω ερωτήσεις δίνεται 1 βαθμός, ενώ για κάθε αρνητική δίνεται 0. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία μελέτη να μπορεί να λάβει από 0 έως 5 βαθμούς κατά την αξιολόγησή της με τη συγκεκριμένη κλίμακα. Οι μελέτες με σκορ 4-5 χαρακτηρίζονται ως υψηλής ποιότητας, αυτές με σκορ 2-3 μέτριας ποιότητας και αυτές με σκορ 0-1 χαμηλής ποιότητας.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Η αναζήτηση στη σχετική βιβλιογραφία με βάση τα κριτήρια εισόδου όπως περιγράφονται ανωτέρω οδήγησε σε 171 δημοσιεύσεις. Ο αλγόριθμος που ακολουθήθηκε για την παρούσα συστηματική ανασκόπηση φαίνεται στο Σχεδιάγραμμα 1. Σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου 158 άρθρα εξαιρέθηκαν. Από τα 13 που απέμειναν, τρία ήταν follow-up προηγούμενων μελετών (Ekre et al 2002, Andrell et al 2003, Dyer et al 2008) ενώ ένα άρθρο είχε συμπληρωματικές

πληροφορίες από προηγούμενη δημοσίευση (Norrzell et al 2000). Τελικά, η παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριέλαβε 9 ΤΚΔ, με 358 συνολικά ασθενείς (Πίνακας 1).

### JADAD SCORE

Οι 9 ΤΚΔ που συμπεριελήφθησαν, εκτιμήθηκαν με βάση μία τροποποιημένη μορφή του Jadad score (Πίνακας 2). Δύο από αυτές ήταν υψηλής ποιότητας (Jadad score 4), δύο ήταν χαμηλής (Jadad score 1) και οι εναπομείνουσες 5 εκτιμήθηκαν ως μέτριας ποιότητας (Jadad score 2-3). “Patient blinding” πραγματοποιήθηκε στις 3 πλέον πρόσφατες ΤΚΔ, είτε χρησιμοποιώντας ΗΔΝΜ υπό του ουδού παραισθησίας (Eddicks et al 2007, Lanza et al 2011), είτε χρησιμοποιώντας ΗΔΝΜ μόλις για 1 λεπτό ημερησίως (Zipes et al 2012). Σε μία άλλη ΤΚΔ (DiPede et al 2001) “blinding” του ερευνητή πραγματοποιήθηκε όσον αφορά την εκτίμηση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων. Κατάλληλη μέθοδος τυχαιοποίησης περιγράφηκε σε 2 μελέτες και απόκρυψη τοποθέτησης (“allocation of concealment”) χρησιμοποιήθηκε επίσης σε 2 μελέτες. Οι αποχωρήσεις ήταν <10% σε όλες τις ΤΚΔ, ενώ στατιστική ανάλυση intention-to-treat αναφέρεται σε 4 μελέτες.

### ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Δεν υπάρχει ομοιογένεια όσον αφορά τις ομάδες ασθενών που συγκρίθηκαν στις 9 αυτές ΤΚΔ. Η παλαιότερη ΤΚΔ (DeJongste et al 1994) συνέκρινε ασθενείς με εμφυτευμένο το νευροδιεγέρτη έναντι βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής (ΒΦΑ). Οι επόμενες 3 ΤΚΔ (Hautvast et al 1998, Jessurun et al 1999, DiPede et al 2001)

συμπεριέλαβαν ασθενείς με εμφυτευμένο το νευροδιεγέρτη είτε σε ενεργή είτε σε ανενεργή μορφή, με σκοπό να ελαττώσουν την placebo ανταπόκριση. ΗΔΝΜ υπό του ουδού παραισθησίας προτάθηκε αρχικά ως πιθανόν θεραπευτική, με βάση πειραματικά δεδομένα, και χρησιμοποιήθηκε έτσι ως ένας τρόπος για να επιτευχθεί “patient blinding” (Eddicks et al 2007). Στη μελέτη των Lanza et al (Lanza et al 2011) μία ομάδα ασθενών υπεβλήθη επίσης σε υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ. Στη πλέον πρόσφατη ΤΚΔ (Zipes et al 2012) έγινε σύγκριση μεταξύ ασθενών που έλαβαν υψηλή διέγερση έναντι ασθενών που έλαβαν χαμηλή διέγερση για 1 λεπτό ημερησίως, η οποία θεωρήθηκε μάλιστα ως μη θεραπευτική και χρησιμοποιήθηκε έτσι για να επιτευχθεί “patient blinding”. Δύο μελέτες συνέκριναν την ΗΔΝΜ με εναλλακτικές παρεμβατικές θεραπείες όπως η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (ΑΣΠ) (Mannheimer et al 1998) και η διαδερμική μυοκαρδιακή επαναγγείωση με laser (ΔΜΕΛ) (McNab et al 2006).

## ΕΚΒΑΣΕΙΣ

Οι συμπεριληφθείσες 9 ΤΚΔ κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: σε ΤΚΔ που συνέκριναν ΗΔΝΜ είτε με ΒΦΑ είτε με ανενεργή μορφή ΗΔΝΜ ή χαμηλή διέγερση και σε ΤΚΔ που συνέκριναν ΗΔΝΜ με εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι εκβάσεις όλων των μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

### ***A) Μελέτες που συγκρίνουν ΗΔΝΜ “on vs off” (ή μη εμφυτευμένο) ή υψηλή διέγερση έναντι χαμηλής διέγερσης (7 ΤΚΔ)***

## **Ικανότητα άσκησης**

Η ικανότητα άσκησης μελετήθηκε σε 5 ΤΚΔ. Τρεις παλαιότερες μελέτες (De Jongste et al 1994, Hautvast et al 1998, Eddicks et al 2007), εκ των οποίων στις 2 η ομάδα ελέγχου είχε το νευροδιεγέρτη σε ανενεργή μορφή, έδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη διάρκεια άσκησης μετά την ενεργή χρήση του νευροδιεγέρτη. Στην πιο πρόσφατη ΤΚΔ (Zipes et al 2012) δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά στην ικανότητα άσκησης μεταξύ της ομάδας που έλαβε υψηλή διέγερση και της ομάδας με χαμηλή διέγερση.

Σχετικά με τη χρήση της υπο-παραισθητικής ΗΔΝΜ οι Eddicks et al (Eddicks et al 2007) κατέγραψαν μία βελτίωση στη διάρκεια άσκησης στην ομάδα με υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ σε σύγκριση με την εικονική λειτουργία (sham group). Αντιθέτως, οι Lanza et al (Lanza et al 2011) δεν κατέγραψαν σημαντική διαφορά μεταξύ παραισθητικής και υπο-παραισθητικής ΗΔΝΜ.

## **Στηθαγχικά συμπτώματα**

Τα στηθαγχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν τα ακόλουθα τελικά σημεία που εκτιμήθηκαν στις ΤΚΔ: αριθμός στηθαγχικών επεισοδίων ημερησίως (ΑΣΕΗ), μεταβολή στο επίπεδο ταξινόμησης της στηθάγχης σύμφωνα με την Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρεία (ΚΚΕ) και κατανάλωση νιτροδών (ΚΝ) (Πίνακας 3). Πέντε μελέτες (DeJongste et al 1994, Hautvast et al 1998, DiPede et al 2001, Eddicks et al 2007, Lanza et al 2011) έδειξαν σημαντική μείωση των ΑΣΕΗ με τη χρήση ΗΔΝΜ. Η πολυκεντρική μελέτη των Zipes et al (Zipes et al 2012) έδειξε σημαντική βελτίωση και των ΑΣΕΗ και του επιπέδου στηθάγχης κατά ΚΚΕ στο follow-up των 6 μηνών, τόσο στην ομάδα με την υψηλή διέγερση όσο και στην ομάδα με τη χαμηλή διέγερση.

Ωστόσο, δεν έδειξε σημαντική διαφορά κατά τη σύγκριση των δύο ομάδων μεταξύ τους.

