

# Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok

Piąta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Innych Towarzystw Naukowych ds. Zapobiegania Chorobom Serca i Naczyń w Praktyce Klinicznej (*Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*) utworzona przez przedstawicieli dziewięciu towarzystw oraz zaproszonych ekspertów

Opracowane z szczególnym udziałem Europejskiego Stowarzyszenia Prewencji i Rehabilitacji Sercowo-Naczyniowej (*EACPR, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*)<sup>†</sup>

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Joep Perk, przewodniczący (Szwecja)\*, Guy De Backer<sup>1</sup> (Belgia), Helmut Gohlke<sup>1</sup> (Niemcy), Ian Graham<sup>1</sup> (Irlandia), Željko Reiner<sup>2</sup> (Chorwacja), Monique Verschuren<sup>1</sup> (Holandia), Christian Albus<sup>3</sup> (Niemcy), Pascale Benlian<sup>1</sup> (Francja), Gudrun Boysen<sup>4</sup> (Dania), Renata Cifkova<sup>5</sup> (Republika Czeska), Christi Deaton<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Shah Ebrahim<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Miles Fisher<sup>6</sup> (Wielka Brytania), Giuseppe Germano<sup>1</sup> (Włochy), Richard Hobbs<sup>1, 7</sup> (Wielka Brytania), Arno Hoes<sup>7</sup> (Holandia), Sehnaz Karadeniz<sup>8</sup> (Turcja), Alessandro Mezzani<sup>1</sup> (Włochy), Eva Prescott<sup>1</sup> (Dania), Lars Ryden<sup>1</sup> (Szwecja), Martin Scherer<sup>7</sup> (Niemcy), Mikko Syväne<sup>9</sup> (Finlandia), Wilma J.M. Scholte Op Reimer<sup>1</sup> (Holandia), Christiaan Vrints<sup>1</sup> (Belgia), David Wood<sup>1</sup> (Wielka Brytania), Jose Luis Zamorano<sup>1</sup> (Hiszpania), Faiez Zannad<sup>1</sup> (Francja)

Inni eksperci, którzy przyczynili się do powstania części wytycznych: Marie Therese Cooney (Irlandia)

Komitet Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. Zaleceń dotyczących Praktyki Klinicznej (ESC CPG, *European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*): Jeroen Bax, przewodniczący (Holandia), Helmut Baumgartner (Niemcy), Claudio Ceconi (Włochy), Veronica Dean (Francja), Christi Deaton (Wielka Brytania), Robert Fagard (Belgia), Christian Funck-Brentano (Francja), David Hasdai (Izrael), Arno Hoes (Holandia), Paulus Kirchhof (Niemcy), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgia), Theresa McDonagh (Wielka Bryta-

## \*Adres do korespondencji:

Joep Perk, School of Health and Caring Sciences, Linnaeus University, Stagneliusgatan 14, SE-391 82 Kalmar, Sweden; tel: +46 70 3445096; faks: +46 491 782 643; e-mail: joep.perk@lnu.se

<sup>†</sup>Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w tworzeniu niniejszego dokumentu:

Stowarzyszenia: EAE (*European Association of Echocardiography*), EAPCI (*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*), EHRA (*European Heart Rhythm Association*), HFA (*Heart Failure Association*)

Grupy Robocze: *Acute Cardiac Care, e-Cardiology, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart*

Rady: *Basic Cardiovascular Science, Cardiology Practice, Cardiovascular Imaging, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Cardiovascular Primary Care*

Niniejsze wytyczne ESC opublikowano wyłącznie do użytku prywatnego w celach edukacyjnych. Nie zezwala się na ich wykorzystanie komercyjne.

Żadna z części wytycznych ESC nie może być przetłumaczona ani kopiowana w żadnej postaci bez pisemnej zgody ESC. Pozwolenie można uzyskać po przesłaniu pisemnej prośby do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, który w imieniu ESC udziela takiego zezwolenia.

**Oświadczenie:** Wytyczne ESC reprezentują punkt widzenia Towarzystwa i powstały po dokładnej ocenie wyników badań dostępnych w czasie tworzenia dokumentu. Lekarzy zachęca się do pełnego korzystania z niniejszych zaleceń w swojej praktyce klinicznej. Jednak stosowanie się do wytycznych nie zwalnia lekarza z osobistej odpowiedzialności za podejmowanie właściwych decyzji dotyczących konkretnego pacjenta, po konsultacji z chorym i, kiedy jest to konieczne, z opiekunem pacjenta. Lekarze są również zobowiązani do weryfikowania na bieżąco zasad farmakoterapii oraz stosowania innych metod diagnostycznych.

© *The European Society of Cardiology* 2012. Wszelkie prawa zastrzeżone. Prośby pozwolenia na publikację i rozpowszechnianie prosimy kierować na adres: journals.permissions@oxfordjournals.org

Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik

nia), Cyril Moulin (Francja), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Željko Reiner (Chorwacja), Udo Sechtem (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Michał Tendera (Polska), Adam Torbicki (Polska), Alec Vahanian (Francja), Stephan Windecker (Szwajcaria)

Recenzenci: Christian Funck-Brentano, koordynator z ramienia ESC CPG (Francja), Per Anton Sirnes, koordynator z ramienia ESC CPG (Norwegia), Victor Aboyans (Francja), Eduardo Alegria Ezquerro (Hiszpania), Colin Baigent (Wielka Brytania), Carlos Brotons (Hiszpania), Gunilla Burell (Szwecja), Antonio Ceriello (Hiszpania), Johan De Sutter (Belgia), Jaap Deckers (Holandia), Stefano Del Prato (Włochy), Hans-Christoph Diener (Niemcy), Donna Fitzsimons (Wielka Brytania), Zlatko Fras (Słowenia), Rainer Hambrecht (Niemcy), Piotr Jankowski (Polska), Ulrich Keil (Niemcy), Mike Kirby (Wielka Brytania), Mogens Lytken Larsen (Dania), Giuseppe Mancini (Włochy), Athanasios J. Manolis (Grecja), John McMurray (Wielka Brytania), Andrzej Pająk (Polska), Alexander Parkhomenko (Ukraina), Loukianos Rallidis (Grecja), Fausto Rigo (Włochy), Evangelista Rocha (Portugalia), Luis Miguel Ruilope (Hiszpania), Enno van der Velde (Holandia), Diego Vanuzzo (Włochy), Margus Viigimaa (Estonia), Massimo Volpe (Włochy), Olov Wiklund (Szwecja), Christian Wolpert (Niemcy)

Formularze dotyczące ewentualnego konfliktu interesów autorów i recenzentów są dostępne na stronie internetowej ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

Stowarzyszenia: <sup>1</sup>ESC (*European Society of Cardiology*), <sup>2</sup>EAS (*European Atherosclerosis Society*), <sup>3</sup>ISBM (*International Society of Behavioral Medicine*), <sup>4</sup>ESO (*European Stroke Organisation*), <sup>5</sup>ESH (*European Society of Hypertension*), <sup>6</sup>EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), <sup>7</sup>ESGP/FM/WONCA (*European Society of General Practice/Family Medicine*), <sup>8</sup>IDF-Europe (*International Diabetes Federation Europe*), <sup>9</sup>EHN (*European Heart Network*)

**Słowa kluczowe:** choroby serca i naczyń (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu krążenia), prewencja, ocena ryzyka, zmniejszanie ryzyka, palenie tytoniu, żywienie, aktywność fizyczna, czynniki psychospołeczne

## Spis treści

Skróty i akronimy.....	S 4	3.5. Inne biomarkery ryzyka.....	S 26
1. Czym jest prewencja chorób serca i naczyń? .....	S 6	3.5.1. Biomarkery zapalenia (hs-CRP, fibrynogen).....	S 27
1.1. Wprowadzenie .....	S 6	3.5.2. Biomarkery zakrzepowe.....	S 28
1.2. Rozwój wytycznych .....	S 6	3.6. Metody obrazowe w prewencji chorób układu serca i naczyń.....	S 28
1.3. Metody oceny.....	S 7	3.6.1. Wczesne wykrywanie chorób serca i naczyń u bezobjawowych osób za pomocą rezonansu magnetycznego .....	S 28
1.4. Łączenie metod oceny .....	S 7	3.6.2. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych ( <i>coronary calcium score</i> ).....	S 29
2. Dlaczego jest potrzebna prewencja chorób serca i naczyń? .....	S 9	3.6.3. Ultrasonografia tętnic szyjnych .....	S 30
2.1. Zakres problemu.....	S 9	3.6.4. Wskaźnik kostkowo-ramienny.....	S 30
2.2. Prewencja chorób serca i naczyń — działania przez całe życie .....	S 10	3.6.5. Oftalmoskopia .....	S 31
2.3. Prewencja chorób serca i naczyń jest opłacalna .....	S 11	3.7. Inne choroby związane ze zwiększonym ryzykiem chorób serca i naczyń.....	S 31
2.4. Dużo miejsca na poprawę.....	S 12	3.7.1. Grypa .....	S 31
3. Kto powinien odnieść korzyści z prewencji? .....	S 13	3.7.2. Przewlekła choroba nerek.....	S 31
3.1. Strategie i ocena ryzyka.....	S 13	3.7.3. Obturacyjny bezdech podczas snu .....	S 32
3.1.1. Wprowadzenie .....	S 13	3.7.4. Zaburzenia wzrodu .....	S 32
3.1.2. Strategie.....	S 14	3.7.5. Choroby autoimmunologiczne .....	S 32
3.1.3. Szacowanie ryzyka .....	S 15	3.7.5.1. Łuszczyca.....	S 32
3.2. Genetyka .....	S 22	3.7.5.2. Reumatoidalne zapalenie stawów.....	S 32
3.3. Wiek i płeć .....	S 23	3.7.5.3. Toczeń rumieniowaty .....	S 33
3.4. Psychospołeczne czynniki ryzyka.....	S 24	3.7.6. Zapalenie tkanek przyzębia.....	S 33
3.4.1. Czynniki ryzyka.....	S 24		
3.4.2. Wspólne występowanie psychospołecznych czynników ryzyka a mechanizmy biobehawioralne .....	S 25		
3.4.3. Ocena psychospołecznych czynników ryzyka .....	S 25		

3.7.7. Choroba naczyń po ekspozycji na promieniowanie .....	S 33	4.7. Ciśnienie tętnicze.....	S 52
3.7.8. Choroba naczyń po transplantacji .....	S 33	4.7.1. Wprowadzenie .....	S 52
4. W jaki sposób można zapobiegać chorobom serca i naczyń? .....	S 33	4.7.2. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego .....	S 53
4.1. Podstawy zmian zachowania .....	S 33	4.7.3. Diagnostyka .....	S 53
4.1.1. Wprowadzenie: dlaczego ludzie mają trudności ze zmianą stylu życia? .....	S 33	4.7.4. Pomiar ciśnienia tętniczego .....	S 53
4.1.2. Efektywne komunikowanie się i strategie poznawczo-behawioralne jako środki służące zmianom stylu życia .....	S 33	4.7.5. Pomiar ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim lub przychodni .....	S 54
4.1.3. Różnorodne interwencje behawioralne .....	S 34	4.7.6. Ambulatoryjne i domowe monitorowanie ciśnienia tętniczego .....	S 54
4.2. Palenie tytoniu .....	S 35	4.7.7. Stratyfikacja ryzyka w nadciśnieniu tętniczym .....	S 54
4.2.1. Wprowadzenie .....	S 35	4.7.8. Kogo leczyć i kiedy rozpoczynać terapię hipotensyjną? .....	S 56
4.2.2. Dawka i rodzaj stosowanych produktów tytoniowych .....	S 35	4.7.9. Jak leczyć? .....	S 57
4.2.3. Bierne palenie tytoniu .....	S 36	4.7.9.1. Styl życia .....	S 57
4.2.4. Mechanizmy zwiększania ryzyka przez palenie tytoniu .....	S 36	4.7.9.2. Leki hipotensyjne .....	S 57
4.2.5. Zaprzestanie palenia tytoniu .....	S 36	4.7.9.3. Leczenie skojarzone .....	S 58
4.2.6. Wspomaganie farmakologiczne .....	S 37	4.7.9.4. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego .....	S 58
4.2.7. Inne interwencje ułatwiające zaprzestanie palenia tytoniu .....	S 39	4.7.9.5. Nadciśnienie tętnicze w szczególnych populacjach chorych .....	S 59
4.3. Żywnienie .....	S 39	4.7.9.6. Czas trwania leczenia .....	S 59
4.3.1. Wprowadzenie .....	S 39	4.7.9.7. Leki hipolipemizujące .....	S 59
4.3.2. Składniki pożywienia .....	S 39	4.7.9.8. Leczenie przeciwplatekcyjne .....	S 59
4.3.2.1. Kwasy tłuszczowe .....	S 39	4.8. Cele leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 ...	S 60
4.3.2.2. Składniki mineralne .....	S 41	4.8.1. Wprowadzenie .....	S 61
4.3.2.3. Witaminy .....	S 41	4.8.2. Dowody uzasadniające aktualne zalecenia dotyczące prewencji chorób serca i naczyń u osób z cukrzycą .....	S 61
4.3.2.4. Błonnik .....	S 41	4.8.3. Kontrola glikemii .....	S 61
4.3.3. Produkty żywnościowe i ich grupy .....	S 41	4.8.4. Docelowa glikemia .....	S 61
4.3.4. Żywność funkcjonalna ( <i>functional foods</i> ) .....	S 42	4.8.5. Metaanaliza i przeglądy systematyczne .....	S 62
4.3.5. Całe diety .....	S 42	4.8.6. Ciśnienie tętnicze .....	S 62
4.4. Aktywność fizyczna .....	S 44	4.8.7. Zaburzenia lipidowe .....	S 62
4.4.1. Wprowadzenie .....	S 44	4.8.8. Leczenie przeciwkrzepliwne .....	S 63
4.4.2. Uzasadnienie biologiczne .....	S 44	4.8.9. Mikroalbuminuria i interwencja wieloczynnikowa .....	S 63
4.4.3. Osoby zdrowe .....	S 45	4.9. Lipidy .....	S 64
4.4.4. Pacjenci z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego .....	S 46	4.9.1. Wprowadzenie .....	S 64
4.5. Interwencje ukierunkowane na czynniki psychospołeczne .....	S 47	4.9.2. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości .....	S 65
4.5.1. Wprowadzenie .....	S 47	4.9.3. Apolipoproteina B .....	S 65
4.5.2. Swoiste interwencje w celu zmniejszenia depresji, lęku i dystresu .....	S 48	4.9.4. Triglicerydy .....	S 65
4.6. Masa ciała .....	S 49	4.9.5. Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości .....	S 65
4.6.1. Wprowadzenie .....	S 49	4.9.6. Lipoproteina(a) .....	S 65
4.6.2. Masa ciała a ryzyko .....	S 49	4.9.7. Stosunek stężenia apolipoproteiny B do apolipoproteiny A1 .....	S 66
4.6.3. Który ze wskaźników otyłości jest najlepszym wskaźnikiem predykcyjnym ryzyka sercowo-naczyniowego? .....	S 50	4.9.8. Obliczanie parametrów lipidowych .....	S 66
4.6.4. Paradoks otyłości w rozwiniętej chorobie wieńcowej .....	S 51		
4.6.5. Leczenie .....	S 51		

4.9.9. Wykluczanie wtórnych zaburzeń lipidowych .....	S 66	5.4. Programy samopomocy w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.....	S 79
4.9.10. Kto powinien być leczony i jakie są cele terapii?.....	S 66	5.5. Programy na bazie szpitalnej: działania podejmowane w szpitalu .....	S 80
4.9.11. Pacjenci z chorobą tętnic obwodowych...	S 67	5.5.1. Oparte na dowodach naukowych zalecenia terapeutyczne sformułowane w momencie wypisu ze szpitala są konieczne w celu optymalnego leczenia .....	S 80
4.9.12. Prewencja udaru mózgu .....	S 67	5.5.2. Niezbędne są systematyczne programy poprawy jakości leczenia.....	S 80
4.9.13. Pacjenci z chorobą nerek .....	S 68	5.6. Programy na bazie szpitalnej: wyspecjalizowane ośrodki prewencji .....	S 81
4.9.14. Pacjenci po transplantacji.....	S 68	5.6.1. Ośrodki rehabilitacji kardiologicznej ułatwiają poprawę stylu życia .....	S 81
4.9.15. Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym .....	S 68	5.6.2. Rehabilitacja kardiologiczna jest efektywna kosztowo.....	S 81
4.9.16. Leki .....	S 68	5.6.3. Wyzwania w rehabilitacji kardiologicznej: płęć żeńska i choroby współistniejące....	S 82
4.9.17. Skojarzenia leków .....	S 69	5.6.4. Powtarzane sesje poprawiają przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.....	S 82
4.9.18. Afereza lipoprotein o małej gęstości ..	S 69	5.7. Programy organizacji pozarządowych.....	S 83
4.10. Leki przeciwkrzepliwe.....	S 70	5.8. Działania podejmowane w Europie na poziomie politycznym .....	S 83
4.10.1. Leczenie przeciwplatekcyjne u osób bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego.....	S 70	Piśmiennictwo .....	S 84
4.10.2. Leczenie przeciwplatekcyjne u osób z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego.....	S 70		
4.10.3. Leczenie przeciwkrzepliwe w migotaniu przedsionków.....	S 71		
4.11. Przyjmowanie przepisanych leków .....	S 72		
4.11.1. Dlaczego pacjenci nie przyjmują przepisanych leków? .....	S 72		
5. Gdzie powinny być oferowane programy prewencji?...S 73			
5.1. Prewencja chorób serca i naczyń w podstawowej opiece zdrowotnej: rola pielęgniarek .....	S 74		
5.1.1. Programy prewencji koordynowane przez pielęgniarki są skuteczne w różnych systemach opieki zdrowotnej.....	S 74		
5.1.2. Długotrwały kontakt jest niezbędny do uzyskania zmian stylu życia .....	S 75		
5.2. Prewencja chorób serca i naczyń w praktyce ogólnej.....	S 76		
5.2.1. Identyfikacja zagrożonych osób.....	S 76		
5.2.2. Posługiwanie się skalami ryzyka w praktyce klinicznej .....	S 76		
5.2.3. Przeszkody utrudniające wprowadzenie oceny ryzyka do codziennej praktyki..	S 77		
5.2.4. Metody zwiększania świadomości istnienia skal ryzyka i ich upowszechniania.....	S 77		
5.2.5. Lepsze leczenie czynników ryzyka .....	S 78		
5.3. Prewencja chorób serca i naczyń w praktyce ogólnej: rola kardiologów.....	S 78		
5.3.1. Kardiolog w praktyce ogólnej: rola konsultanta.....	S 78		
5.3.2. Wykorzystywanie w praktyce klinicznej osiągnięć medycyny opartej na dowodach naukowych .....	S 78		
5.3.3. Poprawa jakości opieki zdrowotnej poprzez wykorzystywanie elektronicznej dokumentacji medycznej .....	S 78		