Σχετικά με την υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ οι Eddicks et al (Eddicks et al 2007) έδειξαν βελτίωση στον ΑΣΕΗ, στο επίπεδο στηθάγχης κατά ΚΚΕ και στην ΚΝ, όταν συνέκριναν την υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ με την εικονική λειτουργία. Αντιθέτως, οι Lanza et al (Lanza et al 2011) δεν κατέγραψαν καμία σημαντική διαφορά σχετικά με τις ανωτέρω παραμέτρους στη σύγκριση είτε υπο-παραισθητικής ΗΔΝΜ με εικονική λειτουργία είτε παραισθητικής με υπο-παραισθητικής ΗΔΝΜ, πλην μίας μείωσης των ΑΣΕΗ.

### **Ποιότητα Ζωής- σχετιζόμενη με την υγεία**

Στις ΤΚΔ που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση η εκτίμηση της ποιότητας ζωής έγινε με διαφορετικά κάθε φορά εργαλεία, όπως οι κλίμακες ADL (Activities of Daily Living Score), LASA (Linear Analogue Self Assessment), VAS scale (Visual Analogue Scale), the Ferrans and Power scale και η SAQ (Seattle Angina Questionnaire). Οι περισσότερες ΤΚΔ έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής με την εξαίρεση των Hautvast et al (Hautvast et al 1998) και της τελευταίας ΤΚΔ (Zipes et al 2012) που δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στη σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 3).

### **Ισχαιμικό φορτίο**

Το ισχαιμικό φορτίο μετρήθηκε σε 2 ΤΚΔ με χρήση 48ωρης ηλεκτροκαρδιογραφικής καταγραφής (Hautvast et al 1998, DiPede et al 2001) (Πίνακας 3). Οι Hautvast et al (Hautvast et al 1998) μέτρησαν τον αριθμό των στηθαγγικών επεισοδίων και την διάρκεια της ισχαιμίας και κατέγραψαν μείωση στον αριθμό των στηθαγγικών επεισοδίων μετά την εφαρμογή ΗΔΝΜ. Οι DiPede et al (DiPede et al 2001) μέτρησαν τον αριθμό των στηθαγγικών επεισοδίων, τη διάρκεια της ισχαιμίας και το βαθμό κατάσπασης του διαστήματος ST, χωρίς καμία σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας θεραπείας και της ομάδας ελέγχου.

### **Επιπλοκές**

Επιπλοκές έχουν περιγραφεί σε δύο ΤΚΔ αυτής της κατηγορίας (DeJongste et al 1994, Zipes et al 2012) (Πίνακας 1). Στη μελέτη των Zipes et al (Zipes et al 2012) αναφέρονται συνολικά 65 επεισόδια σχετιζόμενα με το νευροδιεγέρτη, τα περισσότερα εκ των οποίων είναι ανεπιθύμητες μεταβολές στη διέγερση. Αναφέρονται επίσης 8 μετακινήσεις ηλεκτροδίων και 5 λοιμώξεις, χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων. Στη ΤΚΔ των DeJongste et al (DeJongste et al 1994) όπου μόνο η ομάδα θεραπείας λαμβάνει ΗΔΝΜ, αναφέρονται μετακινήσεις ηλεκτροδίων σε 2 ασθενείς.

### **Θνητότητα**

Η μελέτη των Zipes et al (Zipes et al 2012) είναι η μόνη που παρέχει στατιστικά στοιχεία σχετικά με τη θνητότητα, καταγράφοντας καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων υψηλής και χαμηλής διέγερσης (Πίνακας 3).



*B) Μελέτες που συγκρίνουν ΗΔΝΜ έναντι άλλων παρεμβατικών μεθόδων (αορτοστεφανιαία παράκαμψη-ΑΣΠ ή διαδερμική μυοκαρδιακή επαναγγείωση με laser-ΔΕΛ) (2 ΤΚΔ)*

#### **B1) ΗΔΝΜ έναντι ΑΣΠ**

Στη μελέτη ESBY (Mannheimer et al, 1998), το follow-up των 6 μηνών έδειξε ανωτερότητα της ομάδας με ΑΣΠ σε σύγκριση με την ΗΔΝΜ, όσον αφορά την ικανότητα άσκησης και το βαθμό κατάσπασης του διαστήματος ST κατά την κόπωση. Καμία σημαντική διαφορά δεν αναφέρεται όσον αφορά την ποιότητα ζωής, την ΚΝ και τον ΑΣΕΗ στο follow-up τόσο των 6 μηνών όσο και των 5 ετών. Αν και η θνητότητα στους 6 μήνες ήταν μικρότερη στην ομάδα της ΗΔΝΜ, στο follow-up των 5 ετών δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο μεθόδων (Πίνακας 3). Όσον αφορά τις επιπλοκές, 1 λοίμωξη και 3 μετακινήσεις ηλεκτροδίων αναφέρονται στην ομάδα της ΗΔΝΜ (Πίνακας 1).

#### **B2) ΗΔΝΜ έναντι ΔΕΛ**

Στη μελέτη SPiRiT (McNab et al 2006) το follow-up στους 3 μήνες έδειξε αύξηση του χρόνου εμφάνισης της στηθάγχης κατά την κόπωση καθώς και βελτίωση του επιπέδου στηθάγχης κατά ΚΚΕ στην ομάδα που ελάμβανε ΗΔΝΜ. Στο follow-up των 12 και των 24 μηνών η ΗΔΝΜ και η ΔΕΛ ήταν εξίσου αποτελεσματικές μέθοδοι για την ανθεκτική στηθάγχη (Πίνακας 3). Όσον αφορά τις επιπλοκές, αναφέρονται 25 ανεπιθύμητα επεισόδια σχετιζόμενα την ΗΔΝΜ και 4 σχετιζόμενα με την ΔΕΛ (Πίνακας 1).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρόκειται για την πρώτη ελληνική συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια εφαρμογής της ΗΔΝΜ σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη. Περιλαμβάνει συνολικά 9 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Μία τροποποιημένη μορφή του Jadad score χρησιμοποιήθηκε για τη μεθοδολογική εκτίμηση των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, αλλά όχι και ως κριτήριο για τον αποκλεισμό τους από τη συστηματική ανασκόπηση. Μόνο 2 από τις ΤΚΔ ήταν υψηλής ποιότητας (Jadad score 4), 2 ήταν χαμηλής ποιότητας (Jadad score 1) και οι υπόλοιπες κρίθηκαν ως ενδιάμεσου ποιότητας (Jadad score 2-3). Σε μία προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση (Borjesson et al 2008), οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που κρίθηκαν μεθοδολογικά ως χαμηλής ποιότητας, είχαν αποκλειστεί από την ανασκόπηση. Ωστόσο αυτό το κριτήριο αποτέλεσε σημείο κριτικής (DARE, 2014).

Ο αριθμός των συμπεριλαμβανομένων ΤΚΔ ήταν μικρός, όπως μικρός ήταν και ο αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών σε κάθε μελέτη, με αποτέλεσμα η ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους να είναι δύσκολη. Τρεις μελέτες (Mannheimer et al 1998, McNab et al 2006, Zipes et al 2012) συμπεριέλαβαν 104, 68 και 68 ασθενείς, ενώ οι υπόλοιπες συμπεριέλαβαν μόνο 12-25 ασθενείς. Η έλλειψη αρκετών ΤΚΔ καθώς και ικανού αριθμού δείγματος ασθενών μπορεί να οφείλεται εν μέρει στα αυστηρά κριτήρια εισόδου στις ΤΚΔ ή στον πραγματικά περιορισμένο αριθμό ασθενών με στηθάγχη ανθεκτική που δεν ανταποκρίνεται στη σύγχρονη

αντιστηθαγική φαρμακευτική αγωγή και στις σύγχρονες επεμβάσεις επαναγγείωσης. Από τις συμπεριληφθείσες ΤΚΔ μόνο 2 ήταν πολυκεντρικές. Δεδομένα από μελλοντικές μεγαλύτερες και πολυκεντρικές μελέτες μπορεί να παρουσιάσουν διαφορετικά δεδομένα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι προσφάτως ανακοινώθηκε ο σχεδιασμός μίας νέας ΤΚΔ (Eldabe et al 2013).

Στο σχεδιασμό μίας ΤΚΔ το “patient blinding” είναι ένα σημαντικό θέμα. Λαμβάνοντας ωστόσο υπ’ όψιν την επεμβατικότητα της συγκεκριμένης μεθόδου (παραισθησία της διέγερσης) θα θεωρούσε κανείς αδύνατο να επιτευχθεί “patient blinding” (Day, 2000) σε μία ΤΚΔ που μελετά τη συγκεκριμένη μέθοδο. Οι ερευνητές σε κάποιες ΤΚΔ προσπάθησαν να επιτύχουν “patient blinding” χρησιμοποιώντας είτε εικονική επέμβαση (sham operation) είτε υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ. Με αυτόν τον τρόπο βελτιώθηκε η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών τους, ωστόσο αυξήθηκε έντονα και η ετερογένεια όλων των σχετικών ΤΚΔ και η πολυπλοκότητα των αποτελεσμάτων τους.

Για να διευκολυνθεί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ΤΚΔ, οι συμπεριληφθείσες ΤΚΔ ταξινομήθηκαν σε 2 κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία, συγκρίθηκε η ΗΔΝΜ είτε με ΒΦΑ είτε με ΗΔΝΜ σε ανενεργή μορφή ή με ΗΔΝΜ χαμηλής διέγερσης. Στη δεύτερη κατηγορία, συμπεριελήφθησαν εκείνες οι ΤΚΔ κατά τις οποίες η ΗΔΝΜ συγκρίθηκε με εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η ομάδα ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε στις ΤΚΔ δεν ήταν ομοιογενής. Συνολικά, χρησιμοποιήθηκαν 6 διαφορετικές μορφές ομάδας ελέγχου: Α) βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή χωρίς εμφύτευση του νευροδιεγέρτη, Β) εμφύτευση του νευροδιεγέρτη στους ασθενείς αλλά διατήρησή του σε ανενεργή μορφή, Γ) ΗΔΝΜ σε 0.1 V σε 24ωρη λειτουργία, Δ) ΗΔΝΜ σε 0.05mV 1 ώρα ημερησίως, Ε) ΗΔΝΜ για 1 λεπτό ημερησίως και ΣΤ) άλλες εναλλακτικές επεμβατικές μέθοδοι, όπως

αορτοστεφανιαία παράκαμψη και διαδερμική επαναγγείωση με laser. Η μεγάλη ποικιλία των συγκρινόμενων ομάδων όπως και η διαφορετικότητα των χαρακτηριστικών των ομάδων ελέγχου περιπλέκουν και συγχέουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ΤΚΔ. Επιπλέον, εξαιτίας αυτής της διαφορετικής μορφής των ομάδων ελέγχου πιθανόν να ποικίλλει και η placebo ανταπόκριση των ασθενών επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο και τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας σε αυτές τις ΤΚΔ.

Στην πρώτη κατηγορία ΤΚΔ, η πλειοψηφία αυτών έδειξε ανωτερότητα της ΗΔΝΜ έναντι της ομάδας ελέγχου σε διάφορα τελικά σημεία, τα οποία ωστόσο δεν τα ίδια σε όλες τις μελέτες. Στην πλέον πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη των Zipes et al (Zipes et al 2012), αν και καταγράφηκε μία σημαντική κλινική βελτίωση στους 6 μήνες τόσο στην ομάδα υψηλής διέγερσης όσο και στην ομάδα χαμηλής διέγερσης, καμία διαφορά δεν προέκυψε στη σύγκριση των δύο ομάδων μεταξύ τους, πιθανόν λόγω placebo ανταπόκρισης κατά την εμφύτευση της ΗΔΝΜ.

Τα αποτελέσματα της πρόσφατης αυτής ΤΚΔ έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες μετααναλύσεις (Taylor et al 2009, Eldabe et al 2013) στις οποίες καταγράφεται μία ήπια αποτελεσματικότητα της ΗΔΝΜ στη βελτίωση της ικανότητας άσκησης καθώς και στην ποιότητα ζωής των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ΗΔΝΜ “off”. Επίσης, μία συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης (Lanza et al, 2012) καταλήγει στην αποτελεσματικότητα της ΗΔΝΜ στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής στηθάγχης. Η διαφωνία των αποτελεσμάτων της μελέτης των Zipes et αποτέλεσε σημείο κριτικής και αποδόθηκε, σύμφωνα με τον Lanza (Zipes et al 2012), στο γεγονός ότι οι ασθενείς στη συγκεκριμένη μελέτη είχαν πιο σοβαρή μορφή ανθεκτικής στηθάγχης (λόγω μεγαλύτερης κατανάλωσης νιτροδών και περισσότερων στηθαγχικών επεισοδίων). Το προφίλ των ασθενών που

συμπεριελήφθησαν στις ΤΚΔ και η σοβαρότητα της στηθάγχης είναι ένα ακόμα θέμα που περιπλέκει τη ερμηνεία των δεδομένων αυτών των μελετών.

Επίσης, η χρήση και η μελέτη της ΗΔΝΜ υπό του ουδού παραισθησίας παρήγαγε κάποια ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Αρχικώς, οι Eddicks et al (Eddicks et al 2007) ήταν οι πρώτοι που θεώρησαν ότι η ΗΔΝΜ θα μπορούσε να έχει κάποια θεραπευτικά αποτελέσματα, βασιζόμενοι σε πειραματικά δεδομένα. Στη μελέτη τους, που συμπεριελάμβανε 12 άτομα, έδειξαν ότι η ΗΔΝΜ υπό του ουδού παραισθησίας ήταν αποτελεσματική σε σύγκριση με την εικονική λειτουργία του νευροδιεγέρτη (sham group). Οι Lanza et al (Lanza et al 2011) στη συνέχεια μελέτησαν επίσης την υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ, συμπεριλαμβάνοντας 25 άτομα στη μελέτη τους, χωρίς όμως να προκύψουν σαφή αποτελέσματα από τις συγκρίσεις. Μεγαλύτερες ΤΚΔ είναι απαραίτητες για να αποσαφηνιστεί πιθανή θεραπευτική ικανότητα αυτής της μορφής ΗΔΝΜ.

Στη δεύτερη κατηγορία ΤΚΔ, η ΗΔΝΜ συγκρίθηκε με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη και με τη διαδερμική επαναγγείωση με laser. Πρόκειται για τις δύο μεγαλύτερες μελέτες, με 104 και με 68 ασθενείς, ενώ είχαν και με το μεγαλύτερο follow-up (5 και 2 χρόνια αντιστοίχως). Η σύγκριση της ΗΔΝΜ με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη δεν έδειξε σημαντική διαφορά στο μακρύ follow-up των 5 ετών. Ωστόσο, η ίδια η χρήση της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής στηθάγχης είναι αμφισβητήσιμη (Taylor et al 2009), καθώς οι ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη θεωρούνται εξ ορισμού ακατάλληλοι για επέμβαση επαναγγείωσης. Επιπλέον, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι μία μείζων επέμβαση με πολλές καρδιαγγειακές επιπλοκές, ενώ η εκτίμηση της στηθάγχης σε αυτούς τους ασθενείς είναι ένα μάλλον ήπιο τελικό σημείο. Στη μελέτη SPiRiT (McNab et al 2006) στην οποία συγκρίθηκε η ΗΔΝΜ με τη διαδερμική επαναγγείωση

με laser , τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η ασφάλεια δε διέφεραν κατά τη σύγκριση των 2 μεθόδων. Ωστόσο, άλλες δοκιμές που μελέτησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της διαδερμικής επαναγγείωσης με laser σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη, δεν έδειξαν όφελος, ενώ καταγράφηκε επίσης αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών. Με βάση αυτές τις μελέτες, η διαδερμική επαναγγείωση με laser προτείνεται με κλάση ένδειξης III και επίπεδο απόδειξης A από τις πρόσφατες Κατευθυντήριες Ευρωπαϊκές Οδηγίες για τη σταθερή στεφανιαία νόσο (ESC Guidelines, 2013).