## Skróty i akronimy

ABI	wskaźnik kostkowo-ramienny
ACC	American College of Cardiology
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	enzym konwertazy angiotensyny
ACS	ostry zespół wieńcowy
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease Trial
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AHA	American Heart Association
apoA1	apolipoproteina A1
apoB	apolipoproteina B
ARB	antagoniści receptora angiotensynowego
ASA	kwas acetylosalicylowy
ATP	trifosforan adenozyliny
BMI	wskaźnik masy ciała
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance
CI	przedział ufności

CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>	LDL	lipoproteiny o małej gęstości
COMMIT	<i>Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial</i>	LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
CRP	białko C-reaktywne	Lp(a)	lipoproteina(a)
CT	tomografia komputerowa	LpPLA2	fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami
CURE	<i>Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events</i>	LVH	przerost lewej komory
CVD	choroby serca i naczyń (choroby układu sercowo-naczyniowego)	MATCH	<i>Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke</i>
DALY	lata życia skorygowane o zmianę jego jakości	MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>	MET	równoważnik metaboliczny
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>	MI	zawał serca
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>	MJ	megadżul (energii metabolicznej)
eGFR	oszacowana filtracja kłębuszkowa	MONICA	<i>Multinational MONitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease</i>
EHN	<i>European Heart Network</i>	MRI	rezonans magnetyczny
EKG	elektrokardiogram	NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>	NRT	nikotynowa terapia zastępcza
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
EUROASPIRE	<i>European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events</i>	ONTARGET	<i>Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial</i>
GFR	filtracja kłębuszkowa	OR	iloraz szans
GOSPEL	<i>Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction</i>	PCI	przezskórna interwencja wieńcowa
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>	PROactive	<i>Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events</i>
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana	QOF	<i>Quality and Outcomes Framework</i>
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości	RCT	randomizowana, kontrolowana próba kliniczna
HDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości	RR	ryzyko względne
HF	niewydolność serca	SCD	nagły zgon sercowy
HF-ACTION	<i>Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing</i>	SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation Project</i>
HOT	<i>Hypertension Optimal Study</i>	SEARCH	<i>Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine</i>
HPS	<i>Heart Protection Study</i>	SHEP	<i>Hypertension in the Elderly Program</i>
HR	hazard względny	STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
hs-CRP	białko C-reaktywne oznaczane metodą o dużej czułości	SU.FOL.OM3	<i>Supplementation with Folate, Vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 Fatty Acids</i>
HYVET	<i>Hypertension in the Very Elderly Trial</i>	Syst-Eur	<i>Systolic Hypertension in Europe</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases (Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób)</i>	TG	triglicerydy
IMT	grubość błony wewnętrznej i środkowej	TNT	<i>Treating to New Targets</i>
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (czasu protrombinowego)	UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
INVEST	<i>International Verapamil SR/Trandolapril</i>	VADT	<i>Veterans Affairs Diabetes Trial</i>
JTF	<i>Joint Task Force (Wspólna Grupa Robocza)</i>	VALUE	<i>Valsartan Antihypertensive Long-term Use</i>
		VITATOPS	<i>VITamins TO Prevent Stroke</i>
		VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości
		VO <sub>2</sub> max	maksymalne zużycie tlenu (pułap tlenowy)
		WHO	<i>World Health Organisation (Światowa Organizacja Zdrowia)</i>



# 1. Czym jest prewencja chorób serca i naczyń?

## 1.1. WPROWADZENIE

Miażdżycowe choroby serca i naczyń/choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) są przewlekłymi chorobami rozwijającymi się „podstępnie” przez całe życie i do czasu wystąpienia objawów klinicznych zwykle ulegają progresji do zaawansowanego stadium. Pozostają one główną przyczyną przedwczesnych zgonów w Europie, mimo że w ciągu ostatnich dziesięcioleci w wielu krajach europejskich nastąpiło znaczne zmniejszenie umieralności z powodu CVD. Ocenia się, że obecnie > 80% wszystkich zgonów z powodu CVD występuje w krajach rozwijających się.

Choroby serca i naczyń są przyczyną masowego inwalidztwa; ocenia się, że w nadchodzących dekadach liczba lat życia skorygowanych o zmianę jego jakości (DALY), które zostają utracone z powodu CVD, zwiększy się na całym świecie z 85 mln w 1990 r. do ok. 150 mln w 2020 r., więc pozostaną one główną somatyczną przyczyną utraty produktywności [1].

Występowanie CVD ściśle wiąże się ze stylem życia, a zwłaszcza stosowaniem tytoniu, niezdrowymi nawykami żywieniowymi, brakiem aktywności fizycznej i stresem psychospołecznym [2]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdziła, że > 3 wszystkich zgonów z powodu CVD można by zapobiec poprzez wprowadzenie odpowiednich zmian stylu życia. Prewencję CVD, pozostającą istotnym wyzwaniem dla populacji ogólnej, polityków i personelu opieki zdrowotnej, definiuje się jako skoordynowany zestaw działań podejmowanych na poziomie społeczeństwa i jednostek, których celem jest eradykacja, eliminacja lub minimalizacja wpływu poszczególnych rodzajów CVD oraz związanego z nimi inwalidztwa. Podstawy prewencji są zakorzenione w epidemiologii CVD i medycynie opartej na dowodach naukowych [3].

Celem niniejszych wytycznych, przygotowanych w 2012 r. przez Piątą Wspólną Grupę Roboczą Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Innych Towarzystw Naukowych ds. Zapobiegania Chorobom Układu Serca i Naczyń w Praktyce Klinicznej (*Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*), jest przedstawienie lekarzom i innym pracownikom opieki zdrowotnej obecnego stanu wiedzy z zakresu kardiologii prewencyjnej. Niniejszy dokument różni się od wytycznych z 2007 r. pod kilkoma względami; przede wszystkim położono w nim większy nacisk na nową wiedzę naukową. Zastosowanie systemów klasyfikacji dowodów [klasyfikacja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i system *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)] umożliwiło sformułowanie większej liczby zaleceń opartych na dowodach naukowych, które dostosowano do potrzeb praktyki klinicznej.

Czytelnik znajdzie odpowiedzi na główne pytania dotyczące prewencji CVD w 5 częściach niniejszych wytycznych, wyjaśniających, czym jest prewencja CVD, dlaczego jest ona potrzebna, kto powinien odnieść z niej korzyści, w jaki sposób można zapobiegać CVD i kiedy jest właściwy moment na takie działania, a także gdzie powinny być oferowane programy prewencji CVD.

W przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego wytycznych służących ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej zidentyfikowano > 1900 publikacji [4]. Kiedy prace te oceniono za pomocą narzędzia *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (AGREE), tylko 7 z nich osiągnęło poziom uznany za „znaczną rygorystyczność” (*considerable rigour*). Czy oznacza to, że jest zbyt wiele wskazówek, których praktyczne oddziaływanie jest zbyt małe? Rozdźwięk między aktualną wiedzą a jej wykorzystywaniem w praktyce klinicznej pozostaje znaczny, czego dowodzą niedawne badania przekrojowe, takie jak *European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events* (EUROASPIRE) III [5]. Lekarze rodzinni mogą być zasypywani zaleceniami w tak obszernej dziedzinie, jaką jest medycyna rodzinna. Znalezienie czasu na przeczytanie i wprowadzenie w życie tych licznych wytycznych może być przytłaczającym zadaniem zarówno w przypadku zapracowanego ośrodka podstawowej opieki zdrowotnej, jak i regionalnej przychodni przyszpitalnej.

Grupa robocza, która opracowała niniejsze zalecenia na 2012 r., postanowiła ograniczyć ich wielkość do podsumowań zaleceń publikowanych wcześniej przez wspólną grupę roboczą. Wszystkie istotne materiały źródłowe są dostępne w serwisie internetowym ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)) na specjalnej stronie poświęconej zaleceniom dotyczącym prewencji CVD. Dostępne będzie 1-stronicowe podsumowanie wszystkich silnych zaleceń wg systemu GRADE, które może ułatwić wprowadzanie wytycznych w życie, a także wersja kieszonkowa do stosowania w codziennej praktyce klinicznej.

## 1.2. ROZWÓJ WYTYCZNYCH

Pierwsze wspólne zalecenia (z 1994 r.) odzwierciedlały potrzebę wypracowania wspólnego stanowiska ESC, Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Atherosclerosis Society*) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH); opowiedziano się w nich za zasadą globalnej oceny ryzyka w prewencji pierwotnej. W 1998 r. opublikowano poprawione zalecenia, przygotowane przez drugą Wspólną Grupę Roboczą (JTF) obejmującą wspomniane 3 towarzystwa, do których dołączyły: Europejskie Towarzystwo Praktyki Ogólnej i Medycyny Rodzinnej (*European Society of General Practice/Family Medicine*), Europejska Sieć Serca (EHN) i Międzynarodowe Towarzystwo Medycyny Behavioralnej (*International Society of Behavioural Medicine*).

Ponieważ uznano, że konieczny jest udział ekspertów reprezentujących jeszcze szerszy zakres dziedzin, trzecia JTF objęła łącznie 8 towarzystw — do wymienionych dołą-

czyły Europejskie Stowarzyszenie do Badań nad Cukrzycą (*European Association for the Study of Diabetes*) i oddział europejski Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (*International Diabetes Federation Europe*). Trzecia JTF rozszerzyła wytyczne z choroby wieńcowej (CHD) na CVD i wprowadziła koncepcję oceny łącznego ryzyka CVD z wykorzystaniem bazy danych z badania *Systematic Coronary Risk Evaluation Project* (SCORE).

Opracowano specjalne tablice ryzyka oparte na badaniu SCORE, odnoszące się do krajów małego i dużego ryzyka, które zyskały powszechną akceptację w całej Europie. Koncepcję prewencji pierwotnej i wtórnej zastąpiono uznaniem ciągłości procesu rozwoju miażdżycy. Priorytety zaproponowano na 4 poziomach: pacjentów z jawną chorobą, bezobjawowych osób z grupy dużego ryzyka zgonu z powodu CVD, najbliższych krewnych (pierwszego stopnia) pacjentów z przedwczesną CVD, a także innych osób spotykanych w rutynowej praktyce klinicznej.

Czwarta JTF, która przygotowała uaktualnione wytyczne w 2007 r., wyrażała wspólne stanowisko 9 ciał naukowych, ponieważ do grupy towarzystw dołączyła Europejska Inicjatywa Udarowa (*European Stroke Initiative*). Ze strony ESC w opracowywaniu wytycznych uczestniczyli również naukowcy z dziedzin epidemiologii, prewencji i rehabilitacji reprezentujący Europejskie Stowarzyszenie Prewencji i Rehabilitacji Sercowo-Naczyniowej (*European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*). Do nowości należał zwiększony udział lekarzy ogólnych i pielęgniarek kardiologicznych, stron odgrywających zasadniczą rolę w podejmowaniu działań prewencyjnych. Większe znaczenie nadano poradnictwu w zakresie stylu życia, a także zmodyfikowano podejście do oceny ryzyka CVD u osób młodych, posługując się tablicą ryzyka względnego opartą na danych z badania SCORE.

Aktualne wytyczne, opracowane przez piątą JTF, odzwierciedlają wspólne stanowisko w kwestii szerokich aspektów prewencji CVD wypracowane przez 9 organizacji uczestniczących w przygotowaniu tego dokumentu. Dokładniejsze wskazówki można znaleźć w bardziej szczegółowych wytycznych poszczególnych uczestniczących towarzystw, które są w pełni zgodne z niniejszą publikacją.

Partnerskie towarzystwa współpracują w ramach Wspólnego Komitetu Towarzystw ds. Wdrażania Wytycznych (*Joint Societies Implementation Committee*), którego celem jest wspieranie upowszechniania wytycznych, ich akceptacji na poziomie krajowym, a także tworzenia krajowych koalicji na rzecz wykorzystywania zaleceń w praktyce klinicznej. Jednym z działań tego komitetu był program „Wezwanie do działania” („*Call for Action*”) [6].

Wdrażanie wytycznych zostało dobrze przyjęte na poziomie politycznym Unii Europejskiej po przyjęciu przez Parlament Europejski w czerwcu 2007 r. Europejskiej Karty Zdrowia Serca (*European Heart Health Charter*) [6]. W tym

stanowisku z zakresu zdrowia publicznego, popartym przez większość krajów członkowskich Unii Europejskiej, zdefiniowano charakterystykę osób dążących do zachowania zdrowia, w której skład wchodzi następujące elementy:

- niestosowanie tytoniu;
- odpowiednia aktywność fizyczna — co najmniej 30 min  $5 \times$  w tygodniu;
- zdrowe zwyczaje żywieniowe;
- brak nadwagi;
- ciśnienie tętnicze  $< 140/90$  mm Hg;
- stężenie cholesterolu we krwi  $< 5$  mmol/l (190 mg/dl);
- prawidłowy metabolizm glukozy;
- unikanie nadmiernego stresu.

### 1.3. METODY OCENY

Dobre wytyczne są ważnym mechanizmem poprawy sposobu sprawowania opieki zdrowotnej i wyników leczenia uzyskiwanych u pacjentów [7]. Oparcie wytycznych na wiarygodnych dowodach zwiększa prawdopodobieństwo, że będą one wdrażane w praktyce klinicznej [8]. Aktualne wytyczne są zgodne z kryteriami jakości opracowywania zaleceń, które można znaleźć w internecie pod adresem: [www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules).

W skrócie, eksperci reprezentujący wcześniej wspomnianych 9 organizacji dokonali wszechstronnego przeglądu i krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, włącznie z oceną stosunku korzyści do ryzyka. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych metod leczenia wyważono i skategoryzowano, posługując się zalecaną klasyfikacją ESC (tab. 1, 2).

Oświadczenia członków grupy roboczej ujawniające konflikty interesów są dostępne na stronie internetowej ESC. Odnotowano zmiany dotyczące konfliktów interesów, które nastąpiły podczas przygotowywania niniejszych wytycznych.

Przygotowanie i publikacja niniejszego raportu piątej JTF zostały sfinansowane przez ESC bez udziału przemysłu farmaceutycznego. Kiedy dokument ten został sfinalizowany przez ekspertów piątej JTF, przedłożono go wielu niezależnym zewnętrznym recenzentom. Po wprowadzeniu ostatecznych poprawek i akceptacji przez Komitet ESC ds. Zaleceń dotyczących Praktyki Klinicznej (*ESC Committee for Practice Guidelines*) oraz organizacje współpracujące w ramach piątej wspólnej grupy roboczej niniejszy dokument został opublikowany.

### 1.4. ŁĄCZENIE METOD OCENY

Ważną nowością w procesie oceny jakości dowodów i formułowania zaleceń jest wykorzystanie zarówno metody oceny zalecanej przez ESC, jak i systemu klasyfikacji GRADE [9]. W przeciwieństwie do zaleceń z 2007 r., JTF postanowiła dostarczyć wskazówek z wykorzystaniem obu tych systemów, aby zarówno czytelnicy zaznajomieni ze starszą metodą, jak i ci, którzy preferują system GRADE, znaleźli

**Tabela 1.** Klasy zaleceń

Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zalecane/wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Powinno się rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

**Tabela 2.** Poziomy wiarygodności danych

Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

w połączonych tabelach zaleceń wskazówki dostosowane indywidualnie do każdego z tych systemów, ale wciąż ze sobą zgodne.

Wspólna grupa robocza wprowadziła system GRADE, ponieważ wykorzystuje się w nim transparentny i rygorystyczny proces oceny jakości dowodów w zależności od tego, czy jest prawdopodobne, że dalsze badania zmienią pewność obecnej szacunkowej oceny efektów interwencji lub dokładności diagnostycznej [10]. Do swoistych wskaźników jakości dowodów należą: ograniczenia badań, rozbieżności wyników, pośredni charakter dowodów, brak precyzji i błąd doboru danych do publikacji (tab. 3). Podczas oceny grupy uwzględnionej w wytycznych wskaźniki te odnosi się do każdego wyniku leczenia o krytycznym znaczeniu dla

podejmowania decyzji terapeutycznych (np. zmniejszenie częstości występowania incydentów klinicznych ma zwykle krytyczne znaczenie, natomiast zmiany parametrów biochemicznych nie są krytyczne). Następnie dokonuje się oceny na podstawie tych wskaźników, klasyfikując jakość dowodów od wysokiej (tj. mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły pewność obecnej oceny danego efektu) poprzez umiarkowaną i niską, do bardzo niskiej (tj. wszelkie szacunkowe oceny efektu są bardzo niepewne). Oceny dokonuje się z uwzględnieniem jakości dowodów odnoszących się do krytycznych wyników leczenia, a nie tych, które nie mają krytycznego znaczenia dla podejmowania decyzji terapeutycznych.

Wartość tego nowego podejścia polega na tym, że dowody z przeglądów systematycznych lub randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych (RCT), które są obciążone błędami, niespójne lub niedokładne, mogą mieć status zmniejszony z dowodów wysokiej jakości do dowodów jakości umiarkowanej lub niskiej. Podobnie dane obserwacyjne z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych mogą mieć status zwiększony z jakości umiarkowanej lub niskiej (która jest im typowo przypisywana w przypadku podejścia opartego na konwencjonalnych poziomach dowodów) do wysokiej, jeżeli błędy są mało prawdopodobne, a wyniki — spójne i precyzyjne. Jest to bardzo pomocne w ocenie dowodów

**Tabela 3.** Wskaźniki jakości dowodów z badań naukowych wykorzystywane w systemie GRADE [9]

Ograniczenia badań	Brak ukrycia przypisania do grupy interwencji; niezaslepiona ocena wyników leczenia; duży odsetek pacjentów, którzy wypadli z obserwacji; brak analizy wg zamiaru leczenia
Rozbieżności wyników	Zmienność wynikająca z różnic między badanymi pacjentami i interwencjami, a także ocenianymi wynikami leczenia
Pośredni charakter dowodów	W przeciwieństwie do bezpośrednich porównań, porównanie interwencji A i B na podstawie badań, w których porównywano interwencję A z grupą kontrolną oraz interwencję B z grupą kontrolną, ma charakter pośredni
Brak precyzji	Mała liczba pacjentów będąca przyczyną szerokich przedziałów ufności
Błąd doboru danych do publikacji	Próby kliniczne, w których nie wykazano efektu interwencji, zazwyczaj nie są publikowane lub publikuje się je w lokalnych czasopismach, które nie są indeksowane w bazach piśmiennictwa



odnoszących się do dziedziny prewencji CVD, w której RCT dotyczące zachowań zdrowotnych są trudne do przeprowadzenia i mogą być mylące.

W systemie GRADE również rozróżnia się jakość dowodów i siłę zaleceń [9]. Silne dowody nie prowadzą automatycznie do silnych zaleceń. Zalecenia są oparte na jakości dowodów, stopniu niepewności w kwestii bilansu korzyści i szkód danej interwencji, niepewności odnośnie do wartości i preferencji pacjentów, a także niepewności, czy dana interwencja jest rozsądnym sposobem wykorzystania dostępnych zasobów. Zamiast kilku klas zaleceń (np. klasy I–III) w systemie GRADE stosuje się tylko 2 kategorie — zalecenia silne lub słabe (czyli wg uznania, warunkowe). Implikacje silnych zaleceń są następujące: większość poinformowanych pacjentów wybrałaby zalecaną interwencję (i zażądałaby jej przedyskutowania, gdyby interwencja nie została zaproponowana); klinicyści powinni zadbać o to, aby interwencja była stosowana u większości pacjentów; a zalecenie powinno zostać przyjęte jako zasada postępowania w zorganizowanych systemach opieki zdrowotnej. Natomiast w przypadku słabych zaleceń niektórzy pacjenci będą życzyli sobie danej interwencji, ale wielu nie będzie jej chciało; klinicyści powinni pomagać pacjentom w dokonywaniu wyboru w zależności od przyjmowanych wartości i preferencji; a decydenci w zakresie polityki zdrowotnej będą wymagać dyskusji między różnymi zainteresowanymi stronami w celu ustalenia roli danej interwencji.

System GRADE można w taki sam sposób odnosić do strategii diagnostycznych, dokonując jedynie kilku drobnych zmian dotyczących stosowanych kryteriów jakości dowodów [9], jak również można go stosować w połączeniu z ocenami wykorzystywania zasobów i efektywności kosztowej [10]. Ponieważ jednak w różnych częściach Europy wartość przypisywana zasobom jest różna, w niniejszych wytycznych nie można było ocenić, czy zasoby są we właściwy sposób przeznaczane na rozważane tutaj interwencje i strategie diagnostyczne.

## 2. Dlaczego jest potrzebna prewencja chorób serca i naczyń?

### Główne przesłania

- Miażdżycowe CVD, a zwłaszcza CHD, pozostają główną przyczyną przedwczesnych zgonów na całym świecie.
- CVD występują zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet; spośród wszystkich zgonów, które odnotowuje się w Europie wśród osób w wieku < 75 lat, u kobiet z CVD wynika 42% z nich, a u mężczyzn 38%.
- Umieralność z powodu CVD ulega zmianom: w większość krajów europejskich umieralność standaryzowana względem wieku zmniejsza się, ale we wschodniej Europie pozostaje ona duża.
- Prewencja jest skuteczna: > 50% zaobserwowanego zmniejszenia umieralności wiąże się ze zmianami czynników ryzyka, a 40% z poprawą leczenia.
- Działania prewencyjne powinny być podejmowane przez całe życie, od urodzenia (jeżeli nie wcześniej) aż do podeszłego wieku.
- Populacyjne strategie prewencji i strategie ukierunkowane na grupy dużego ryzyka powinny się uzupełniać: działania ograniczone do osób z grupy dużego ryzyka będą mniej skuteczne, a zatem wciąż są potrzebne populacyjne programy edukacyjne.
- Mimo luk w wiedzy, dostępnych jest wiele dowodów uzasadniających zarówno intensywne działania z zakresu zdrowia publicznego, jak i indywidualne działania prewencyjne.
- Wciąż pozostaje wiele miejsca na poprawę kontroli czynników ryzyka, nawet u osób z grupy bardzo dużego ryzyka.

### 2.1. ZAKRES PROBLEMU

„Choroba wieńcowa stanowi obecnie główną przyczynę zgonów na całym świecie. Jest ona coraz bardziej rozpowszechniona i stała się prawdziwą pandemią, która nie ma granic”. Przytoczone stwierdzenie z 2009 r. zamieszczone na stronie internetowej WHO [11] nie różni się bardzo od ostrzeżenia wystosowanego w 1969 r. przez zarząd tej organizacji: „Największa epidemia ludzkości — choroba wieńcowa — osiągnęła obecnie ogromne rozmiary, a choroba ta w coraz większym stopniu dotyka młodsze osoby. W nadchodzących latach wywoła ona największą epidemię, z jaką miała do czynienia ludzkość, chyba że uda się nam odwrócić ten trend, rozwijając badania naukowe dotyczące jej przyczyn i prewencji” [12]. Druga główna postać CVD, udar mózgu, także jest ważną przyczyną zgonów i inwalidztwa. Z tych przyczyn wytyczne piątej wspólnej grupy roboczej odnoszą się do łącznego obciążenia miażdżycowymi CVD.

Decyzja, aby skupić się na łącznym obciążeniu wynikającym z miażdżycowych CVD, może sprawiać wrażenie, że w ciągu ostatnich 40 lat nic się nie zmieniło, jest to jednak nieprawda. Wręcz przeciwnie, epidemia ta była i wciąż jest niezwykle dynamiczna, zależna zarówno od zmian czynników ryzyka sercowo-naczyniowych, jak i zwiększających się możliwości ukierunkowanych interwencji służących prewencji i leczeniu CVD. Powoduje to wzrosty i spadki chorobowości oraz umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, które następują w ciągu stosunkowo krótkich okresów i wykazują znaczną zmienność w skali świata, w tym w krajach rozwijających się, w których występuje obecnie znaczna część wszystkich incydentów. W różnych częściach świata dynamika tej epidemii różni się znacznie charakterem, wielkością i aspektami czasowymi [13]. W Europie obciążenie pozostaje duże: CVD pozostają główną przyczyną przedwczesnych zgonów i utraty DALY, na którą składają się zarówno przedwczesne zgony, jak i życie z chorobą. Wciąż niezbyt powszechnie

dostrzega się, że CVD są główną przyczyną przedwczesnych zgonów również wśród kobiet: w Europie odpowiadają one za 42% wszystkich zgonów w wieku < 75 lat wśród kobiet oraz 38% wszystkich zgonów w wieku < 75 lat wśród mężczyzn [14]. Od lat 70. do 90. XX wieku w wielu krajach Europy zaobserwowano jednak zmniejszanie się standaryzowanej względem wieku umieralności z powodu CHD i CVD, z najwcześniejszym i najwyraźniejszym spadkiem w bogatszych krajach, co ilustruje potencjał zapobiegania przedwczesnym zgonom i wydłużania oczekiwanej długości życia w zdrowiu. W kilku krajach wschodniej Europy umieralność z powodu CVD i CHD pozostaje jednak wciąż duża [15].

Decydenci polityczni muszą wiedzieć, czy główne czynniki przyczyniające się do chorobowości i umieralności, takie jak CVD, wykazują tendencję wzrostową czy też spadkową. Wiarygodne i aktualne opisywanie tej epidemii z uwzględnieniem czasu, miejsca i osobistej charakterystyki jest stale potrzebne, aby można było na tej podstawie ustalać i uzasadniać politykę zdrowotną.

Obecnie brakuje wystandaryzowanego źródła danych na temat chorobowości z powodu CVD, które obejmowałyby całą Europę. Wyniki uzyskane w projekcie *Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA) wskazały na niejednorodność trendów w zakresie zapadalności na CHD w Europie w latach 80. i 90. XX wieku [16]. Od tamtego czasu sytuacja mogła się zmienić, a wyniki prezentowane w najnowszych doniesieniach wskazują na to, że umieralność i chorobowość z powodu CHD stabilizuje się, zwłaszcza wśród młodszych dorosłych osób [17, 18]. Należy również zdawać sobie sprawę z tego, że ze względu na starzenie się populacji i zmniejszenie śmiertelności w przebiegu ostrych incydentów wieńcowych, łączna liczba osób żyjących z CHD ulega zwiększeniu. U większości z tych pacjentów jawna klinicznie choroba rozwija się w zaawansowanym wieku, co prowadzi do skomasowania chorobowości u najstarszych osób w populacji i wydłużenia przewidywanej długości życia w zdrowiu. Prowadzona przez WHO baza danych *Global Health Observatory* (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) dostarcza informacji na temat aktualnego stanu umieralności z powodu CVD na całym świecie.

## 2.2. PREWENCJA CHORÓB SERCA I NACZYŃ — DZIAŁANIA PRZEZ CAŁE ŻYCIE

W idealnych warunkach prewencja CVD powinna rozpoczynać się już w okresie ciąży i trwać aż do końca życia. W codziennej praktyce działania prewencyjne są typowo ukierunkowane na mężczyzn i kobiety w średnim oraz starszym wieku z jawną klinicznie CVD (tj. prewencja wtórna) lub z grupy dużego ryzyka wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego [np. mężczyźni i kobiety ze współistniejącymi wieloma czynnikami ryzyka obejmującymi palenie tytoniu, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, cukrzycę i zaburzenia lipidowe (tj. prewencja pierwotna)]. Prewencja

CVD u osób młodych, w podeszłym wieku, a także z grupy umiarkowanego lub niewielkiego ryzyka sercowo-naczyniowego jest wciąż ograniczona, chociaż może przynosić znaczne korzyści. Prewencję kategoryzuje się typowo jako pierwotną lub wtórną, chociaż w przypadku CVD rozróżnienie między tymi dwoma sytuacjami jest arbitralne ze względu na stopniowo rozwijający się proces miażdżycowy, który leży u podłoża jawnej klinicznie choroby. Zgodnie z podziałem wprowadzonym dekadę temu przez Geoffreya Rose'a, rozważa się 2 podejścia do prewencji CVD: strategię populacyjną i strategię ukierunkowaną na grupę dużego ryzyka [19].

Celem strategii populacyjnej jest zmniejszenie zapadalności na CVD na poziomie populacyjnym poprzez zmiany stylu życia i środowiska wpływające na całą populację. Tę strategię realizuje się głównie poprzez doraźnie wprowadzane zasady postępowania i działania w skali społecznej. Do przykładów należą działania podejmowane w celu wprowadzania zakazu palenia tytoniu i zmniejszenia zawartości soli w produktach żywnościowych. Zaletą takiej strategii jest to, że może ona przynieść duże korzyści w populacji, chociaż jej wartość dla poszczególnych jednostek jest niewielka. Wpływ takiego podejścia na łączną liczbę incydentów sercowo-naczyniowych w populacji może być duży, ponieważ działaniami obejmuje się wszystkich ludzi, a większość incydentów występuje w dużej liczbie grupie osób, u których indywidualne ryzyko jest umiarkowane.

W przypadku strategii ukierunkowanej na grupę dużego ryzyka celem działań prewencyjnych jest redukcja czynników ryzyka u tych osób, u których ryzyko jest największe, a zatem albo osób bez CVD, ale w górnej części rozkładu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, albo też osób z jawną CVD. Mimo że pacjenci, na których jest ukierunkowana taka strategia, mają większą szansę odniesienia indywidualnych korzyści z interwencji o charakterze prewencyjnym, oddziaływanie tej strategii na poziomie populacyjnym jest ograniczone, ponieważ liczba osób z tak dużym ryzykiem jest niewielka. Przez długi czas strategię populacyjną uważano za bardziej efektywną kosztowo niż strategię ukierunkowaną na grupę dużego ryzyka, ale od momentu wprowadzenia bardzo skutecznych leków hipolipemizujących, udoskonalenia programów rzucania palenia i zmniejszenia kosztów leków hipotensyjnych efektywność strategii ukierunkowanej na grupę dużego ryzyka zwiększyła się [20]. Obecnie przyjmuje się, że największe efekty można uzyskać, łącząc obie strategie prewencji.

Co szczególnie ważne, w ostatnich dekadach uzyskano wiele dowodów wskazujących na to, że ryzyko sercowo-naczyniowe zaczyna się zwiększać już w młodym, a nawet bardzo młodym wieku. Jak ilustrują wyniki badań potomstwa kobiet, które zaszły w ciążę podczas głodu panującego w Holandii podczas II wojny światowej, sama ekspozycja na czynniki ryzyka przed urodzeniem może zwiększać ryzyko CVD w ciągu całego życia [21, 22]. Mimo że u dzieci bezwzględne ryzyko wystąpienia CVD jest bardzo małe, u tych osób, u których ryzyko jest relatywnie duże w porównaniu

z rówieśnikami, ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w późniejszym okresie pozostaje zwiększone ze względu na to, że czynniki ryzyka „podążają stałym torem” (‘tracking’ of risk factors) w ciągu całego życia (tj. osoby znajdujące się w górnej części rozkładu czynnika ryzyka we wczesnym okresie życia zwykle pozostają w górnej części rozkładu również i później) [23]. Dlatego też zdrowy styl życia u młodych osób ma zasadnicze znaczenie, chociaż względy etyczne i inne uniemożliwiają uzyskanie silnych dowodów z randomizowanych prób klinicznych, które dowiodłyby korzyści w postaci zmniejszenia zapadalności na CVD w związku z np. szkolnymi programami edukacji zdrowotnej lub działaniami na rzecz zaprzestania palenia tytoniu. Nieuzasadnione okazało się również przywiązywanie niewielkiej wagi do prewencji CVD u osób w podeszłym wieku. Wyniki badań wykazały, że działania prewencyjne (tj. obniżanie ciśnienia tętniczego i zaprzestanie palenia) przynoszą korzyści również w zaawansowanym wieku [24, 25]. Dane te dostarczają przykładów na to, że działania mające na celu zapobieganie CVD powinny być podejmowane przez całe życie, chociaż korzyści, np. dotyczące zmniejszenia częstości występowania śmiertelnych bądź nieprowadzących do zgonu incydentów sercowo-naczyniowych lub poprawy jakości życia, muszą być zawsze zestawiane z potencjalną szkodliwością określonych środków (w tym z działaniami niepożądanymi leków i psychologicznymi konsekwencjami klasyfikowania zdrowych osób jako pacjentów), a także kosztami generowanymi w związku z takimi działaniami.

### 2.3. PREWENCJA CHOROÓB SERCA I NACZYŃ JEST OPŁACALNA

Aby można było interpretować dynamikę epidemii CVD, ważne jest wprowadzenie rozróżnienia między skutkami zmniejszenia śmiertelności w przebiegu występujących incydentów a zmianami związanymi z zapobieganiem incydentom klinicznym. Niektórzy autorzy przywiązują większą wagę do częstszego stosowania metod leczenia o wartości udowodnionej w badaniach naukowych, takich jak leczenie trombolityczne, stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) i inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny (ACE), przeszskórne interwencje wieńcowe (PCI) i chirurgiczne pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG) [26, 27], natomiast inni przypisują większe znaczenie poprawie leczenia głównych czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe [28].

W projekcie MONICA, prowadzonym w latach 80. i 90. XX wieku, wykazano, że na podstawie trendów w zakresie czynników ryzyka można było przewidywać tylko część zmienności trendów czasowych dotyczących częstości występowania incydentów wieńcowych [16]. Zależność między zmianami czynników ryzyka a zmianami częstości występowania incydentów była znaczna, a zmiany czynników ryzyka tłumaczyły prawie połowę zmienności częstości

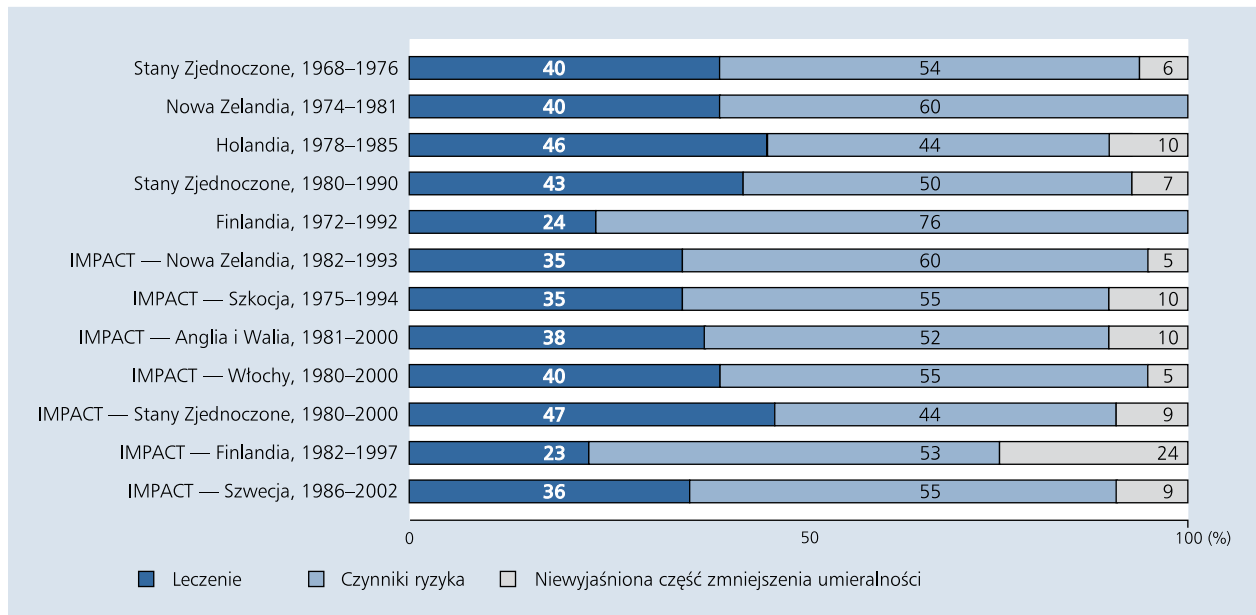
występowania incydentów u mężczyzn, natomiast u kobiet efekt ten był mniejszy.