Οι ασθενείς στις 9 ΤΚΔ που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση δεν ελάμβαναν σύγχρονη αντιστηθαγχική αγωγή, όπως η ρανολαζίνη ή η ιβαμπραδίνη, που φαίνεται να παρουσιάζουν κλινικό όφελος στη μείωση της στηθάγχης και προτείνονται από τις πρόσφατες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη σταθερή στηθάγχη (ESC Guidelines, 2013). Η εφαρμογή και εκτίμηση της ΗΔΝΜ σε σχέση με τη σύγχρονη αντιστηθαγχική αγωγή είναι ιδιαιτέρως σημαντική στην αποσαφήνιση της αποτελεσματικότητας της νευροδιέγερσης στην ανθεκτική στηθάγχη.

Στις ΤΚΔ που περιλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν διάφορα τελικά σημεία, όπως η διάρκεια άσκησης, η κατάσπαση του διαστήματος ST και ο χρόνος έως την πρόκληση στηθάγχης κατά τη διάρκεια άσκησης, η ποιότητα ζωής, η κατανάλωση νιτρωδών, ο αριθμός των στηθαγχικών επεισοδίων, η μεταβολή επιπέδου στηθάγχης στην ταξινόμηση κατά ΚΚΕ (Καναδική Καρδιολογική Εταιρεία) και το ισχαιμικό φορτίο. Ωστόσο, η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ΗΔΝΜ δεν έγινε σε όλες τις μελέτες σε συνάρτηση με τα ίδια τελικά σημεία. Εκτός του αριθμού των στηθαγχικών επεισοδίων και της κατανάλωσης νιτρωδών που εκτιμήθηκαν σχεδόν σε όλες τις ΤΚΔ, τα υπόλοιπα

τελικά σημεία μελετήθηκαν σε λιγότερες από τις μισές ΤΚΔ. Όσον αφορά την ποιότητα ζωής, η εκτίμησή της έγινε με διαφορετικά κάθε φορά ερωτηματολόγια, ενώ η μεταβολή επιπέδου στηθάγχης κατά ΚΚΕ και τα στηθαγχικά επεισόδια μπορεί να θεωρηθούν ως όχι απολύτως αντικειμενικά στοιχεία καθώς βασίζονται κυρίως στο ιατρικό ιστορικό. Επιπλέον, η δράση της ΗΔΝΜ στα διάφορα τελικά σημεία δεν ήταν ίδια σε όλες τις ΤΚΔ που μελετούσαν τα συγκεκριμένα σημεία. Διαφορετικά τελικά σημεία παρουσίαζαν βελτίωση σε κάθε μελέτη. Ωστόσο, σε μελέτες που θεωρούνται ως υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας σύμφωνα με το Jadad score (McNab et al 2006, Zipes et al 2012), η επίδραση της ΗΔΝΜ καταγράφηκε ήπια έως ουδέτερη.

Τέλος, όσον αφορά την ασφάλεια της ΗΔΝΜ, όλοι οι συγγραφείς στις ΤΚΔ συμφωνούν ότι η ΗΔΝΜ αποτελεί μία ασφαλή μέθοδο και οι επιπλοκές ήταν μικρές. Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνονται και από μελέτες παρατήρησης. Δεν περιγράφονται εν τω βάθει λοιμώξεις ενώ οι περισσότερες επιπλοκές ήταν ανεπιθύμητες μεταβολές στη διέγερση και μετακινήσεις των ηλεκτροδίων.

### Περιορισμοί

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αντιμετωπίζει έναν αριθμό περιορισμών. Η αναζήτηση των ΤΚΔ περιορίστηκε μόνο σε δημοσιεύσεις στην Αγγλική γλώσσα. Δεν έγινε αναζήτηση για μη δημοσιευμένες μελέτες. Ωστόσο είναι πιθανό κάποιες ΤΚΔ να μην έχουν δημοσιευθεί λόγω του αρνητικών ή των ουδέτερων αποτελεσμάτων τους. Ένα registry θα ήταν απαραίτητο ώστε να προταθεί και να ακολουθηθεί μία κοινή μεθοδολογία στις ΤΚΔ που θα μελετήσουν τη συγκεκριμένη μέθοδο, ώστε να υπάρχει ομοιογένεια.

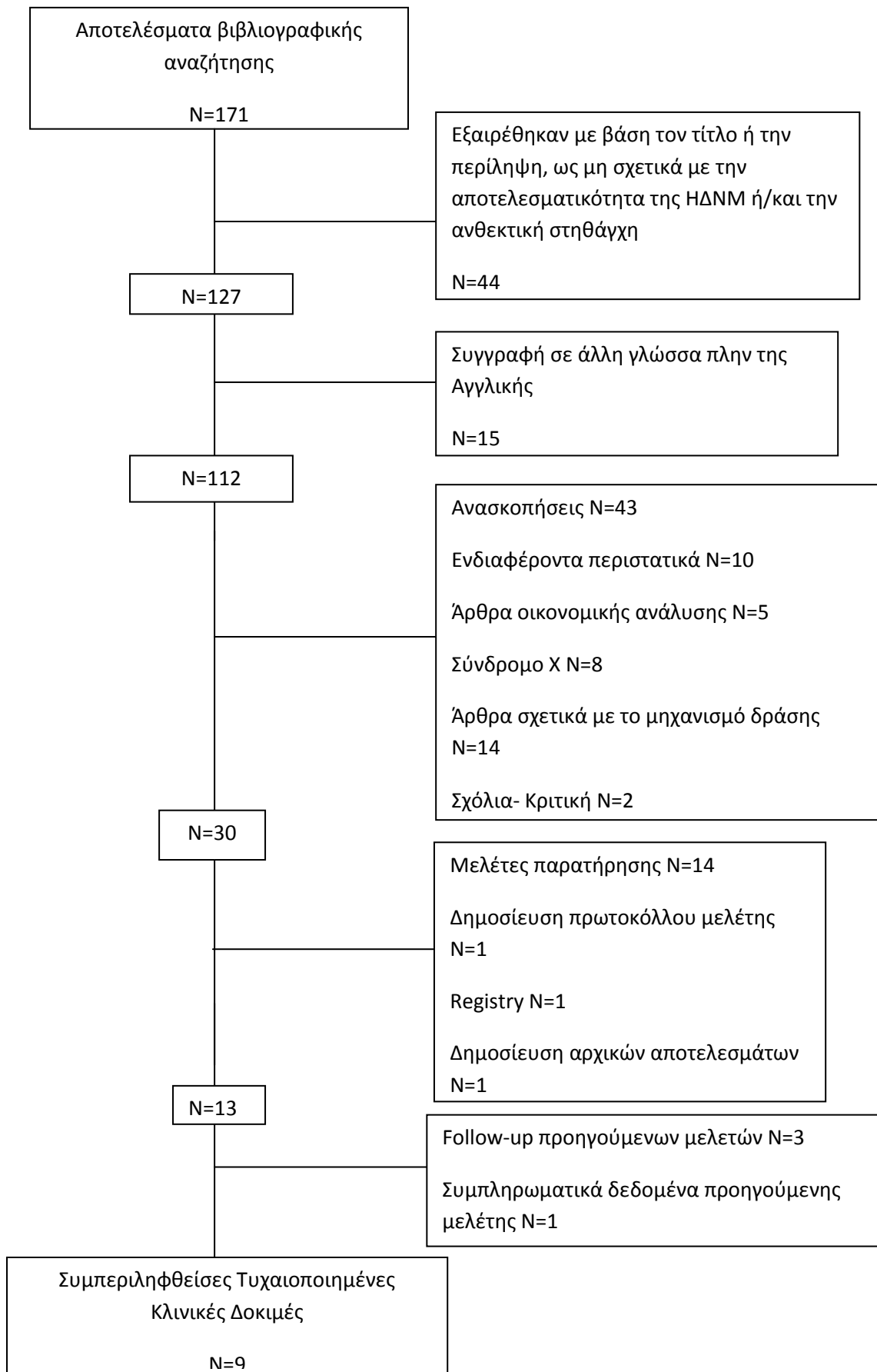
### **Συμπεράσματα**

Η ΗΔΝΜ είναι μία εναλλακτική μέθοδος για την αντιμετώπιση ασθενών με ανθεκτική στηθάγχη που δε χρησιμοποιείται ευρέως, παρά το γεγονός ότι προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας και την Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας και έξι επιπλέον οργανισμούς με κλάση ένδειξης IIb και επίπεδο απόδειξης B και C αντιστοίχως. Η επεμβατικότητα της μεθόδου και η σχετική πολυπλοκότητα κατά την εφαρμογή της ίσως περιορίζουν της ευρεία χρήση της στον πληθυσμό, ενώ εκλείπουν επίσης ακλόνητα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά της. Οι υπάρχουσες 9 ΤΚΔ που μελετούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεθόδου ήταν μικρές, ετερογενείς και τα συμπεράσματά τους δεν ήταν σύμφωνα. Μελλοντικές, μεγαλύτερες, πολυκεντρικές ΤΚΔ, με καλή μεθοδολογία και με μεγαλύτερο follow-up είναι απαραίτητες ώστε να αποσαφηνισθεί η αποτελεσματικότητα της ΗΔΝΜ στην αντιμετώπιση ασθενών, οι οποίοι θεραπεύονται ήδη με τη βέλτιστη σύγχρονη αντιστηθαγχική αγωγή.