Ponadto stwierdzono istotną zależność między zmianami leczenia a śmiertelnością w przebiegu występujących incydentów. Stwierdzono zatem, że na umieralność wpływają zarówno prewencja pierwotna, jak i leczenie incydentów sercowo-naczyniowych. W wielu ośrodkach uczestniczących w badaniu MONICA zaobserwowano dość znaczne zmiany częstości występowania incydentów CVD, w tym zarówno jej wzrosty, jak i spadki, w ciągu zaledwie 10-letnich okresów. Jedyne racjonalne wytłumaczenie jest takie, że ważne są zarówno zmiany środowiskowe, zwłaszcza te związane ze stylem życia, jak i poprawa leczenia.

Inne podejście do zrozumienia zmian umieralności z powodu CVD i częstości występowania incydentów CVD polega na zastosowaniu modeli, takich jak model umieralności IMPACT [29]. Wykorzystując informacje o zmianach czynników ryzyka i leczenia uzyskane na podstawie wyników RCT dotyczących skuteczności różnych metod terapii, za pomocą tego modelu szacuje się przewidywany wpływ na umieralność z powodu CHD w zależności od wieku i płci. Model ten zastosowano w różnych krajach, a wyniki tych badań są dość zgodne i zbliżone do obserwacji poczynionych w innych badaniach dotyczących tej kwestii, co podsumowano na rycinie 1. Korzystne redukcje głównych czynników ryzyka, w tym zwłaszcza palenia tytoniu, ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu, tłumaczyły > 50% zmniejszenia częstości zgonów z powodu CHD, chociaż przeciwdziałał temu wzrost częstości występowania otyłości i cukrzycy typu 2, natomiast ok. 40% zmniejszenia umieralności z powodu CHD można było przypisać lepszemu leczeniu ostrego zawału serca (MI), niewydolności serca (HF) i innych chorób serca. Wyniki prób klinicznych i naturalnych eksperymentów również wskazują, że w następstwie indywidualnych lub populacyjnych zmian diety bądź palenia tytoniu może nastąpić szybkie zmniejszenie umieralności z powodu CHD [30].

Potencjał prewencji opartej na zdrowym stylu życia, odpowiednim leczeniu klasycznych czynników ryzyka i selektywnym stosowaniu leków kardioprotekcyjnych jest oczywisty. Ludzkie i ekonomiczne argumenty przemawiające za prewencją CVD ocenił ostatnio brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE) [32] jako przeważająco pozytywne, a wiele komitetów z innych krajów wyraziło prawie taką samą opinię [33]. Jak wynika z raportu NICE, wprowadzenie strategii populacyjnej może przynieść liczne korzyści i oszczędności:

- zmniejszenie nierówności pod względem stanu zdrowia;
- oszczędności finansowe wynikające z uniknięcia części incydentów CVD;
- zapobieganie innym chorobom, takim jak nowotwory, choroby płuc i cukrzyca typu 2;
- oszczędności finansowe związane z CVD, np. dotyczące leków, wizyt w ramach podstawowej opieki zdrowotnej i ambulatoryjnych konsultacji specjalistycznych;



**Rycina 1.** Oszacowany procentowy udział poprawy skuteczności leczenia i zmian czynników ryzyka w zmniejszeniu umieralności z powodu choroby wieńcowej w różnych populacjach (zaadaptowane z: Di Chiara i wsp. [31])

- oszczędności finansowe odnoszące się do szerzej rozumianej ekonomii, wynikające ze zmniejszenia utraty produktywności spowodowanego chorobami osób w wieku produkcyjnym, mniejszych wydatków świadczeń ubezpieczeniowych i zmniejszenia kosztów świadczeń emerytalnych dla osób przechodzących wcześniej na emeryturę z powodu złego stanu zdrowia;
- poprawa jakości i długości ludzkiego życia.

#### 2.4. DUŻO MIEJSCA NA POPRAWĘ

W obrębie wszechstronnego programu prewencji CVD zorganizowanego przez ESC są prowadzone badania przekrojowe, których celem jest udokumentowanie, w jakim stopniu zalecenia są realizowane w praktyce klinicznej. Badania te są opatrzone akronimem EUROASPIRE; wyniki szpitalnego ramienia badania EUROASPIRE III [33] (2006–2007), obejmującego 8966 pacjentów z rozpoznaną CHD w 22 krajach europejskich, dowodzą, że znaczny odsetek pacjentów nie osiąga stylu życia, poziomu czynników ryzyka i celów terapeutycznych wyznaczonych w 2003 r. przez trzecią JTF. Odsetki pacjentów, którzy osiągają zalecane cele prewencji i kontroli czynników ryzyka, przedstawiono w tabeli 4. W idealnych warunkach cele te powinno osiągać 100% pacjentów, ale w praktyce jest to na ogół < 50% osób.

Ponadto analiza zmian, które nastąpiły w okresie między badaniem EUROASPIRE I (1996 r.) a badaniem EUROASPIRE III, ujawnia, że odsetek palaczy nie zmienił się, a kontrola ciśnienia tętniczego nie poprawiła się mimo większego wykorzystania leków hipotensyjnych, natomiast liczba pacjentów z otyłością (centralną) wciąż się zwiększa. Nastąpiła jednak istotna poprawa kontroli parametrów lipidowych [5].

**Tabela 4.** Zalecenia zawarte w wytycznych a ich realizacja u pacjentów z rozpoznaną chorobą serca, którzy zostali objęci badaniem EUROASPIRE III

Zalecenia zawarte w wytycznych	Odsetek (%) pacjentów osiągających cel leczenia
Zaprzestanie palenia (odsetek wśród palaczy)	48
Systematyczna aktywność fizyczna	34
Wskaźnik masy ciała < 25 kg/m <sup>2</sup>	18
Obwód pasa:	
< 94 cm u mężczyzn	25
< 80 cm u kobiet	12
Ciśnienie tętnicze < 140/90 mm Hg	50
Cholesterol całkowity < 4,5 mmol/l (175 mg/dl)	49
Cholesterol frakcji LDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl)	55
Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2:	
Glikemia na czczo < 7,0 mmol/l (125 mg/dl)	27
Stężenie HbA <sub>1c</sub> < 6,5%	35

HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana; LDL — lipoproteiny o małej gęstości

W badaniu EUROASPIRE III do grupy prewencji pierwotnej włączono bezobjawowe osoby z grupy dużego ryzyka; w tej grupie przestrzeganie zaleceń dotyczących stylu życia oraz odsetki osób osiągających docelowe wartości ciśnienia tętniczego, parametrów lipidowych i stężenia glukozy we krwi były jeszcze gorsze [34].



Przytoczone obserwacje wskazują na potrzebę powstania wszechstronnych, wielodyscyplinarnych programów obejmujących zarówno pacjentów, jak i ich rodziny. Skuteczność i bezpieczeństwo takich programów wykazano w projekcie EUROACTION — demonstracyjnym programie ESC, w którym dowiedziano, że zalecane zmiany stylu życia i odpowiednio ukierunkowane leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego są osiągalne oraz mogą być trwałe w codziennej praktyce klinicznej zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [35].

### Luki w dowodach

- Nasza wiedza na temat przyczyn zmian zachowania zarówno populacji, jak i jednostek pozostaje niepełna.
- Mechanizmy, za których pośrednictwem takie zmiany zachowania prowadzą do zmian charakterystyki chorób, również nie są w pełni poznane.
- Kontrolowanie i badanie najbardziej skutecznych działań prewencyjnych jest w związku z tym trudne.
- Potrzeba więcej badań na temat prewencji CVD rozpoczynanej we wczesnym okresie życia lub nawet w trakcie życia płodowego.
- Nie jest jasne, czy CVD są jedynie opóźniane przez działania prewencyjne, czy też można ich całkowicie uniknąć.
- Istnieje ciągła potrzeba wiarygodnego i dokładnego opisywania chorobowości i umieralności z powodu CVD na całym świecie.

## 3. Kto powinien odnieść korzyści z prewencji?

### 3.1. STRATEGIE I OCENA RYZYKA

#### Główne przesłania

- U pozornie zdrowych osób ryzyko CVD jest najczęściej wypadkową wielu czynników ryzyka, które wchodzi w wzajemne interakcje.

- System szacowania ryzyka, taki jak skala SCORE, może pomagać w podejmowaniu logicznych decyzji terapeutycznych, a także ułatwiać unikanie zarówno niedostatecznie intensywnego, jak i nadmiernie intensywnego leczenia.
- Niektóre osoby mogą zostać zaliczone do grupy dużego ryzyka CVD bez potrzeby obliczania ryzyka i wymagają natychmiastowej interwencji ukierunkowanej na wszystkie czynniki ryzyka.
- U młodszych osób małe ryzyko bezwzględne może maskować bardzo duże ryzyko względne i posłużenie się tablicą ryzyka względnego lub obliczenie „wieku ryzyka” (*risk age*) może ułatwić wskazywanie takim osobom potrzeby intensywnych działań w celu wprowadzenia zmian stylu życia.
- Mimo że wydaje się, iż u kobiet ryzyko CVD jest mniejsze niż u mężczyzn, jest to mylące, ponieważ nie oznacza to uniknięcia ryzyka, a jedynie jego opóźnienie o ok. 10 lat.
- Wszystkie systemy szacowania ryzyka są relatywnie niedokładne i wymagają zwracania uwagi na dodatkowe kwalifikatory.
- Dodatkowe czynniki wpływające na ryzyko mogą zostać uwzględnione w elektronicznych systemach szacowania ryzyka, takich jak HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)).
- Strategia oceny całkowitego ryzyka zapewnia elastyczność — jeżeli nie można osiągnąć doskonałego wyniku w odniesieniu do określonego czynnika ryzyka, to ryzyko wciąż można zmniejszyć poprzez intensyfikację działań ukierunkowanych na inne czynniki ryzyka.

#### 3.1.1. Wprowadzenie

Zachęcanie do wykorzystywania metod szacowania całkowitego ryzyka jako podstawowego narzędzia ułatwiającego podejmowanie decyzji terapeutycznych u pacjentów jest podstawą tych wytycznych już od pierwszej ich edycji [38]. Jest to spowodowane tym, że lekarze leczą pacjen-

Zalecenia dotyczące szacowania ryzyka

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmiennictwo
U bezobjawowych osób dorosłych bez cech CVD zaleca się szacowanie ryzyka całkowitego na podstawie wielu czynników ryzyka (np. za pomocą skali SCORE)	I	C	Silne	[36]
Osoby z grupy dużego ryzyka, u których intensywne poradnictwo dotyczące wszystkich czynników ryzyka ma duży priorytet, można identyfikować na podstawie rozpoznanej CVD, cukrzycy, umiarkowanej lub ciężkiej choroby nerek, dużego nasilenia pojedynczych czynników ryzyka lub wyniku w skali SCORE wskazującego na duże ryzyko	I	C	Silne	[36, 37]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego



tów (a nie poszczególne czynniki ryzyka), u których ryzyko sercowo-naczyniowe zwykle odzwierciedla łączny wpływ kilku czynników ryzyka, które mogą wchodzić we wzajemne interakcje, czasami zwielokrotniając swoje działanie. Trzeba jednak również zauważyć, iż implikacja, że ocena całkowitego ryzyka wiąże się z poprawą klinicznych wyników leczenia w porównaniu z innymi strategiami, mimo iż logiczna, nigdy nie została odpowiednio zbadana.

Mimo że klinicyści często pytają o wartości progowe, które powinny skłaniać do interwencji, stwarza to problemy, ponieważ ryzyko ma charakter ciągły i nie ma ściśle określonej wartości, powyżej której np. automatycznie jest wskazane stosowanie jakiegoś leku, czy też poniżej której nie można by z pożytkiem zaproponować zmian stylu życia. Zagadnienie to omówiono bardziej szczegółowo w niniejszych zaleceniach, podobnie jak kwestię właściwego poradnictwa u młodszych osób, u których ryzyko bezwzględne jest małe, natomiast ryzyko względne — duże. Należy również zwrócić uwagę na to, że u wszystkich osób w podeszłym wieku ryzyko zgonu staje się ostatecznie duże i takie osoby mogą być w nadmiernym stopniu kwalifikowane do farmakoterapii.

Priorytety prewencji zaproponowane w tej części mają ułatwiać lekarzom podejmowanie decyzji dotyczących poszczególnych osób i pacjentów. W związku z tym sformułowano je z uwzględnieniem tego, że najwięcej korzyści z leczenia czynników ryzyka odnoszą te osoby, u których ryzyko jest największe. Jak jednak zauważono również, większość zgonów w populacji następuje wśród osób, u których ryzyko jest mniejsze, po prostu dlatego, że takich osób jest o wiele więcej [19].

### 3.1.2. Strategie

W kontekście niniejszych wytycznych ryzyko sercowo-naczyniowe oznacza prawdopodobieństwo, z jakim u danej osoby w ciągu zdefiniowanego okresu wystąpi incydent sercowo-naczyniowy o etiologii miażdżycowej.

„Ryzyko całkowite” (*total risk*) oznacza ryzyko oszacowane z uwzględnieniem wpływu głównych czynników ryzyka: wieku, płci, palenia tytoniu, ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów. Określenie to weszło do powszechnego użytku, ale tak rozumiane pojęcie „ryzyka całkowitego” nie obejmuje całości problemu, ponieważ nie uwzględnia wpływu innych czynników ryzyka, chyba że są one brane pod uwagę jako dodatkowe kwalifikatory ryzyka.

Znaczenie oceny ryzyka całkowitego przed podjęciem decyzji terapeutycznych ilustrują tabela 5 i rycina 2. Na rycinie 2 przedstawiono, że wpływ stężenia lipidów na ryzyko jest niewielki u kobiet, które poza tym należą do grupy małego ryzyka, a korzyść wynikająca z przynależności do płci żeńskiej jest znoszona przez kombinację palenia tytoniu i niewielkich wartości nadciśnienia. W tabeli 5 pokazano, że u osoby ze stężeniem cholesterolu wynoszącym 8 mmol/l (310 mg/dl) ryzyko może być 10-krotnie mniejsze niż u osoby ze stężeniem cholesterolu wynoszącym 5 mmol/l (190 mg/dl),

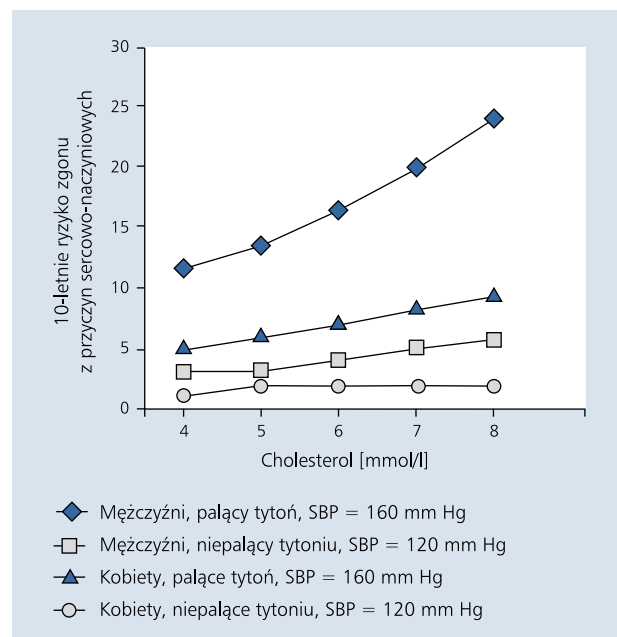
**Tabela 5.** Wpływ różnych kombinacji czynników ryzyka na 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w skali SCORE

Płeć	Wiek [lata]	Cholesterol [mmol/l]	SBP [mm Hg]	Palenie tytoniu	Ryzyko [%] <sup>a</sup>
K	60	8	120	nie	2
K	60	7	140	tak	5
M	60	6	160	nie	8
M	60	5	180	tak	21

<sup>a</sup>10-letnie ryzyko w skali SCORE. Przeliczenia stężenia cholesterolu: 5 mmol/l = 190 mg/dl; 6 mmol/l = 230 mg/dl; 7 mmol/l = 270 mg/dl; 8 mmol/l = 310 mg/dl

K — kobiety; M — mężczyźni; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

jeżeli tą drugą osobą jest palący mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym. Randomizowane, kontrolowane próby kliniczne dotyczące pojedynczych czynników ryzyka nie dostarczają wystarczających danych, aby można było w pełni ocenić te kwestie. Mimo że wyniki badań ukazujących obecny stan rzeczywistej praktyki klinicznej, takich jak EUROASPIRE [5, 38, 39], wskazują na niedostateczne leczenie czynników ryzyka u osób z grupy bardzo dużego ryzyka, jest również prawdopodobne, że u osób z grupy małego ryzyka, u których dotychczas nie wystąpił jeszcze incydent naczyniowy, istnieje



**Rycina 2.** Zależność między stężeniem cholesterolu całkowitego a 10-letnim ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród mężczyzn i kobiet w wieku 60 lat z czynnikami ryzyka lub bez nich, obliczona na podstawie funkcji ryzyka z badania SCORE; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

potencjał znacznego nadużywania leków w następstwie nieodpowiedniej ekstrapolacji wyników prób klinicznych przeprowadzonych głównie u mężczyzn z grupy dużego ryzyka, które odnosi się do osób z grupy małego ryzyka. Uogólniając, kobiety, a także osoby w starszym i młodym wieku, były niedostatecznie reprezentowane w klasycznych próbach klinicznych dotyczących stosowania leków, które stanowiły podstawę formułowania dotychczasowych zaleceń.