### **Αναγνώριση**

Η ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας συγχρηματοδοτήθηκε μέσω του Έργου «Υποτροφίες ΙΚΥ» από πόρους του ΕΠ «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση», του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου (ΕΚΤ) του ΕΣΠΑ, 2007-2013.





Σχεδιάγραμμα 1. Περίληψη της διαδικασίας εξαίρεσης και τελικής επιλογής των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Πίνακας 1. Περίληψη των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση

Μελέτη/Συγγραφείς/ Έτος Δημοσίευσης Περιοδικό Χώρα προέλευσης  Σχεδιασμός μελέτης	Κριτήρια εισόδου	Αριθμός ασθενών/ Μέσος όρος ηλικίας/ Άνδρες %	Παρέμβαση Αριθμός ασθενών	Συγκρινόμενη παράμετρος Αριθμός ασθενών	Follow up	Κύρια τελικά σημεία	Δευτερεύοντα τελικά σημεία	Επιπλοκές	Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάματα
<b>Μελέτες που συγκρίνουν ΗΔΝΜ on vs off (ή μη εμφύτευση) ή υψηλής vs χαμηλής διέγερσης</b>									
STARTSTIM/ Zipes et al 2012 Neuro- modulation ΗΠΑ  Πολυκεντρική Single Blind ΤΚΔ	ΣΝ- ασθενής ακατάλληλος για επαναγγείωση. Σταθερή στηθάγχη για 2 μήνες- CCS στηθάγχη επιπέδου III ή IV- ανθεκτική παρά τη ΒΦΑ. Ενδείξεις αναστρέψιμης μυοκαρδιακής ισχαιμίας.	N=68 61 ετών 58.8 %	Υψηλή διέγερση N=32	Χαμηλή διέγερση N=36	6 μήνες	Καθημερινά στηθαγγικά επεισόδια  (Αρχικώς: ολική διάρκεια άσκησης)	Ασφάλεια της μεθόδου. Αποτελεσματικότητα της μεθόδου: διάρκεια άσκησης, χρόνος εως την πρόκληση στηθάγχης κατά την άσκηση, αλλαγή ταξινόμησης κατά CCS και ΝΥΗΑ,ελάττωση στηθαγγικού άλγους, ποιότητα ζωής, κατανάλωση νιτρωδών.	65 σχετιζόμενα με την ΗΔΝΜ: 8 μετακινήσεις ηλεκτροδίων, 4 περιοχικοί πόνοι, 34 ανεπιθύμητες μεταβολές στη διέγερση, 9 περιπτώσεις απώλειας της ανακούφισης από τη στηθάγχη, 5 λοιμώξεις 4 περιοχικοί πόνοι κατά τη διαδικασία εμφύτευσης	4 θάνατοι 7 μη θανατηφόρα έμφρακτα μυοκαρδίου 3 επαναγγειώσεις
SCS-ITA trial/ Lanza et al 2011 Pain Ιταλία  Πολυκεντρική Single-blind 3- arm ΤΚΔ	ΣΝ- ασθενής ακατάλληλος ή αρνούμενος CABG/PCI. Σταθερή στηθάγχη για 2 μήνες- ανθεκτική στηθάγχη παρά τη ΒΦΜ. Ενδείξεις αναστρέψιμης μυοκαρδιακής ισχαιμίας.	N=25 68 ετών 76%	Παραισθητικ ή ΗΔΝΜ N=10	Υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ N=7 Εικονική ΗΔΝΜ N=8	3 μήνες	Αριθμός στηθαγγικών επεισοδίων	Κατανάλωση νιτρωδών, αλλαγή επιπέδου στηθάγχης, ποιότητα ζωής, νοσηλείες και επισκέψεις στα επείγοντα για στηθαγγικά επεισόδια.	0	1 θάνατος- θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου (2 μήνες μετά την εμφύτευση, μη σχετιζόμενος με την ΗΔΝΜ)

Eddicks et al 2007 Heart Γερμανία  Μονοκεντρική Cross over ΤΚΔ	ΣΝ- ασθενής ακατάλληλος για επαναγγείωση. Σταθερή στηθάγχη για >3 μήνες- ανθεκτική στηθάγχη παρά τη ΒΦΜ. Επίπεδο στηθάγχης III-IV κατά CCS. Ενδείξεις αναστρέψιμης μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ασθενείς που ανταποκρίνονται σε ΗΔΝΜ.	N=12 65 ετών 66.7%	ΗΔΝΜ 3x2 h/ημέρα, σε «δόση» κλασσική vs 24h/ημέρα, σε «δόση» κλασσική vs 3x2 h/ημέρα, σε δόση κάτω του ουδού παραισθησία ς	ΗΔΝΜ 24h/ημέρα με 0.1V	4 εβδομάδ ες	Συνολική διανυόμενη απόσταση	Χρόνος εως την πρόκληση στηθάγχης κατά την άσκηση, αριθμός στηθαγγικών επεισοδίων, κατανάλωση νιτρωδών, επίπεδο στηθάγχης κατά CCS, ποιότητα ζωής, πρόωρη διακοπή λόγω μη ανεκτών συμπτωμάτων.	Δ.Α.	Δ.Α.
Di Pede et al 2001 Ital Heart J Ιταλία  Μονοκεντρική Cross over ΤΚΔ	ΣΝ- σοβαρή ανθεκτική στηθάγχη- CCS επιπέδου III-IV. Ενδείξεις αναστρέψιμης ισχαιμίας.	N=15 76 ετών 60%	ΗΔΝΜ "on" N=15	ΗΔΝΜ "off" N=15	48 ώρες	Αριθμός και διάρκεια ισχαιμικών επεισοδίων. Ισχαιμικό φορτίο.	Αριθμός στηθαγγικών επεισοδίων, καρδιακή συχνότητα κατά την έναρξη των ισχαιμικών επεισοδίων και κατά τη μέγιστη κατάσπαση διαστήματος ST, διάρκεια και βαθμός κατάσπασης διαστήματος ST, ισχαιμικό φορτίο.	Δ.Α.	Δ.Α.
Jessurun et al 1999 PACE Ολλανδία  Μονοκεντρική ΤΚΔ	ΣΝ- ασθενής ακατάλληλος για επαναγγείωση. Σοβαρή ανθεκτική στηθάγχη- ΝΥΗΑ επιπέδου III-IV. Ενδείξεις αναστρέψιμης ισχαιμίας.	N=24 59 ετών 67%	ΗΔΝΜ "on" N=12	ΗΔΝΜ "off" N=12	4 εβδομάδ ες	Υποτροπή στηθάγχης	Ισχαιμικό φορτίο και αριθμός ισχαιμικών επεισοδίων, κατανάλωση νιτρωδών, ικανότητα άσκησης.	Δ.Α.	0
Hautvast et al 1998 American Heart Journal Ολλανδία  Μονοκεντρική	ΣΝ- ασθενής ακατάλληλος για επαναγγείωση. Στηθάγχη ΝΥΗΑ επιπέδου III-IV- ανθεκτική παρά τη	N=25 62.5 ετών 56%	ΗΔΝΜ "on" N=13	ΗΔΝΜ "off" N=12	6 εβδομάδ ες	Ικανότητα άσκησης και χρόνος εως την πρόκληση στηθάγχης κατά τη δοκιμασία	Αριθμός στηθαγγικών επεισοδίων, κατανάλωση νιτρωδών, ποιότητα ζωής, score πόνου, ισχαιμία κατά τη δοκιμασία κόπωσης και	0	Δ.Α.