Zasadnicze znaczenie ma to, aby klinicyści mogli oceniać ryzyko szybko i z dokładnością wystarczającą do podejmowania logicznych decyzji terapeutycznych. Uświadomienie sobie tej kwestii doprowadziło do opracowania tablicy ryzyka, którą posłużono się w wytycznych z lat 1994 i 1998 [38, 40]. Na podstawie tej tablicy, stanowiącej rozwinięcie koncepcji, której pionierami byli Anderson i wsp. [41], wykorzystywano wiek, płeć, palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego i skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) do oszacowania 10-letniego ryzyka pierwszego śmiertelnego lub nieprowadzącego do zgonu incydentu wieńcowego. Metoda ta wiązała się z kilkoma problemami, przedstawionymi w wytycznych dotyczących prewencji przygotowanych przez czwartą wspólną grupę roboczą [37], co spowodowało, że opracowano obecnie zalecany system szacowania ryzyka, czyli skalę SCORE.

### 3.1.3. Szacowanie ryzyka

#### **Kiedy należy oceniać ryzyko całkowite?**

Jak zauważono dalej, w części „Priorytety prewencji”, u osób z jawną CVD ryzyko kolejnych incydentów jest już bardzo duże i wymagają one niezwłocznej interwencji dotyczącej wszystkich czynników ryzyka, natomiast u z pozoru zdrowych osób należy oceniać ryzyko całkowite, posługując się skalą SCORE.

Mimo że idealnym scenariuszem byłaby ocena ryzyka CVD u wszystkich dorosłych osób, dla wielu towarzystw może nie być to praktyczne rozwiązanie. Tę decyzję muszą podjąć poszczególne kraje i będzie ona zależała od dostępnych środków. Zaleca się, aby przesiewową ocenę czynników ryzyka, w tym profilu lipidowego, rozważać u mężczyzn w wieku > 40 lat i kobiet w wieku > 50 lat lub po menopauzie [42].

Większość osób odwiedza lekarza rodzinnego co najmniej raz w ciągu 2 lat, co stwarza okazję do oceny ryzyka. Do przechowywania danych na temat czynników ryzyka i identyfikacji osób z grupy dużego ryzyka przydatne mogą być bazy danych prowadzone w praktykach ogólnych. Proponuje się, aby podczas wizyty lekarskiej oferować ocenę ryzyka całkowitego, jeżeli:

- dana osoba o to poprosi;
- wiadomo, że u danej osoby występuje 1 czynnik ryzyka lub więcej — palenie tytoniu, nadwaga lub hiperlipidemia;
- stwierdza się obciążające wywiady rodzinne w kierunku przedwczesnej CVD lub głównych czynników ryzyka, takich jak hiperlipidemia;
- występują objawy wskazujące na CVD.

Szczególnych starań należy dokładać w celu oceny ryzyka u osób znajdujących się w trudnej sytuacji społecznej, u których bardziej prawdopodobne jest duże nasilenie czynników ryzyka [43].

W wytycznych z 2003 r. [44] w celu oszacowania ryzyka posłużono się tablicą SCORE [45], która była oparta na danych z 12 europejskich badań kohortowych. Obejmowały one 205 178 osób, u których początkowej oceny dokonano w latach 1970–1988, i dostarczyły danych z 2,7 mln osobolat obserwacji, podczas której nastąpiły 7934 zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Funkcja ryzyka oparta na danych z badania SCORE została zewnętrznie zweryfikowana [46].

Celem tablic ryzyka, takich jak tablice SCORE, jest ułatwienie szacowania ryzyka u z pozoru zdrowych osób. Pacjenci, którzy przebyli incydent kliniczny, taki jak ostry zespół wieńcowy (ACS) lub udar mózgu, automatycznie kwalifikują się do intensywnej oceny i leczenia czynników ryzyka.

Skala SCORE różni się od wcześniejszych systemów szacowania ryzyka pod kilkoma ważnymi względami i na potrzeby niniejszych zaleceń została nieco zmodyfikowana. W dalszej części wytycznych przedstawiono szczegółowe informacje na temat wspomnianych modyfikacji.

Za pomocą systemu SCORE szacuje się 10-letnie ryzyko pierwszego śmiertelnego incydentu o etiologii miażdżycowej, w tym MI, udaru mózgu, tętniaka aorty lub innego incydentu. Uwzględnione są wszystkie kody Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD), które można racjonalnie przypisać etiologii miażdżycowej. Większość innych systemów umożliwia szacowanie jedynie ryzyka CHD.

Wybór umieralności z powodu CVD, a nie wszystkich incydentów (śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu), był celowy, chociaż nie zawsze przyjmowany ze zrozumieniem i akceptowany. Częstość występowania incydentów nieprowadzących do zgonu zależy w krytyczny sposób od definicji takich incydentów, a także metod wykorzystywanych do ich oceny. Od czasu zebrania kohort ocenianych w badaniu SCORE nastąpiły znaczne zmiany zarówno metod diagnostycznych, jak i sposobów leczenia. Zasadnicze znaczenie ma również to, że wykorzystanie umieralności umożliwia rekalkibrację w celu uwzględnienia trendów czasowych dotyczących umieralności z powodu CVD. Każdy system szacowania ryzyka będzie powodował jego zawyżenie w krajach, w których umieralność się zmniejszyła, natomiast zniżenie w tych krajach, w których umieralność uległa zwiększeniu. Rekalkibracja z uwzględnieniem zmian zachodzących w czasie jest możliwa, jeżeli są dostępne dobrej jakości, aktualne dane na temat umieralności i częstości występowania czynników ryzyka. Jakość danych nie pozwala na to w odniesieniu do incydentów nieprowadzących do zgonu. Dlatego też utworzono tablice dla umieralności z powodu CVD, które poddano rekalkibracji dla niektórych krajów europejskich.

Na stronie internetowej: [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org) można znaleźć kalibrowane krajowe wersje tablic ryzyka dla Cypru, Czech, Niemiec, Grecji, Polski, Słowacji, Hiszpanii i Szwecji, a także wersje krajowe dla Bośni i Hercegowiny, Chorwacji, Estonii, Francji, Rumunii, Rosji i Turcji.

Niezależnie od przytoczonych zastrzeżeń i rozważań niezbędne jest jednak również odniesienie się do kwestii ryzyka całkowitego. W wytycznych z 2003 r. [44] za duże ryzyko arbitralnie uznano 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wynoszące  $\geq 5\%$ . Zarazem oznacza to jednak 95-procentowe prawdopodobieństwo, że nie umrze się w ciągu 10 lat z powodu CVD, co nie robi szczególnego wrażenia, kiedy prowadzi się poradnictwo dla pacjentów. Zgodnie z nową nomenklaturą przyjętą w wytycznych z 2007 r. przyjęto, że każda osoba, u której 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosi  $\geq 5\%$ , należy do grupy dużego ryzyka. Oczywiście łączne ryzyko incydentów śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu jest większe, a klinicyści naturalnie chcieliby wyrażać je ilościowo. Największy udział w tablicach SCORE dla populacji dużego ryzyka miało fińskie badanie przeprowadzone w ramach projektu MONICA, opatrzone akronimem FINRISK, w którym zbierano dane na temat nieprowadzących do zgonu incydentów zdefiniowanych zgodnie z kryteriami przyjętymi w badaniu MONICA [47]. Obliczenie łącznej częstości incydentów na podstawie badania FINRISK pozwala sądzić, że w przypadku takiego ryzyka zgonu (5%), przy którym prawdopodobne jest zalecenie zwiększenia intensywności leczenia czynników ryzyka, łączne ryzyko wszystkich incydentów wynosi ok. 15%. Ten 3-krotny mnożnik zmniejsza się nieco u starszych osób, u których istnieje większe prawdopodobieństwo, że pierwszy incydent będzie śmiertelny. Analiza szacunkowych obliczeń łącznego ryzyka incydentów CVD na podstawie danych z badania Framingham prowadzi do podobnych wniosków: 5-procentowemu ryzyku zgonu z powodu CVD w badaniu SCORE odpowiada łączne ryzyko CVD w badaniu Framingham wynoszące 10–25%, w zależności od tego, którą z kilku funkcji ryzyka z tego badania się posłużyć. Również i w tym przypadku do starszych osób odnosi się raczej dolny koniec tego zakresu ryzyka.

Podsumowując, przyczyny, dla których pozostawiono system służący do szacowania ryzyka zgonu z powodu CVD, a nie łącznego ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów CVD, są następujące:

- zgon jest „twardym” i powtarzalnym punktem końcowym, natomiast incydenty nieprowadzące do zgonu są zmienne i zależą od przyjętych definicji, kryteriów diagnostycznych i stosowanych metod diagnostycznych, a wszystkie te czynniki mogą zmieniać się w czasie. Dlatego też łączne ryzyko CVD (lub CHD) wynoszące 20%, które jest wykorzystywane jako definicja dużego ryzyka w wielu wytycznych, jest prawdopodobnie zmienne, niestabilne w czasie i trudne do weryfikacji;

- duże ryzyko zgonu z powodu CVD automatycznie oznacza większe ryzyko wszystkich incydentów;
- mnożnik wykorzystywany do przeliczania ryzyka zgonu z powodu CVD na łączne ryzyko CVD jest podobnie niestabilny i często mniejszy od tego, którego oczekują lekarze, ponieważ we wszystkich obecnych systemach obserwację przerywa się w momencie wystąpienia pierwszego incydentu i nie uwzględnia się późniejszych incydentów, zarówno śmiertelnych, jak i nieprowadzących do zgonu;
- zastosowanie zgonów z powodu CVD jako punktu końcowego umożliwi dokładną rekalkulację dla innych krajów i uwarunkowań kulturowych w celu uwzględnienia trendów czasowych w zakresie umieralności i częstości występowania czynników ryzyka, co ma duże znaczenie ze względu na zróżnicowanie kulturowe w obrębie Europy.

Jak zauważono we wprowadzeniu, ustalenie wartości progowych, które skłaniałyby do pewnych interwencji, stwarza problemy, ponieważ ryzyko jest ciągle i nie ma żadnej wartości progowej, powyżej której np. stosowanie jakiegoś leku byłoby automatycznie wskazane. Szczególny problem w tej kwestii dotyczy młodych osób z dużym nasileniem czynników ryzyka: małe ryzyko bezwzględne może u nich maskować duże ryzyko względne, które wymaga zalecenia intensywnych zmian stylu życia. W wytycznych z 2003 r. [44] zaproponowano, aby ekstrapolować ryzyko do wieku 60 lat w celu podkreślenia, że w przyszłości ryzyko bezwzględne stanie się duże, jeżeli nie zostaną podjęte działania prewencyjne. Tę część tekstu sformułowano inaczej, a ponadto do tablic ryzyka bezwzględnego dodano tablicę ryzyka względnego, aby zilustrować to, że zwłaszcza u młodszych osób zmiany stylu życia mogą spowodować znaczne zmniejszenie ryzyka, a także ograniczyć wzrost ryzyka, który nastąpi wraz z wiekiem. Nowym podejściem do tego problemu w niniejszych wytycznych jest koncepcja wieku ryzyka sercowo-naczyniowego (*cardiovascular risk age*), którą omówiono w dalszym fragmencie tej części.

Inny problem dotyczy starszych osób. W niektórych kategoriach wieku u większości osób, zwłaszcza mężczyzn, ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oszacowane na podstawie tylko wieku (i płci) przekracza 5–10% nawet wtedy, kiedy nasilenie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest stosunkowo małe. Mogłoby to prowadzić do nadużywania leków u osób w podeszłym wieku. Tę kwestię również bardziej szczegółowo przeanalizowano w dalszym fragmencie tej części wytycznych.

Rolę stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) w szacowaniu ryzyka poddano ponownej systematycznej ocenie z wykorzystaniem bazy danych z badania SCORE [48, 49]. W pracach tych wykazano, że stężenie HDL-C może przyczyniać się w istotnym stopniu do szacowania ryzyka, jeżeli wprowadzi się je jako zmienną

niezależną. Na przykład, stężenie HDL-C modyfikuje ryzyko na wszystkich jego poziomach oszacowanych za pomocą tablic SCORE dla stężenia cholesterolu całkowitego [50]. Ponadto efekt ten obserwuje się dla obu płci i we wszystkich grupach wieku, włącznie ze starszymi kobietami [51]. Jest to szczególnie ważne w przypadku ryzyka tuż poniżej wartości progowej dla intensywnej modyfikacji ryzyka, czyli 5%. Wiele z tych osób będzie kwalifikowało się do zalecenia takiej intensywnej modyfikacji ryzyka, jeżeli stężenie HDL-C jest u nich małe [50]. Elektroniczna, interaktywna wersja skali SCORE — HeartScore (dostępna na stronie internetowej: [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)) — jest obecnie adaptowana w celu umożliwienia uwzględnienia wpływu stężenia HDL-C na ryzyko całkowite.

Już od wielu lat dyskutuje się nad rolą zwiększonego stężenia triglicerydów (TG) w osoczu jako wskaźnika predykcyjnego CVD. Stężenie TG na czczo wiąże się z ryzykiem w analizach jednozmiennych, ale uwzględnienie innych czynników, zwłaszcza stężenia HDL-C, zmniejsza siłę tej zależności. Po uwzględnieniu wpływu stężenia HDL-C nie obserwuje się istotnego związku między stężeniem TG a CVD [52]. Ostatnio zwrócono większą uwagę na stężenie TG nie na czczo, które może być silniej związane z ryzykiem niezależnie od wpływu stężenia HDL-C [53–55].

Wykazano, że częstotliwość rytmu serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka CVD w populacji ogólnej [56, 57]. Ze zwiększeniem spoczynkowej częstotliwości rytmu serca wiąże się szczególnie występowanie nagłych zgonów sercowych (SCD) [57]. Pomiarów spoczynkowej częstotliwości rytmu serca należy dokonywać w pozycji siedzącej po 5-min odpoczynku i powinny one stanowić element rutynowego badania przedmiotowego, kiedy ocenia się ryzyko sercowo-naczyniowe.

W 2 dużych badaniach obserwacyjnych wykazano zwiększone ryzyko incydentów sercowych u osób, u których z czasem nastąpił wzrost częstotliwości rytmu serca w spoczynku [58, 59]. Odwrotną zależność, tj. mniejsze ryzyko CVD u osób, u których częstotliwość rytmu serca uległa z czasem zmniejszeniu, wykazano jednak tylko w jednym z tych badań [58]. Dotychczas nie przeprowadzono żadnej próby klinicznej, w której oceniono by zmniejszanie częstotliwości rytmu serca w celu prewencji CVD w zdrowej populacji, a zatem farmakologiczne zwalnianie czynności serca w prewencji pierwotnej nie może być zalecane.

Wykazano, że przyspieszona czynność serca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kolejnych incydentów sercowych u osób z jawną CVD [60, 61]. U pacjentów po MI i z HF stosowanie beta-adrenolityków w uważnie dobieranych dawkach wiąże się z poprawą wyników leczenia [62, 63]. Ostatnio w próbach klinicznych wykazano korzyści z „izolowanego” zwolnienia czynności serca (*pure heart rate reduction*, tj. za pomocą leku wpływającego tylko na węzeł zatokowy) u osób ze spoczynkową częstotliwością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń na

minutę i upośledzoną czynnością lewej komory (w przebiegu CHD lub HF) [64, 65]. Obecnie brakuje wystarczających dowodów, aby zalecić określoną docelową częstotliwość rytmu serca.

Uwzględnienie wpływu dodatkowych czynników ryzyka, takich jak stężenie HDL-C, masa ciała, wywiady rodzinne i nowsze wskaźniki ryzyka, jest trudne w warunkach ograniczeń nakładanych przez tablice ryzyka w wersji drukowanej. Elektroniczna wersja skali SCORE, HeartScore, ma pod tym względem mniej ograniczeń. Obecnie stanowi ona replikę skali SCORE w formacie elektronicznym, ale w przyszłości zostanie wykorzystana do uwzględniania wyników nowych analiz danych z badania SCORE, takich jak te, które odnoszą się do stężenia HDL-C, kiedy zostaną one sprawdzone i zweryfikowane. Należy jednak podkreślić, że mimo zidentyfikowania wielu innych czynników ryzyka poza tymi kilkoma, które uwzględniono w dostępnych funkcjach ryzyka [np. stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i homocysteiny], ich udział w szacowanym bezwzględny ryzyku sercowo-naczyniowym u poszczególnych pacjentów (w skojarzeniu z wpływem tradycyjnych czynników ryzyka) jest na ogół niewielki [66].