TKΔ	ΒΦΑ. Ενδείξεις αναστρέψιμης ισχαιμίας.					άσκησης	σε 48 ωρη καταγραφή holter.		
De Jongste et al 1994 J Am Coll Cardiol Ολλανδία  Μονοκεντρική Parallel TKΔ	ΣΝ- ασθενής ακατάλληλος για επαναγγείωση. Στηθάγχη NYHA επιπέδου III-IV- ανθεκτική παρά τη ΒΦΜ. Ενδείξεις αναστρέψιμης ισχαιμίας.	N=17 62.5 ετών 88.2%	ΗΔΝΜ N=8	Χωρίς εμφύτευση ΗΔΝΜ N=9	8 εβδομάδες- 1 έτος	Διάρκεια άσκησης, ποιότητα ζωής.		2 μετακινήσεις ηλεκτροδίων	1 θάνατος επί επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας

**Μελέτες που συγκρίνουν ΗΔΝΜ vs άλλων παρεμβάσεων (ΑΣΠ ή ΔΕΛ)**

ESBY study/ Mannheim et al 1998 Circulation  Andrell et al 2003 Cardiology  Ekre et al 2002 European Heart Journal  Σουηδία  Μονοκεντρική TKΔ	ΣΝ- ασθενής ακατάλληλος για αγγειοπλαστική. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη δυνατή αλλά χωρίς αναμενόμενο όφελος (αυξημένος περιεγχειρητικός κίνδυνος). Σοβαρή στηθάγχη.	N=104 70.5 ετών 79.8%	ΗΔΝΜ N=51	ΑΣΠ N=53	6 μήνες, 2 έτη, 5 έτη	Ποιότητα ζωής, θνητότητα και νοσηρότητα, κόστος- αποτελεσματικότητα, συχνότητα στηθαγικών επεισοδίων, κατανάλωση νιτροδών, υποκειμενική ανακούφιση από τα συμπτώματα, ικανότητα άσκησης.	Θνητότητα και νοσηρότητα. Επιπλοκές.	Ομάδα ΗΔΝΜ: 1 λοίμωξη. 3 μετακινήσεις ηλεκτροδίων	Θάνατοι: ΗΔΝΜ 13 vs ΑΣΠ: 16 (66% ήταν καρδιακής αιτιολογίας- χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων)
---	--	-----------------------------	--------------	-------------	-----------------------	--	--------------------------------------	---	---

SPiRiT trial/ McNab et al 2006 European Heart Journal	ΣΝ- ασθενής ακατάλληλος για επαναγγείωση. Στηθάγχη που περιορίζει τον ασθενή- ανθεκτική παρά τη ΒΦΜ. Ενδείξεις αναστρέψιμης ισχαιμίας.	N=68 63.5 ετών 88%	ΗΔΝΜ N=34	ΔΕΛ N=34	12 και 24 μήνες	Διάρκεια άσκησης	Επίπεδο στηθάγχης κατά CCS , Χρόνος εως την εμφάνιση στηθάγχης κατά την άσκηση, θνητότητα/ νοσηρότητα, ασφάλεια της κάθε μεθόδου, ποιότητα ζωής, οικονομική ανάλυση.	ΗΔΝΜ: 12 ανεπιθύμητες αλλαγές στη διέγερση, 5 περιοχικοί πόνοι, 3 μετακίνηση νευροδιεγέρτη, 2 μετακινήσεις ηλεκτροδίων ΔΕΛ: 2 λοιμώξεις, 2 ανεπιθύμητες αλλαγές στη διέγερση, 1 αλλαγή προς ΗΔΝΜ, 3 αγγειακές επιπλοκές	Θάνατοι: ΗΔΝΜ 5 vs ΔΕΛ 3 Ασταθής στηθάγχη 23 vs 28 Εμφράγματα: 5 vs 2 Επιδεινωθείσα στηθάγχη: 8 vs 11
Dyer et al 2008 Trials									
Ηνωμένο Βασίλειο									
Μονοκεντρική ΤΚΔ									

Συντομογραφίες: ΤΚΔ, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. ΣΝ, στεφανιαία νόσος. ΒΦΑ, βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. CCS, Canadian Cardiovascular Class. Δ.Α., δεν αναφέρεται. ΗΔΝΜ, ηλεκτρική διέγερση νωτιαίου μυελού. ΝΥΗΑ, New York Heart Association. ΑΣΠ, αορτοστεφανιαία παράκαμψη. ΔΕΛ, διαδερμική μυοκαρδιακή επαναγγείωση με laser.

Table 2. Τροποποιημένο Jadad score για τη μεθοδολογική εκτίμηση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

Μελέτη	Κατάλληλη μέθοδος τυχαιοποίησης	Απόκρυψη τυχαιοποίησης	Blinding	Απώλειες κατά το follow-up	Μέθοδος ανάλυσης δεδομένων	JADAD SCORE
STARTSTIM Zipes et al, 2012	Τυχαιοποίηση 1:1	Όχι	Single blind	4%	Intention to treat και non-intention to treat συμπληρωματική ανάλυση	4
SCS-ITA trial Lanza et al, 2011	Όχι	Όχι	Single blind	0%	Intention to treat	3
Eddicks et al, 2007	Όχι	Όχι	Single blind	0%	Δ.Α.	2
SPIRiT trial McNab et al, 2006	Ηλεκτρονική λίστα (Computed generated list)	Ναι	Όχι	9% (12 μήνες) 16% (24 μήνες)	Intention to treat	4
DiPede et al, 2001	Όχι	Όχι	Blinded εκτίμηση του ΗΚΓ	0%	Δ.Α.	2
ESBY study Mannheimer et al, 1998	Όχι	Όχι	Όχι	7% (6 μήνες)	Intention to treat	2
Jessurun et al, 1999	Όχι	Όχι	Όχι	0%	Δ.Α.	1
Hautvast et al, 1998	Όχι	Όχι	Όχι	0%	Δ.Α.	1
De Jongste et al, 1994	Όχι	Ανεξάρτητη τηλεφωνική υπηρεσία	Όχι	6%	Δ.Α.	2

Συνομογραφίες: Δ.Α., δεν αναφέρεται.

Table 3. Αποτελέσματα Τυχαιοποιημένων Κλινικών Μελετών

Μελέτη	Ικανότητα άσκησης	Μείωση της κατάπτωσης του διαστήματος ST	Χρόνος έως την πρόκληση στηθάγχης	Καρδιακό έργο	Ισοχαιμικό φορτίο	Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής	Στηθαγγικά ενοχλήματα			Θάνατοι
							Κατανάλωση νιτρικών	Επίπεδο κατά CCS	Στηθαγγικά επεισόδια	
<b>Μελέτες που συγκρίνουν ΗΔΝΜ on vs off (ή μη εμφύτευση) ή υψηλής vs χαμηλής διέγερσης</b>										
Zipes 2012 ΗΔΝΜ υψηλή διέγερση vs χαμηλή διέγερση	=	Δ.Α.	=	Δ.Α.	Δ.Α.	=	=	=	=	=
Lanza 2011: 1 or (3 μήνες follow-up) Παραισθητική ΗΔΝΜ vs εικονική λειτουργία και Παραισθητική ΗΝΜ vs υπο-παραισθητική** και υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ vs εικονικής λειτουργίας*	(=**)	(=**)	(=**)	Δ.Α.	Δ.Α.	↑ =* =** (=**)	↓ =* ↓** (=**)	↓ =* =** (=**)	↓ =* =** (↓**)	Δ.Α.
Eddicks 2007 Παραισθητική ΗΔΝΜ vs εικονικής και υπο-παραισθητική ΗΔΝΜ vs εικονικής	↑	Δ.Α.	=	Δ.Α.	Δ.Α.	↑	↓	↓	↓	Δ.Α.
<p>Η μελέτη αυτή εισήγαγε την έννοια της ΗΔΝΜ υπό του ουδού παραισθησίας. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης της υπό-παραισθητικής ΗΔΝΜ με την εικονική λειτουργία (sham operation) ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα που φαίνονται ανωτέρω (μεταξύ της παραισθητικής ΗΔΝΜ με την εικονική λειτουργία-sham operation)</p>										
Di Pede 2001 ΗΔΝΜ on vs off	Δ.Α.	Δ.Α.	Δ.Α.	Δ.Α.	=	Δ.Α.	=	Δ.Α.	↓	Δ.Α.
Jessurun 1999 ΗΔΝΜ on vs off	Δ.Α.	Δ.Α.	Δ.Α.	Δ.Α.	=	Δ.Α.	=	Δ.Α.	=	Δ.Α.