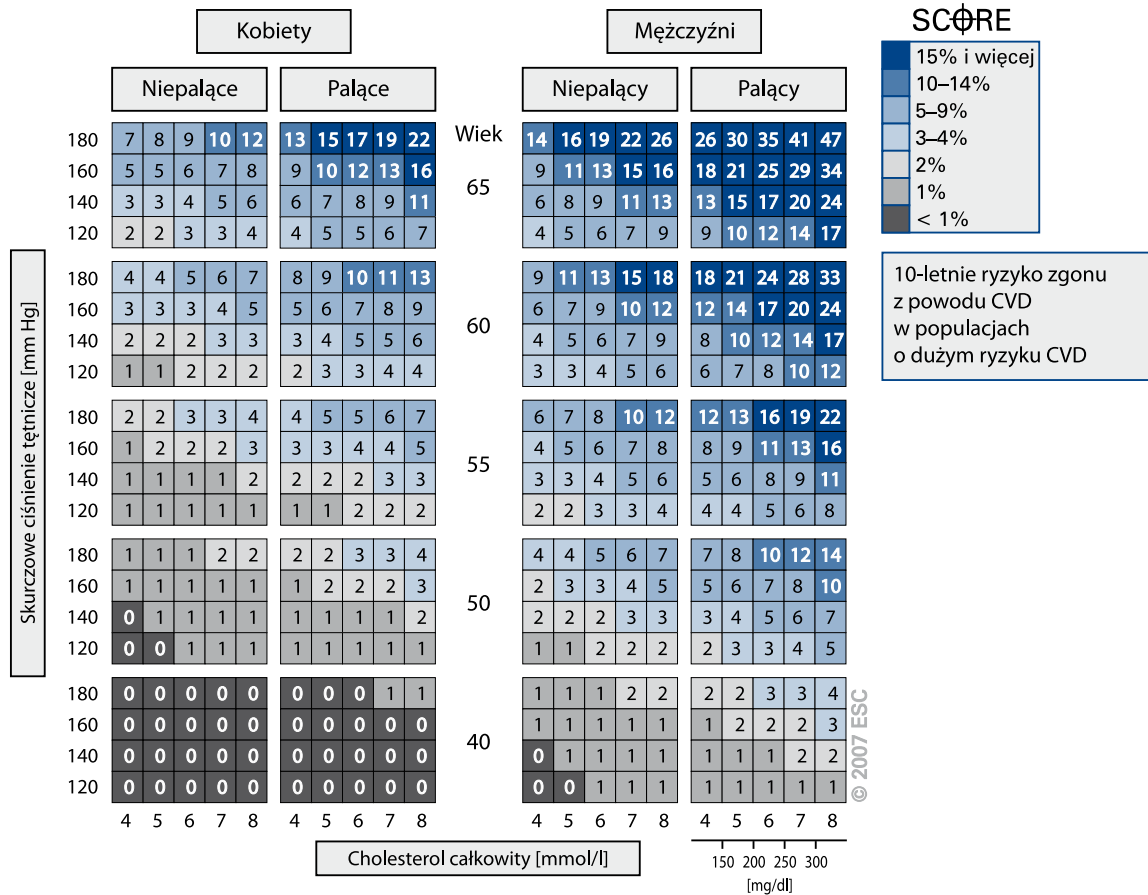
Ponownie przeanalizowano również wpływ cukrzycy deklorowanej przez badanych. Mimo niejednorodności między grupami wydaje się, że wpływ cukrzycy na ryzyko jest większy niż stwierdzono to w systemach szacowania ryzyka opartych na kohorcie ocenianej w badaniu Framingham, a wartości ryzyka względnego wynoszą ok. 5 u kobiet i 3 u mężczyzn.

Zalety posługiwania się tablicami ryzyka podsumowano w poniższej tabeli.

Tablice ryzyka SCORE przedstawiono na rycinach 3–5, włącznie z tablicą ryzyka względnego. W dalszej części zamieszczono instrukcje dotyczące ich stosowania i użytych dodatkowych kwalifikatorów ryzyka.

Zalety posługiwania się tablicą ryzyka
• Intuicyjne, łatwe w użyciu narzędzie
• Uwzględnia wieloczynnikowy charakter chorób serca i naczyń
• Zapewnia elastyczność leczenia — jeżeli nie można osiągnąć doskonałego wyniku w przypadku określonego czynnika ryzyka, to ryzyko nadal można zmniejszyć poprzez uzyskanie większych zmian innych czynników ryzyka
• Umożliwia bardziej obiektywną ocenę zmian ryzyka w czasie
• Dostarcza klinicystom wspólnego języka odnoszącego się do ryzyka
• Pokazuje, w jaki sposób ryzyko zwiększa się z wiekiem
• Nowa tablica ryzyka względnego ułatwia zilustrowanie, że u młodej osoby z małym ryzykiem bezwzględny ryzyko względne może być dość znaczne i poddawać się modyfikacji
• W takiej sytuacji użyteczne może być również obliczenie indywidualnego „wieku ryzyka” ( <i>risk age</i> )





Krajami dużego ryzyka CVD są wszystkie kraje niewymienione pod tablicą dla krajów małego ryzyka (ryc. 4). W niektórych z tych krajów ryzyko sercowo-naczyniowe jest **bardzo duże** i posługiwanie się tablicą dla krajów dużego ryzyka może powodować niedoszacowanie ryzyka w krajach bardzo dużego ryzyka. Tym krajami są: Armenia, Azerbejdżan, Białoruś, Bułgaria, Gruzja, Kazachstan, Kirgistan, Litwa, Łotwa, Macedonia, Mołdawia, Rosja, Ukraina i Uzbekistan.

**Rycina 3.** Tablica ryzyka SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych (CVD) w krajach dużego ryzyka CVD oszacowane na podstawie następujących czynników ryzyka: wieku, płci, palenia tytoniu, skurczowego ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu całkowitego.

Należy zauważyć, że tablica z ryciny 5 przedstawia ryzyko względne, a nie bezwzględne. Oznacza to, że u osoby obciążonej, która znajduje się w prawym górnym kwadracie tablicy, ryzyko jest 12-krotnie większe niż u osoby znajdującej się w lewym dolnym kwadracie. Może to być pomocne, kiedy prowadzi się poradnictwo dotyczące potrzeby zmian stylu życia u młodych osób z małym ryzykiem bezwzględnym, ale dużym ryzykiem względnym.

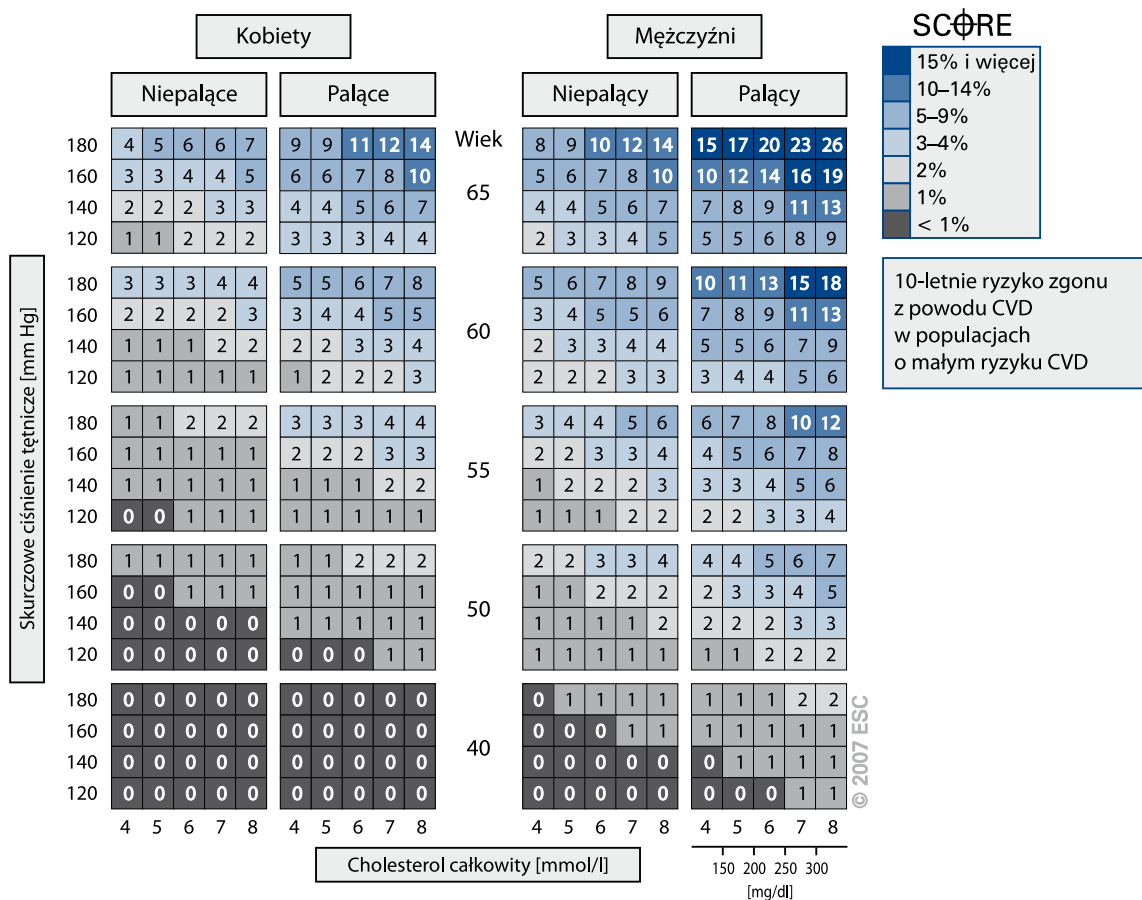
**Wiek ryzyka sercowo-naczyniowego (cardiovascular risk age)**

Wiek ryzyka u osoby z kilkoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego to wiek osoby bez czynników ryzyka, której 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD jest na tym samym poziomie [tj. w sytuacji, w której ryzyko wynika tylko z niepoddających się modyfikacji czynników ryzyka, takich jak wiek i płeć — przyp. tłum.]. Na przykład, u osoby

w wieku 40 lat z grupy dużego ryzyka wiek ryzyka może wynosić  $\geq 60$  lat. Wiek ryzyka jest intuicyjnym i łatwym do zrozumienia sposobem zilustrowania prawdopodobnego zmniejszenia oczekiwanej długości życia, które może nastąpić u młodej osoby z małym ryzykiem bezwzględnym, ale dużym ryzykiem względnym, jeżeli nie zastosuje się u niej odpowiednich środków zapobiegawczych.

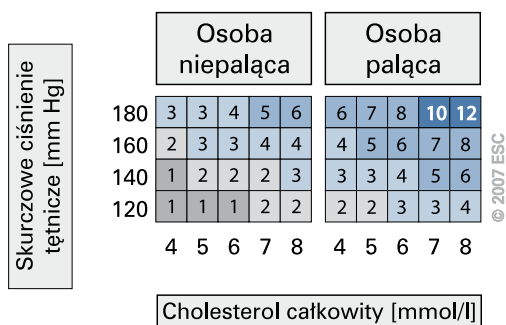
Wiek ryzyka można oszacować wizualnie na podstawie tablicy ryzyka SCORE, co zilustrowano na rycinie 6. Wiek ryzyka oblicza się wtedy poprzez porównanie z osobą z idealnymi wartościami czynników ryzyka, czyli niepalącą tytoniu, ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym 4 mmol/l (155 mg/dl) i z SBP wynoszącym 120 mm Hg [67]. Wiek ryzyka jest również obliczany automatycznie w najnowszej wersji elektronicznej skali HeartScore (www.HeartScore.org).





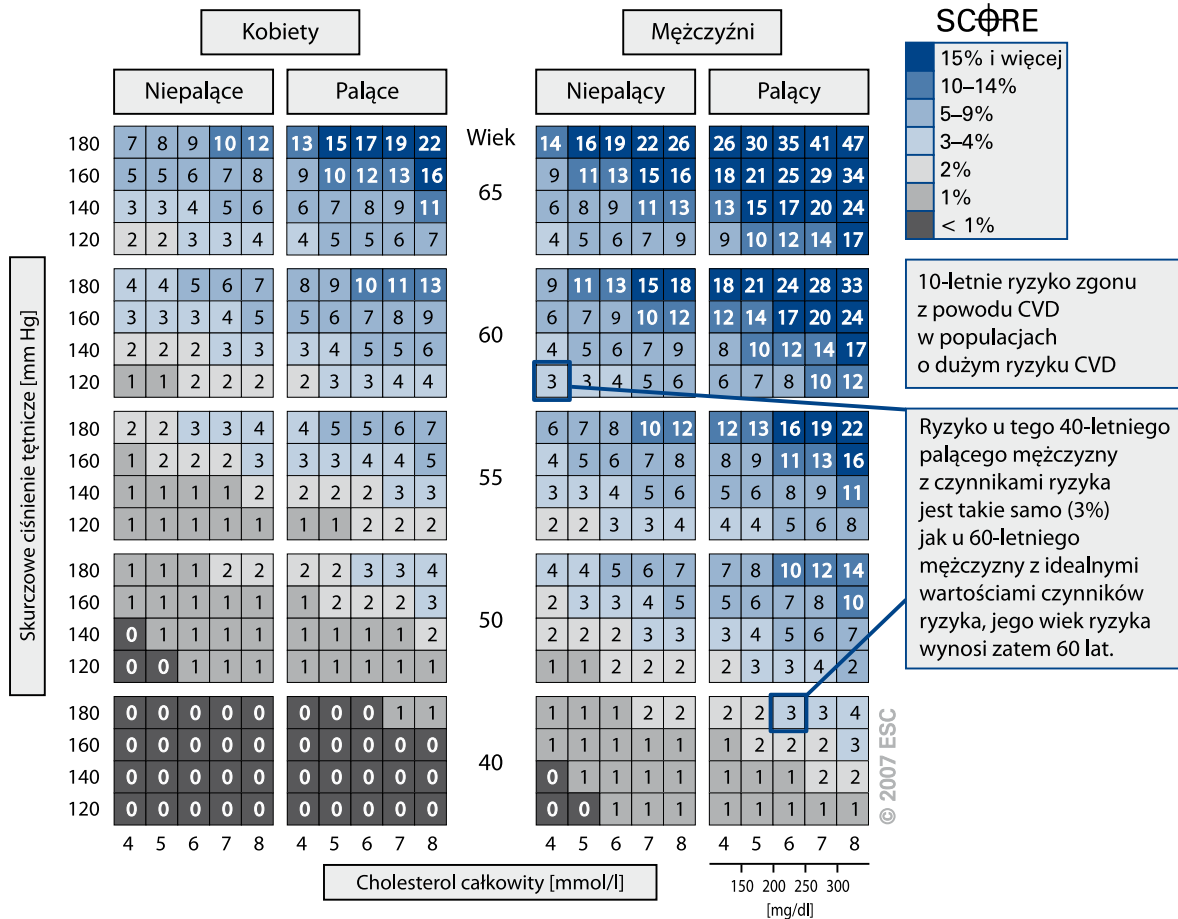
Krajami małego ryzyka CVD są:  
 Andora, Austria, Belgia, Cypr, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Grecja, Islandia, Irlandia, Izrael, Luksemburg, Malta, Monako, Niemcy, Norwegia, Portugalia, San Marino, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania i Włochy.

**Rycina 4.** Tablica ryzyka SCORE: 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych (CVD) w krajach małego ryzyka CVD oszacowane na podstawie następujących czynników ryzyka: wieku, płci, palenia tytoniu, skurczowego ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu całkowitego. Ryzyko wszystkich incydentów CVD (śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu) jest ok. 3-krotnie większe od podanych wartości



**Rycina 5.** Tablica ryzyka względnego dla umieralności 10-letniej. Przeliczenie stężenia cholesterolu z mmol/l na mg/dl: 8 = 310, 7 = 270, 6 = 230, 5 = 190, 4 = 155.

Wykazano, że wiek ryzyka jest niezależny od rodzaju użytego sercowo-naczyniowego punktu końcowego [67], co pozwala ominąć dylemat, czy stosować system szacowania ryzyka oparty na umieralności z powodu CVD, czy też na bardziej atrakcyjnym, ale mniej wiarygodnym punkcie końcowym, jakim są wszystkie incydenty CVD. Wiek ryzyka można wykorzystać w każdej populacji niezależnie od początkowego ryzyka i zmian umieralności w czasie, a więc unika się w ten sposób potrzeby rekalkibracji [68]. Obecnie zaleca się wykorzystywanie wieku ryzyka jako narzędzia ułatwiającego przekazywanie informacji o ryzyku (komunikowanie ryzyka), zwłaszcza młodszym osobom z małym ryzykiem bezwzględnym, ale dużym ryzykiem



Rycina 6. Ilustracja koncepcji wieku ryzyka

względny. Nie zaleca się natomiast, aby opierać decyzje terapeutyczne na wieku ryzyka.

**Co to jest kraj małego ryzyka? (kraje wymienione na rycinie 4)**

Zmniejszenie umieralności z powodu CVD, które nastąpiło w wielu krajach europejskich, oznacza, że więcej krajów należy obecnie do kategorii małego ryzyka. Mimo że każda wartość odcięcia jest arbitralna i może być przedmiotem dyskusji, w niniejszych wytycznych te wartości odcięcia są oparte na umieralności z powodu CVD i cukrzycy wśród osób w wieku 45–74 lat w 2008 r. (220 na 100 000 wśród mężczyzn i 160 na 100 000 wśród kobiet) [69]. Tak przyjęte wartości progowe definiują 21 krajów i wskazują punkt, w którym znajduje się wyraźna przerwa między tymi krajami a następnym, 22 krajem — Czechami.

Punktem wyjścia do stworzenia listy krajów małego ryzyka zamieszczonej na rycinie 4 były kraje europejskie, które są członkami ESC. Kilka krajów europejskich nie jest jednak członkami ESC, ponieważ nie ma w nich

krajowego towarzystwa kardiologicznego lub też są one bardzo małe. Ponadto JTF uznała, że rozsądne będzie uwzględnienie również tych krajów z basenu Morza Śródziemnego, które są członkami ESC, ale nie są ściśle „europejskie” zgodnie z terminologią WHO.