Hautvast 1998 HΔNM on vs off	↑	↓	↑	Δ.Α.	↓	=	=	Δ.Α.	↓	Δ.Α.
De Jongste 1994 HΔNM εμφυτευμένο διεγέρτη vs μη εμφυτευμένο	↑	↓	↑	=	?	↑	↓	Δ.Α.	↓	Δ.Α.
<b>Μελέτες που συγκρίνουν HΔNM vs άλλων παρεμβάσεων (ΑΣΠ ή ΔΕΛ)</b>										
ESBY (HΔNM vs ΑΣΠ) 1998 - 6 μήνες f-up 2003 - 2 έτη f-up 2002 - 5 έτη f-up	↓ (6 μήνες)	↓ (6 μήνες)	Δ.Α.	↓ (6 μήνες )	Δ.Α.	= (6 μήνες)  = (5 έτη)	= (6 μήνες)  = (5 έτη)	Δ.Α.	= (6 μήνες)	↓ (6 μήνες)  = (2 έτη) = (5 έτη)
SPiRiT (HΔNM vs ΔΕΛ) 2006 - 3 μήνες f-up 2006 - 1 έτος f-up 2008 - 2 έτη f-up	= (3 μήνες)  = (1 έτος) = (2 έτη)	Δ.Α.	↑ (3 μήνες)  = (1 έτος) = (2 έτη)	Δ.Α.	Δ.Α.	= (3 μήνες)  = (1 έτος) = (2 έτη)	= (2 έτη)	↑ (3 μήνες)  = (1 έτος) = (2 έτη)	Δ.Α.	Δ.Α.

↑: αύξηση στατιστικώς σημαντική, ↓: μείωση, στατιστικώς σημαντική, =: χωρίς στατιστικώς σημαντική μεταβολή, ?: απουσία αποτελεσμάτων λόγω έλλειψης στατιστικών στοιχείων

Συντομογραφίες: HΔNM, ηλεκτρική διέγερση νωτιαίου μυελού. Δ.Α., δεν αναφέρεται. CCS class, Canadian Cardiovascular Society ταξινόμηση της στηθάγχης. ΑΣΠ, αορτοστεφανιαία παράκαμψη. ΔΕΛ, διαδερμική μυοκαρδιακή επαναγγείωση με laser.

\*: ομάδα ασθενών με HΔNM υπό του ουδού παραισθησίας vs εικονική λειτουργία

\*\* : παραισθητική HΔNM vs ομάδα ασθενών με HΔNM υπό του ουδού παραισθησίας



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Andrell P, Ekre O, Eliasson T, Blomstrand C, Borjesson M, Nilsson M, Mannheimer C. Cost-Effectiveness of Spinal Cord Stimulation versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Severe Angina Pectoris Long-Term Results from the SBY Study. *Cardiology* 2003; 99:20-24
- Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUAT-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and angina episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1833
- Attanasio S, Schaer G. Therapeutic angiogenesis for the management of refractory angina: current concepts. *Cardiovasc Ther.* 2011; 29:1-11
- Borjesson M, Andrell P, Lundberg D, Mannheimer C. Spinal Cord Stimulation in severe angina pectoris- A systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain. *Pain* 2008; 140:501-508
- Braith RW, Conti CR, Nichols WW, et al. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: a randomized sham-controlled study. *Circulation* 2010; 122:1612
- Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307:1618.
- Buchser E., Durrer A., Albrecht E. Spinal Cord Stimulation for the Management of Refractory Angina Pectoris. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006; 31:36-42

- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87:840-4
- Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006; 113:2462.
- Crea F, Gaspardone A, Kaski JC, et al. Relation between stimulation site of cardiac afferent nerves by adenosine and distribution of cardiac pain: results of a study in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1948
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Spinal cord stimulation in severe angina pectoris: a systematic review based on the Swedish Council on Technology assessment in health care report on long-standing pain. Available from:  
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=12009105290#.U9TNKECijr4> [27 July 2014]
- Day S. Blinding in clinical and other trials. *BMJ* 2000;321 :504
- De Jongste M, Hautvast R, Hillege H. Efficacy of Spinal Cord Stimulation as Adjuvant Therapy for Intractable Angina Pectoris: A Prospective, Randomized Clinical Study. *JACC* 1994; 23:1592-7
- De Vries J, Foreman R, DeJongste M. The anti-ischemic effects of electrical neurostimulation in the heart. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2007; 74:S42-S47
- Deer T.R., Masone R. J.. Atlas of Implantable Therapies for Pain Management. Spinal cord stimulation: indications and selection. West Virginia, USA. Springer Science and Business Media 2011.
- Di Pede F, Zuin G, Giada F, Pinato G, Turiano G, Bevilacqua M, Cazzin R, Raviele A. Long-term effects of spinal cord stimulation on

myocardial ischemia and heart rate variability: results of a 48-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Ital Heart J* 2001; 2: 690-695.

- Dyer M, Goldsmith KA, Khan SN, Sharples LD, Freeman C, Hardy I, Buxton MJ, Schofield PM. Clinical and cost-effectiveness analysis of an open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation (SCS) versus percutaneous myocardial laser revascularization (PMR) in patients with refractory angina pectoris: The SPiRiT trial. *Trials* 2008; 9:40
- Eddicks S, Maier-Hauff K, Schenk M, Muller A, Baumann G, Theres H. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: the first placebo-controlled randomized study. *Heart* 2007; 93:585-590
- Egginton S, Hudlicka O. Selective long-term electrical stimulation of fast glycolytic fibres increases capillary supply but not oxidative enzyme activity in rat skeletal muscles. *Exp Physiol* 2000; 85:567-573
- Ekre O, Eliasson T, Norrsell H, Wahrborg P, Mannheimer C. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *European Heart Journal* 2002; 23:1938-1945\
- Eldabe S, Raphael J, Thomson S, Manca A, DeBelder M, Aggarwal, Banks M, Brookes M, Merotra S, Adeniba R, Davies E, Taylor R. The effectiveness and cost-effectiveness of spinal cord stimulation for refractory angina (RASCAL study): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14:57

- ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Task force members. 2013 Eur Heart J 2013; 34:2949-3003
- European Medicines Agency, recommendation for restricting use of trimetazidine-containing medicines, 2012. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/06/news\\_detail\\_001541.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001541.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1). [3 June 2014]
- Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. Circulation 2002; 106:221
- Fihn SD et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2012; 126:354-471
- Foreman RD, Qin C. Neuromodulation of cardiac pain and cerebral vasculature: neural mechanisms. Cleve Clin J Med 2009; 76 (suppl 2): S75-9.
- Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. Annu Rev Physiol 1999; 61:143

- Fu LW, Guo ZL, Longhurst JC. Undiscovered role of endogenous thromboxane A2 in activation of cardiac sympathetic afferents during ischaemia. *J Physiol* 2008; 586: 3287
- Fu LW, Longhurst JC. Activated platelets contribute to stimulation of cardiac afferents during ischaemia in cats: role of 5-HT(3) receptors. *J Physiol* 2002; 544:897.
- Fu LW, Lonhurst JC. Interactions between histamine and bradykinin in stimulation of ischaemically sensitive cardiac afferents in felines. *J Physiol* 2005; 565:1007
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326.
- Gramling-Bubb PM, Zille MR, Reeves ST. Preliminary report on high thoracic epidural analgesia: relationship between its therapeutic effects and myocardial blood flow as assessed by stress thallium distribution. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*2000; 14:657-661
- Hautvast R, DeJonste M, Staal M, Gilst W, Lie K. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: A randomized, controlled efficacy study. *American Heart Journal* 1998; 136:1114-20
- Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, et al. Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1021
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaqhan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12
- Jessurun G, DeJongste M, Hautvast R, Tio R, Brouwer J, Lelieveld S, Crijns H. Clinical Follow-up after cessation of chronic electrical

neuromodulation in patients with severe coronary artery disease: A Prospective Randomized Controlled Study on Putative Involvement of Sympathetic Activity. *PACE* 1999; 22:1432-1439.