**Kraje bardzo dużego ryzyka**

W niektórych krajach europejskich ryzyko jest ponad 2-krotnie większe od umieralności z powodu CVD wynoszącej 220 na 100 000 wśród mężczyzn, którą przyjęto jako definicję krajów małego ryzyka. Stosunek liczby mężczyzn do kobiet umierających z powodu CVD jest w tych krajach mniejszy niż w krajach małego ryzyka, co wskazuje na większe nasilenie tego problemu u kobiet. Nawet tablice dla krajów dużego ryzyka mogą zaniżać ryzyko w tych krajach. Kraje, w których umieralność z powodu CVD przekracza 500 na 100 000 wśród mężczyzn i 250 na 100 000 wśród kobiet, należą do grupy krajów bardzo dużego ryzyka i zostały wymienione na rycinie 3. Wszystkie pozostałe kraje są krajami dużego ryzyka.

**Jak posługiwać się tablicami do szacowania ryzyka?**

- Stosowanie tablicy dla krajów małego ryzyka zaleca się w krajach wymienionych na rycinie 4. We wszystkich innych krajach Europy i basenu Morza Śródziemnego zaleca się stosowanie tablicy dla krajów dużego ryzyka. Trzeba zauważyć, że w kilku krajach przeprowadzono krajową rekalkulację w celu uwzględnienia trendów czasowych w zakresie umieralności, a także rozkładu czynników ryzyka. Takie tablice prawdopodobnie lepiej odzwierciedlają obecne poziomy ryzyka.
- Aby oszacować 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD u danej osoby, należy znaleźć właściwy kwadrat dla jej płci, statusu pod względem palenia tytoniu i wieku. W tym kwadracie trzeba znaleźć pole, które najlepiej odpowiada ciśnieniu tętniczemu i stężeniu cholesterolu całkowitego lub stosunkowi stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia HDL-C u danej osoby. Oszacowane ryzyko powinno zostać skorygowane w górę, jeżeli osoba ta zbliża się do następnej kategorii wieku.
- U osób należących do grupy małego ryzyka wskazane jest poradnictwo w celu utrzymania statusu małego ryzyka. Mimo że żadna wartość progowa nie może być stosowana uniwersalnie, intensywność zalecanej modyfikacji ryzyka powinna zwiększać się wraz ze wzrostem ryzyka. Zasadniczo, osoby z ryzykiem zgonu z powodu CVD wynoszącym  $\geq 5\%$  kwalifikują się do zalecenia intensywnej modyfikacji czynników ryzyka poprzez zmiany stylu życia i mogą odnosić korzyści z farmakoterapii. Jeżeli ryzyko przekracza 10%, częściej jest konieczna farmakoterapia. U osób w wieku  $> 60$  lat te wartości progowe powinny być interpretowane bardziej liberalnie, ponieważ w tej grupie ryzyko wynikające z samego wieku jest już normalnie bliskie tym wartościom, nawet jeżeli nasilenie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest „prawidłowe”.
- Tablica ryzyka względnego może być przydatna do identyfikacji młodych osób mogących odnieść korzyści z poradnictwa, nawet jeżeli ryzyko bezwzględne jest u nich małe.
- Tablice ryzyka można wykorzystywać jako źródło przybliżonych wskazówek na temat efektów redukcji czynników ryzyka, z uwzględnieniem pewnego opóźnienia czasowego, zanim nastąpi faktyczne zmniejszenie ryzyka, a także tego, że lepszych szacunkowych danych na temat korzyści dostarczają na ogół wyniki RCT. U osób, które przestają palić tytoń, ryzyko zmniejsza się zasadniczo o połowę.

**Dodatkowe kwalifikatory ryzyka**

- Przedstawione tablice mogą ułatwiać ocenę ryzyka i jego zmniejszanie, ale muszą być interpretowane z uwzględnieniem wiedzy i doświadczenia klinicysty, zwłaszcza w odniesieniu do lokalnych warunków.

- Ryzyko będzie przeszacowane w krajach, w których umieralność z powodu CVD zmniejsza się, i niedoszacowane w tych krajach, w których umieralność z powodu CVD ulega zwiększeniu.
- W każdym wieku oszacowane ryzyko jest mniejsze u kobiet niż u mężczyzn. Analiza tablic ryzyka ujawnia, że u kobiet ryzyko pojawia się po prostu z opóźnieniem: 60-letnia kobieta przypomina pod względem ryzyka 50-letniego mężczyznę.

**Ryzyko może być również większe, niż wynika to z tablic, u osób:**

- prowadzących siedzący tryb życia i osób z otyłością centralną: ta charakterystyka leży u podłoża wielu innych aspektów ryzyka, które wymieniono poniżej. Zwiększone ryzyko związane z nadwagą jest większe u osób młodszych niż u starszych;
- znajdujących się w trudnej sytuacji społecznej i osób należących do mniejszości etnicznych;
- z cukrzycą: tablice ryzyka SCORE powinny być stosowane tylko u chorych na cukrzycę typu 1 bez powikłań narządowych. Ryzyko zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia glukozy we krwi, zanim jeszcze rozwinie się jawna cukrzyca;
- z małym stężeniem HDL-C, zwiększonym stężeniem TG, fibrynogenu, apolipoproteiny B (apoB) i lipoproteiny(a) [Lp(a)], zwłaszcza w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej, a także być może u osób ze zwiększonym stężeniem CRP oznaczanym metodą o dużej czułości (hs-CRP); zwłaszcza małe stężenie HDL-C jest wskaźnikiem zwiększonego ryzyka u obu płci, we wszystkich grupach wiekowych i dla wszystkich poziomów ryzyka [51];
- bezobjawowych, u których stwierdzono przedkliniczne zmiany miażdżycowe, np. blaszki miażdżycowe wykryte ultrasonograficznie w tętnicach szyjnych;
- z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą chorobą nerek [filtracja kłębuszkowa (GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>];
- z przedwczesną CVD w wywiadach rodzinnych.

**Priorytety prewencji**

Im większe jest ryzyko, tym większe istnieją korzyści z działań prewencyjnych, co stanowiło podstawę do sformułowania poniższych priorytetów.

**1. Bardzo duże ryzyko**

Do grupy bardzo dużego ryzyka należą osoby spełniające dowolny z poniższych warunków:

- CVD udokumentowana metodami inwazyjnymi lub nieinwazyjnymi (takimi jak koronarografia, metody medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, ultrasonograficzne obrazowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych), przebyty MI, ACS, rewaskularyzacja wieńcowa (PCI, CABG) bądź inny zabieg rewaskularyzacji

tętnicznej, niedokrwienne udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych;

- cukrzyca (typu 1 lub 2) z jednym lub wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub powikłaniami narządowymi (takimi jak mikroalbuminuria, czyli wydalanie albumin z moczem w przedziale 30–300 mg/d.);
- ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD obliczone za pomocą skali SCORE wynoszące  $\geq 10\%$ .

## 2. Duże ryzyko

Do grupy dużego ryzyka należą osoby spełniające dowolny z poniższych warunków:

- znacznie zwiększone wartości pojedynczych czynników ryzyka, np. rodzinne zaburzenia lipidowe lub ciężkie nadciśnienie tętnicze;
- cukrzyca (typu 1 lub 2) bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ani powikłań narządowych;
- umiarkowana przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD obliczone za pomocą skali SCORE wynoszące  $\geq 5\%$ , ale < 10%.

## 3. Umiarkowane ryzyko

Do grupy umiarkowanego ryzyka zalicza się osoby, u których ryzyko obliczone w skali SCORE wynosi  $\geq 1\%$ , ale < 5%. Do tej kategorii należy wiele osób w średnim wieku. To ryzyko jest dodatkowo modyfikowane przez czynniki wymienione wyżej.

## 4. Małe ryzyko

Do grupy małego ryzyka należą osoby z ryzykiem w skali SCORE wynoszącym < 1%, u których nie występują dodatkowe kwalifikatory ryzyka przesuwające ich do grupy umiarkowanego ryzyka.

Te kategorie ryzyka są zgodne ze wspólnymi wytycznymi *European Atherosclerosis Society* i ESC dotyczącymi zaburzeń lipidowych [70]. W tych wspólnych wytycznych przedstawione dalsze wskazówki na temat interwencji dotyczących parametrów lipidowych w zależności od tych kategorii ryzyka.

## Wnioski

Szacowanie ryzyka całkowitego pozostaje zasadniczym elementem niniejszych wytycznych. System SCORE uzupełniono o szacunkową ocenę łącznego ryzyka CVD w połączeniu z oceną ryzyka zgonu z powodu CVD. Uwzględniono nowe dane na temat cukrzycy. Dodano informacje dotyczące zarówno ryzyka względnego, jak i bezwzględnego, aby ułatwić poradnictwo u młodszych osób, u których małe ryzyko bezwzględne może maskować znaczne i poddające się modyfikacji ryzyko względne, które bez odpowiedniej interwencji doprowadzi z wiekiem do wzrostu ryzyka bezwzględnego.

Priorytety zdefiniowane w tej części są przeznaczone do stosowania w praktyce klinicznej i odzwierciedlają to, że osoby z grupy największego ryzyka incydentu CVD odnoszą

największe korzyści ze stosowania środków zapobiegawczych. To podejście powinno uzupełniać działania z zakresu zdrowia publicznego w celu redukcji czynników ryzyka w populacji i propagowania zdrowego stylu życia.

Zasady szacowania ryzyka i definiowania priorytetów odzwierciedlają próbę uczynienia tych złożonych zagadnień prostymi i dostępnymi, ale muszą być one interpretowane w świetle zarówno szczegółowej wiedzy lekarza na temat pacjenta, jak i lokalnych wytycznych i warunków.

## Luki w dowodach

- Obecne systemy klasyfikowania dowodów przywiązują największą wagę do RCT. Jest to właściwe, ale wiele modyfikacji stylu życia gorzej poddaje się takiej ocenie niż stosowane leczenie, które zyskuje na ogół dowody lepszej rangi. Mimo że w systemie GRADE próbuje się zaradzić temu problemowi, potrzebne są dalsze debaty.
- W ostatnim czasie nie przeprowadzono żadnych RCT dotyczących wykorzystania oceny ryzyka całkowitego do oceny i zmniejszania ryzyka.
- Osoby młode, kobiety, osoby starsze i mniejszości etnicznej są wciąż niedostatecznie reprezentowane w próbach klinicznych.
- Potrzebne jest systematyczne porównanie obecnych międzynarodowych wytycznych w celu zdefiniowania zgodnych kwestii i określenia przyczyn rozbieżności.

## 3.2. GENETYKA

### Główne przesłanie

- Znaczenie rodzinnego występowania CVD o wczesnym początku nie jest jeszcze dostatecznie zrozumiane w praktyce klinicznej.

Rodzinne występowanie chorób o etiologii miażdżycowej i ich głównych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia) powinno być systematycznie oceniane u krewnych pierwszego stopnia każdego pacjenta, u którego taka choroba wystąpiła w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet [73]. To zalecenie nie jest realizowane w dostateczny sposób. W systemie SCORE wywiady rodzinne są prawdopodobnie uwzględnione w bardzo ogólny sposób, a ryzyko wynikające z wpływu tego czynnika jest najpewniej zaniżone. Obciążające wywiady rodzinne odzwierciedlają zmienną kombinację czynników genetycznych i wspólnych czynników środowiskowych. Uzyskano dowody znacznej dziedziczności wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wydaje się, że wiele polimorfizmów genetycznych (wariantów sekwencji genetycznej, które występują z częstością > 1%) wiąże się z istotnie statystycznymi efektami na poziomie populacji. Ze względu na poligeniczne i wieloczynnikowe uwarunkowanie najczęstszych postaci CVD wpływ poszczególnych pojedynczych polimorfizmów pozostaje jednak dość niewielki. Badania genetyczne umożliwiają wykrywanie wariantów związanych ze zwiększonym ryzykiem poszczególnych czynników

## Zalecenia dotyczące badań genetycznych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmiennictwo
Testy DNA służące do wykrywania częstych polimorfizmów genetycznych aktualnie nie przyczyniają się w istotnym stopniu do rozpoznania, przewidywania ryzyka ani leczenia pacjentów i nie można ich obecnie zalecać	III	B	Silne	[71]
Dodatkowa wartość oceny genotypu jako postępowania alternatywnego lub uzupełniającego ocenę fenotypu w celu skuteczniejszego zmniejszenia ryzyka i wczesnej prewencji u krewnych nie może być zalecana	III	B	Silne	[72]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

ryzyka CVD, CHD lub udaru mózgu. Ostatnio pojawiły się komercyjnie dostępne testy służące do przewidywania indywidualnego ryzyka genetycznego, w tym testy oferowane bezpośrednio konsumentom. Korzyści kliniczne ze stosowania komercyjnych testów nie zostały dotychczas wykazane [74].

W niektórych sytuacjach proces poradnictwa genetycznego może zostać zoptymalizowany i rozszerzony dzięki kaskadowym badaniom przesiewowym, które umożliwiają identyfikację zagrożonych pacjentów i niezwłoczne leczenie krewnych dotkniętych chorobą, jak w przypadku hipercholesterolemii rodzinnej [72, 75].

### 3.3. WIEK I PŁEĆ

#### Główne przesłania

- CVD są zdecydowanie najczęstszą przyczyną śmierci wśród kobiet.
- Ryzyko CVD u kobiet, podobnie jak u mężczyzn, można zmniejszyć poprzez niepalenie tytoniu, aktywność fizyczną, unikanie nadwagi i kontrolowanie ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu we krwi (a także odpowiednie interwencje ukierunkowane na te czynniki ryzyka w przypadku stwierdzenia ich podwyższonych wartości).

Bardziej zaawansowany wiek oraz płeć męska zwiększają ryzyko CVD i czynniki te są „stałymi” elementami charakterystyki pacjentów wykorzystywanymi do oceny i stratyfikacji ryzyka [45]. Opowiadano się za wykorzystywaniem wieku  $\geq 55$  lat jako jedyne go czynnika ryzyka określającego potrzebę interwencji farmakologicznej za pomocą kombinacji małej

dawki leku hipotensyjnego, statyny i ASA [78]. Z wiekiem zwiększa się jednak również narażenie na częste czynniki ryzyka i stwierdzono, że w populacji fińskiej od 1/3 do 1/2 różnic ryzyka CHD w zależności od wieku (25–49 lat v. 50–59 lat oraz 60–64 lat) można wytłumaczyć wpływem palenia tytoniu, stosunku stężenia HDL-C do stężenia cholesterolu całkowitego, SBP, wskaźnika masy ciała (BMI) i cukrzycy [76]. Inne czynniki ryzyka, takie jak brak aktywności fizycznej i niski status społeczno-ekonomiczny, prawdopodobnie również przyczyniają się do różnic w zakresie ryzyka w zależności od wieku.

Wiek jest dobrym wskaźnikiem długości okresu ekspozycji na znane i nieznanne czynniki ryzyka CHD. U relatywnie młodych osób bezwzględne ryzyko wystąpienia incydentu CVD w ciągu najbliższych 10 lat jest małe mimo występowania pełnego zestawu czynników ryzyka. Na przykład, u 45-letniego mężczyzny, u którego SBP wynosi 180 mm Hg, a stężenie cholesterolu we krwi 8 mmol/l, 10-letnie ryzyko śmiertelnego incydentu CVD (obliczone na podstawie tablicy ryzyka SCORE) wynosi tylko 4%, co wskazywałoby, że nie ma potrzeby stosowania farmakoterapii. Natomiast tablica ryzyka względnego (ryc. 5) wskazuje, że ryzyko u tego mężczyzny jest już 12-krotnie większe niż u mężczyzny w takim samym wieku bez czynników ryzyka. Pięć lat później, kiedy ten mężczyzna będzie miał już 50 lat, jego ryzyko znajdzie się już w niebezpiecznej strefie i wyniesie 14% w ciągu 10 lat, a więc będzie on już wymagał leczenia. Podobne rozważania dotyczą kobiet, u których ryzyko bezwzględne w młodszym wieku

## Zalecenia dotyczące wieku i płci

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmiennictwo
U kobiet i osób starszych należy oceniać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego w taki sam sposób jak w innych grupach w celu ustalenia potrzeby stosowania określonych metod leczenia	I	B	Silne	[76, 77]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE



jest mniejsze, ale poszczególne czynniki ryzyka mogą być nasilone. W takich okolicznościach jest konieczna ocena kliniczna — skale ryzyka dostarczają tylko wskazówek, natomiast nie dyktują decyzji klinicznych. Pomocne może być inwestowanie w dodatkowe pomiary, takie jak określenie wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych na podstawie obrazowania metodą tomografii komputerowej (CT) [79], ale powoduje to znaczne zwiększenie kosztów i czasochłonności oceny ryzyka, a korzyści z takiego postępowania nie są udowodnione [80].

Choroby serca i naczyń są główną przyczyną śmierci kobiet we wszystkich krajach europejskich: wśród kobiet, które umierają w wieku < 75 lat, CVD jest przyczyną zgonu w 42% przypadków, w porównaniu z 38% wśród mężczyzn. Mniejsza zapadalność na CHD wśród kobiet — ale nie na udar mózgu — może być interpretowana jako ochronny efekt endogennych estrogenów. Analiza trendów czasowych i różnic między krajami wskazuje jednak na zmienność tej zależności, co powoduje, że powyższe wytłumaczenie staje się mało prawdopodobne [81]. Za powyższe różnice odpowiedzialne mogą być raczej różnice spożycia tłuszczów między płciami niż większy odsetek palaczy wśród mężczyzn [81]. Po menopauzie u kobiet nie następuje przyspieszenie tempa, w jakim wraz z wiekiem zwiększa się umieralność z powodu CVD, co wskazuje, że kobiety nie unikają ryzyka, a jedynie dochodzi do jego odłożenia w czasie. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA) opublikowało uaktualnione wytyczne dotyczące prewencji CVD u kobiet [82], w którym podkreślono, że z nielicznymi wyjątkami zalecenia są takie same u mężczyzn i kobiet. Zalecono posługiwanie się skalą ryzyka Framingham, ale wprowadzono kategorię „idealnego stanu zdrowia układu sercowo-naczyniowego”, która obejmuje brak czynników ryzyka, BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, systematyczną umiarkowaną lub intensywną aktywność fizyczną i zdrowy sposób odżywiania się. W amerykańskim badaniu *Women's Health Initiative* tylko 4% kobiet należało do tej idealnej kategorii, a u kolejnych 13% kobiet nie występowały czynniki ryzyka, ale nie przestrzegały one zasad zdrowego stylu życia [83]. Stwierdzono 18-procentową różnicę częstości występowania poważnych incydentów CVD na korzyść grupy z idealnym stanem zdrowia układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z grupą bez czynników ryzyka (odpowiednio 2,2% v. 2,6% w ciągu 10 lat).