- Jessurun GA, Tio RA, De Jongste MJ, et al. Coronary blood flow dynamics during transcutaneous electrical nerve stimulation for stable angina pectoris associated with severe narrowing of one major coronary artery. *Am J Cardiol* 1998; 82:921-926
- Kawachi I, Sparrow D, Spiro A 3rd, et al. A prospective study of anger and coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1996; 94:2090.
- Kingma JG Jr, Armour JA, Rouleau JR. Chemical modulation of in situ intrinsic cardiac neurons influences myocardial blood flow in the anaesthetised dog. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1403-1406
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7:430–436
- Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, et al. Does blood flow through holmium:YAG transmymocardial laser channels? *Ann Thorac Surg* 1996; 61:861
- Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, et al. Physiology, histology, and 2-week morphology of acute transmymocardial channels made with a CO<sub>2</sub> laser. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1275
- Kumar K, Hunter G, Demeria D: Benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 2006; 58:481-496

- Lanza G, Barone L, Monaco A. Effect of Spinal Cord Stimulation in Patients With Refractory Angina: Evidence From Observational Studies. *Neuromodulation* 2012; 15:542-549
- Lanza G, Grimaldi R, Greco S, Ghio S, Sarullo F, Zuin G, De Luca A, Allergi M, Di Pede F, Castagno D, Turco A, Sapio M, Pinato G, Cioni B, Trevi G, Crea F. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: A multicenter randomized single-blind study (the SCS-ITA trial). *PAIN* 2011; 152:45-52
- Lanza G. ESC Congress Reports 2011. The challenge of refractory angina. Available at: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Pages/167-Lanza.aspx#.U2TE5aL5H9k> [7 June 2014]
- Li N, Yang YJ, Zhang Q, Jin C, Wang H, Qian HY. Stem cell therapy is a promising tool for refractory angina: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol.* 2013; 8:908-14
- Longhurst JC, Tien-A-Looi SC, Fu LW. Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940:74
- Mannheimer C, Augustinsson LE, Carlsson CA, Manhem K, Wilhelmsson C. Epidural spinal electrical stimulation in severe angina pectoris. *Br Heart J.* 1988; 59:56-61
- Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 1985; 71: 308-16
- Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson L, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, Norrsell H, Hjalmarsson A. Electrical

Stimulation Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris: The ESBY Study. *Circulation* 1998; 97:1157-1163

- Mannheimer C, Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Luscher T, Pasic M, Thelle D. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of refractory Angina. *Eur Heart J* 2002; 23:355-70
- Marber M, Walker D, Yellon D. Spinal cord stimulation or ischaemic preconditioning? *Br Med J* 1993; 307:737
- Markus GM, Cohen J, Varosy PD, Vessey J, Rose E, Massie BM, Chatterjee K, Waters D. The utility of gestures in patients with chest discomfort. *Am J Med* 2007; 120:83-89
- Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2001; 22:1451-8
- Mazars G, Roge R, Mazars Y. Resultans de la stimulation du faisceau spino-thalamique et leur incidence sur la physiopathologie de la douleur. *Rev Neurol (Paris)* 1960; 103:136-138
- McNab D, Khan S, Sharples L, Ryan J, Freeman C, Caine N, Tait S, Hardy I, Schofield P. An open label, single-centre, randomized trial of spinal cord stimulation vs. percutaneous myocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris: the SPiRiT trial. *European Heart Journal* 2006; 27:1048-1053
- Melikian N, De Bruyne B, Fearon WF, MacCarthyThe Pathophysiology and Clinical Course of the Normal Coronary Angina Syndrome



(Cardiac Syndrome X). Progress in Cardiovascular Disease 2008; 50:294-310

- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. Science 1965; 150:971-9
- Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. Circulation 2002; 106:1237-42
- Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. Circulation 2000; 102:3039.
- Nessa A, Latif SA, Siddiqui NI, Hussain MA, Bhuiyan MR, Hossain MA, Akther A, Rahman M. Angiogenesis- a novel therapeutic approach for ischemic heart disease. Mymensingh Med J 2009; 18:264-272
- Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomized placebo-controlled crossover trial. Lancet 2010; 375:2161
- Norrsell H, Pilhall M, Eliasson T, Mannheimer. Effects of Spinal Cord Stimulation and Coronary Artery Bypass Grafting on Myocardial Ischemia and Heart Rate Variability: Further Results from the ESBY Study. Cardiology 2000; 94:12-18
- Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, et al. Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. Nat Med 2004; 10: 494-501

- Olausson K, Magnusdottir H, Lurje L, Wennerblom B, Emanuelsson H, Ricksten SE. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris. *Circulation* 1997; 96:2178-82
- Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Maqee DJ. Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review. *Phys Ther* 2008; 88:156-175
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274:620.
- Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, et al. Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999; 100:II134
- Rosen S. From Heart to Brain: The Genesis and Processing of Cardiac Pain. *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28:S7-S19
- Rowethy W, Yamamoto N, Burkhoff D. An examination of potential mechanisms underlying transmyocardial laser revascularization induced increases in myocardial blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11:24
- Schmid J, Capoferri M, Wahl A, Eshtehardi P, Hess O. Cardiac Shock Wave Therapy for Chronic Refractory Angina Pectoris. A Prospective Placebo-Controlled Randomized Trial. *Cardiovascular Therapeutics* 2013; 31:e1-e6
- Schofield PM, McNab D, National Institute for Health and Clinical. NICE evaluation of transmyocardial laser revascularisation and

percutaneous laser revascularisation for refractory angina. *Heart* 2010; 96:31

- Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB, Electrical inhibition of pain by stimulation of dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth.Analg.* 1967; 46:489-491
- Shimoji K, Higashi H, Kano T, Asai S, Morioka T. Electrical management of intractable pain. *Masui (The Japanese journal of anesthesiology)* 1971; 20:444–447.
- Silverman E Mark. William Heberden and Some Account of a Disorder of the Breast. *Clin.Cardiol* 1987; 10:211-213
- Simons M, Ware JA. Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2:863
- Simpson B. Electrical stimulation and the relief of pain. *Pain Res Clin Manage* 2003; 15: 131-42
- Stolen Craig, Yui-Ming Lam, Chung-Wah Siu, Chu-Pak Lau, J. Anthony Parker, Thomas H. Hauser, Hung-Fat Tse. Pacing to reduce Refractory Angina in Patients with Severe Coronary Artery Disease: A Crossover Pilot Trial. *J of Cardiovasc Transl Res* 2012; 5:84-9
- Stritesky M, Dobias M, Demes R, Semrad M, Poliachova E, Cermak T, Charvat J, Malek I. Endoscopic thoracic sympathectomy-its effect on the treatment of refractory angina pectoris. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5:464-468
- Taylor R, DeVries J, Buchser E, DeJongste M. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2009; 9:13

- Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270:1589.
- Thadani U. Nitrate tolerance, rebound, and their clinical relevance in stable angina pectoris, unstable angina, and heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1997; 10:735–742
- Zhang S, Wang D, Estrov Z et al. Both cell fusion and transdifferentiation account for the transformation of human peripheral blood CD34-positive cells into cardiomyocytes in vivo. *Circulation* 2004; 110:3803-3807
- Zipes D, Svorkdal N, Berman D, Boortz-Marx R, Henry T, Lerman A, Ross E, Turner M, Irwin C. Spinal Cord Stimulation Therapy for Patients With Refractory Angina Who Are Not Candidates for Revascularization. *Neuromodulation* 2012; 15:550-559
- Κρεμαστινός Δ, Επίτομη Κλινική Καρδιολογία, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2005.
- Παπαδόπουλος Γ, Επεμβατική Αλγολογία, Ιωάννινα, Εκδόσεις Εφύρα, 2009