#### **Najważniejsze nowe informacje**

- Bezobjawowe kobiety i osoby starsze odnoszą korzyści z szacowania i klasyfikowania ryzyka w celu określenia właściwego postępowania.

#### **Luki w dowodach**

- Konieczna jest dalsza ocena klinicznych metod diagnostycznych, które mogłyby ułatwić decyzje terapeutyczne u młodszych osób z dużym nasileniem czynników ryzyka.

### **3.4. PSYCHOSPOŁECZNE CZYNNIKI RYZYKA**

#### **Główne przesłania**

- Niski status społeczno-ekonomiczny, brak wsparcia społecznego, stres w pracy i życiu rodzinnym, depresja, lęk, wrogość oraz osobowość typu D przyczyniają się zarówno do ryzyka rozwoju CVD, jak i pogorszenia przebiegu klinicznego oraz rokowania w CVD.
- Te czynniki działają jako przeszkody utrudniające stosowanie się do zaleceń lekarskich i przyjmowanie przepisanych leków oraz podejmowanie wysiłków w celu poprawy stylu życia, a także propagowanie zdrowia i dobrostanu zarówno u poszczególnych pacjentów, jak i w całych populacjach. Ponadto zidentyfikowano wyodrębnione mechanizmy psychobiologiczne, które odgrywają bezpośrednią rolę w patogenezie CVD.

#### **3.4.1. Czynniki ryzyka**

##### ***Niski status społeczno-ekonomiczny***

W wielu badaniach prospektywnych wykazano, że wśród mężczyzn i kobiet charakteryzujących się niskim statusem społeczno-ekonomicznym, zdefiniowanym jako niski poziom wykształcenia, małe dochody, wykonywanie pracy o niskim statusie lub zamieszkiwanie w biednej okolicy, obserwuje się większą umieralność ogólną i umieralność z powodu CVD [ryzyko względne (RR) ok. 1,3–2,0] [87–91].

##### ***Izolacja społeczna i małe wsparcie społeczne***

Niedawne przeglądy systematyczne potwierdzają, że u osób, które są odizolowane lub odłączone od innych, istnieje zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu z powodu CVD. Brak wsparcia społecznego prowadzi również do zmniejszenia przeżywalności i gorszego rokowania wśród osób z klinicznymi objawami CVD (RR ok. 1,5–3,0) [92, 93].

##### ***Stres w pracy i w życiu rodzinnym***

Jak wynika z niedawnego przeglądu, uzyskano umiarkowanie silne dowody wskazujące, że stres związany z pracą (np. duże wymagania psychologiczne, brak wsparcia społecznego i przeciążenie pracą) jest czynnikiem ryzyka zapadalności na CVD u mężczyzn (iloraz szans (OR) 1,5) [94, 95]. Badania przeprowadzone u kobiet były zbyt nieliczne, aby można było sformułować jednoznaczne wnioski [94]. Wykazano też, że konflikty, kryzysy i długotrwałe warunki stresowe w życiu rodzinnym również zwiększają ryzyko CHD (hazard względny (HR) ok. 2,7–4,0), zwłaszcza u kobiet (RR ok. 2,9–4,0) [96, 97].

##### ***Depresja***

W kilku przeglądach systematycznych i metaanalizach wykazano, że kliniczna depresja i objawy depresji pozwalają przewidywać zapadalność na CHD (RR 1,6 i 1,9) [98–100]

## Zalecenia dotyczące czynników psychospołecznych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Czynniki psychospołeczne powinny być oceniane podczas zbierania wywiadów lub za pomocą wystandaryzowanych kwestionariuszy. Należy rozważyć indywidualnie ustalone postępowanie kliniczne w celu poprawy jakości życia i rokowania w chorobie wieńcowej	Ila	B	Silne	[84–86]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Sila zaleceń w klasyfikacji GRADE

oraz pogarszają rokowanie w CHD (OR 1,6 i 2,4) [100–102]. Wydaje się, że postrzegane wsparcie społeczne przeciwdziała niekorzystnym następstwom depresji [103], natomiast brak wsparcia zwiększa jej niekorzystne efekty [104].

### Lęk

Wyniki dużych badań epidemiologicznych wskazują, że napady lęku panicznego zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (HR odpowiednio 1,7 i 4,2) [105, 106], a uogólniony lęk fobiczny i napady lęku panicznego mogą pogarszać przebieg jawnej CVD (OR odpowiednio 1,01 i 2,0) [107–109]. W przeciwieństwie do tych rezultatów, na podstawie niedawnej retrospektywnej analizy danych z dużego prospektywnego badania kohortowego stwierdzono mniejszą umieralność ogólną wśród pacjentów z CVD wykazujących lęk (HR 0,7). Większą umieralność zaobserwowano jedynie wśród osób po MI z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory (HR 1,3), co wskazuje na przeciwstawne następstwa lęku w różnych podgrupach pacjentów z CVD [110]. Dwie niedawne metaanalizy potwierdziły jednak, że lęk jest niezależnym czynnikiem ryzyka zapadalności na CHD (HR 1,3) [111] i występowania zdarzeń niepożądanych po MI (OR odpowiednio 1,5 i 1,7) [112].

### Wrogość i gniew

Wrogość jest cechą osobowości, charakteryzującą się częstym doświadczaniem nieufności, wściekłości i gniewu, a także tendencją do angażowania się w agresywne relacje społeczne będące wyrazem niedostosowania. Niedawna metaanaliza potwierdziła, że gniew i wrogość wiążą się ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych zarówno u osób zdrowych, jak i chorych z CVD (HR 1,2) [113]. Szczególne znaczenie może mieć nieuzewnętrznianie gniewu, ponieważ u pacjentów z CVD, którzy tłumią gniew, ryzyko incydentów sercowych jest zwiększone (OR 2,9) [114].

### Osobowość typu D

W przeciwieństwie do izolowanych objawów depresji i lęku, które często występują epizodycznie, osobowość typu D (stresowa) charakteryzuje się trwałą tendencją do przeżywania szerszego spektrum negatywnych emocji (negatywna

afektywność) i hamowania samoekspresji w relacjach z innymi (zahamowanie społeczne). Wykazano, że osobowość typu D pozwala przewidywać niekorzystne rokowanie u pacjentów z CVD (OR 3,7) nawet po uwzględnieniu objawów depresji, stresu i gniewu [115].

### 3.4.2. Wspólne występowanie psychospołecznych czynników ryzyka a mechanizmy biobehawioralne

W większości sytuacji psychospołeczne czynniki ryzyka występują gromadnie u tych samych osób i w tych samych grupach. Na przykład, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn o niższym statusie społeczno-ekonomicznym i/lub z przewlekłym stresem częściej występują depresja, wrogość i izolacja społeczna [116, 117].

Do mechanizmów, które wiążą czynniki psychospołeczne ze zwiększonym ryzykiem CVD, należą: niezdrowy styl życia (częstsze palenie tytoniu, wybieranie niezdrowych produktów żywnościowych i mniejsza aktywność fizyczna), zwiększone wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej oraz niski stopień przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących zmian zachowania lub przyjmowania leków kardiologicznych [88, 90, 116–119]. Wykazano również, że przeszkody finansowe w dostępie do opieki zdrowotnej pozwalają przewidywać niekorzystne wyniki leczenia po MI [91].

U osób z depresją i/lub przewlekłym stresem występują ponadto zmiany czynności układu autonomicznego (w tym redukcja zmienności częstotliwości rytmu serca), osi podwzgórzowo-przysadkowej i innych wskaźników układu wewnątrzwydzielniczego, które wpływają na procesy hemostazy oraz zapalenia, czynność śródbłonna i perfuzję mięśnia sercowego [117, 118, 120]. Zwiększone ryzyko u pacjentów z depresją może również częściowo wynikać z niekorzystnych działań trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych [121, 122].

### 3.4.3. Ocena psychospołecznych czynników ryzyka

Ocena czynników psychospołecznych u pacjentów z CVD i osób z czynnikami ryzyka CVD ma zasadnicze znaczenie jako środek stratyfikacji przyszłych działań pre-

**Tabela 6.** Podstawowe pytania służące do oceny psychospołecznych czynników ryzyka w praktyce klinicznej

Niski status społeczno-ekonomiczny	Jakie ma Pan/Pani wykształcenie?
	Czy wykonuje Pan/Pani pracę fizyczną?
Stres w pracy i życiu rodzinnym	Czy brakuje Pani/Pani kontroli nad sposobem wypełniania swoich obowiązków w pracy?
	Czy nagrody są nieodpowiednie w stosunku do wkładanego wysiłku?
	Czy ma Pani/Pani jakieś poważne problemy z małżonkiem?
Izolacja społeczna	Czy mieszka Pan/Pani sam/-a?
	Czy brakuje Panu/Pani bliskiej osoby, której można by się zwierzać?
Depresja	Czy odczuwa Pan/Pani przygnębienie, depresję lub ma poczucie beznadziejności?
	Czy stracił(a) Pan/Pani zainteresowanie życiem i jego przyjemnościami?
Lęk	Czy często jest Pan/Pani zdenerwowany/-a, niespokojny/-a lub podminowany/-a?
	Czy często nie może Pan/Pani przestać się martwić lub opanować zmartwień?
Wrogość	Czy często złości się Pan/Pani z powodu drobnych rzeczy?
	Czy często denerwują Pana/Panią zwyczaje innych osób?
Osobowość typu D	Ogólnie rzecz biorąc, jak często jest Pan/Pani zdenerwowany/-a, rozdrażniony/-a lub przygnębiony/-a?
	Czy unika Pan/Pani dzielenia się swoimi myślami i uczuciami z innymi ludźmi?

wencyjnych w zależności od indywidualnego profilu ryzyka pacjenta. Wystandaryzowane narzędzia do oceny depresji, lęku, wrogości, statusu społeczno-ekonomicznego, wsparcia społecznego, stresu psychospołecznego oraz osobowości typu D są dostępne w wielu językach i krajach [115, 123]. Alternatywnie, wstępnej oceny czynników psychospołecznych można dokonywać podczas oceny klinicznej przeprowadzanej przez lekarzy, co wyszczególniono w tabeli 6.

Wykształcenie nie wyższe niż wynikające z powszechnego obowiązku szkolnego i/lub odpowiedź „tak” na jedno lub więcej pytań w tabeli 6 wskazują na większe ryzyko, niż wynika to z oceny za pomocą systemu SCORE lub kategorii priorytetów prewencji. Znaczenie czynników psychospołecznych w odniesieniu do jakości życia i medycznych wyników leczenia powinno zostać przedyskutowane z pacjentem; należy również rozważyć dalsze indywidualnie dostosowane postępowanie kliniczne (patrz część 4.5). Rutynowe przesiewowe wykrywanie depresji nie przyczynia się do lepszego rokowania sercowego wobec braku zmian w obecnych modelach leczenia chorób serca i naczyń [124].

#### **Najważniejsze nowe informacje**

- W niedawnych metaanalizach wykazano, że objawy lęku i osobowość typu D zwiększają ryzyko CVD oraz przyczyniają się do gorszych klinicznych wyników leczenia.

#### **Luki w dowodach**

- Uzyskano jedynie ograniczone dowody wskazujące na to, że rutynowe przesiewowe wykrywanie psy-

chospołecznych czynników ryzyka przyczynia się do rzadszego występowania incydentów sercowych w przyszłości, ponieważ taka przesiewowa ocena nie doprowadziła na razie do udoskonalenia modeli opieki zdrowotnej.

### **3.5. INNE BIOMARKERY RYZYKA**

#### **Główne przesłania**

- Nowe biomarkery mają jedynie ograniczoną dodatkową wartość, kiedy dodaje się je do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą algorytmu SCORE.
- Oznaczenia hs-CRP i homocysteiny mogą być wykorzystywane u osób z grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Mimo że liczba potencjalnych nowych czynników ryzyka zwiększa się każdego roku, to tylko kilka wskaźników spośród badanych przeszło pomyślnie ocenę siły dowodów klinicznych. Nowe biomarkery wybrano spośród opublikowanych danych, jeżeli zostały zbadane jako alternatywne lub uzupełniające wobec klasycznych czynników ryzyka pod względem ich zdolności do przewidywania lub modyfikowania 10-letniej chorobowości lub umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W niniejszych wytycznych rozważono w kontekście efektywności kosztowej w ocenie ryzyka indywidualnego w populacji ogólnej jedynie biomarkery oznaczane w krwi krążącej za pomocą wystandaryzowanych i zweryfikowanych metod (i zidentyfikowane jako czynniki ryzyka, których ocenę warto byłoby wprowadzić do praktyki klinicznej).

## Zalecenia dotyczące biomarkerów zapalenia

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Oznaczenia hs-CRP mogą być wykorzystywane w ramach rozszerzonej oceny ryzyka u pacjentów z nietypowym lub umiarkowanym ryzykiem CVD	IIb	B	Słabe	[125]
Oznaczenia hs-CRP nie powinny być wykonywane w celu oceny 10-letniego ryzyka CVD u bezobjawowych osób z grupy małego ryzyka i pacjentów z grupy dużego ryzyka	III	B	Silne	[126]
Stężenie fibrynogenu może być oznaczane w ramach rozszerzonej oceny ryzyka u pacjentów z nietypowym lub umiarkowanym ryzykiem CVD	IIb	B	Słabe	[127]
Stężenie fibrynogenu nie powinno być oznaczane w celu oceny 10-letniego ryzyka CVD u bezobjawowych osób z grupy małego ryzyka i pacjentów z grupy dużego ryzyka	III	B	Silne	[127]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; hs-CRP — białko C-reaktywne oznaczane metodą o dużej czułości

Kiedy odrzucono nowe biomarkery odnoszące się do metabolizmu glukozy, metabolizmu lipidów lub swoiste narządowo, które uwzględniono w odnośnych częściach niniejszych wytycznych (patrz część 4), zidentyfikowano dwie grupy układowych biomarkerów istotnych z perspektywy oceny ryzyka sercowo-naczyniowego:

- biomarkery zapalenia: hs-CRP, fibrynogen;
- biomarkery zakrzepowe: homocysteina, fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami (LpPLA2).

### 3.5.1. Biomarkery zapalenia (hs-CRP, fibrynogen)

W dużych badaniach prospektywnych uzyskano zgodne wyniki wskazujące na rolę hs-CRP jako czynnika ryzyka integrującego wiele czynników metabolicznych i związanych z zapaleniem o małej intensywności, które leżą u podłoża powstawania niestabilnych blaszek miażdżycowych, a wielkość wpływu tego czynnika odpowiada oddziaływaniu klasycznych głównych

czynników ryzyka. Marker ten zastosowano u osób, u których kliniczna ocena głównych czynników ryzyka CVD wskazywała na umiarkowane ryzyko [125, 126]. Wykorzystanie tego nowego biomarkera do oceny ryzyka ma jednak kilka słabych stron:

- mnogość czynników zakłócających: zależność od innych klasycznych głównych czynników ryzyka;
- brak precyzji: wąskie okno diagnostyczne dla stężenia hs-CRP i ryzyka CVD;
- brak swoistości: podobny poziom ryzyka innych, nie-sercowo-naczyniowych przyczyn chorobowości i umieralności (np. innych chorób charakteryzujących się zapaleniem o małej intensywności);
- brak zależności dawka–efekt lub zależności przyczynowo–skutkowej między zmianami stężenia hs-CRP a ryzykiem CVD;
- brak swoistych strategii terapeutycznych lub leków działających na krążące CRP, dla których uzyskano by dowody zmniejszania zapadalności na CVD;

## Zalecenia dotyczące biomarkerów zakrzepowych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Stężenie homocysteiny może być oznaczane w ramach rozszerzonej oceny ryzyka u pacjentów z nietypowym lub umiarkowanym ryzykiem CVD	IIb	B	Słabe	[128]
Stężenie homocysteiny nie powinno być oznaczane w celu prewencji CVD	III	B	Silne	[128]
Stężenie LpPLA2 może być oznaczane w ramach rozszerzonej oceny ryzyka u pacjentów z grupy dużego ryzyka ponownego wystąpienia ostrego incydentu miażdżycowo-zakrzepowego	IIb	B	Słabe	[129]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; LpPLA2 — fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami

- większy koszt testu w porównaniu z oceną klasycznych biologicznych czynników ryzyka (np. stężenia glukozy i lipidów we krwi);
- podobne zastrzeżenia wyrażano w odniesieniu do stężenia fibrynogenu [127].

### 3.5.2. Biomarkery zakrzepowe

#### Homocysteina

Wykazano precyzję stężenia homocysteiny jako niezależnego czynnika ryzyka CVD. Wpływ tego czynnika na ryzyko jest jednak niewielki i często uzyskiwano rozbieżne wyniki, głównie z powodu czynników zakłócających — żywieniowych, metabolicznych (np. choroba nerek) i związanych ze stylem życia [128]. Ponadto badania interwencyjne z użyciem witamin z grupy B, które zmniejszają stężenie homocysteiny w osoczu, wykazały, że nie jest to skuteczny sposób zmniejszania ryzyka CVD [128]. Jeżeli doda się do tego koszt testu, stężenie homocysteiny pozostaje markerem „drugiego rzutu” w odniesieniu do szacowania ryzyka CVD.

#### LpPLA2

Ostatnio LpPLA2 okazała się markerem, który charakteryzuje się dużą zgodnością wyników i precyzją jako niezależny czynnik ryzyka pęknięcia blaszek miażdżycowych oraz występowania incydentów miażdżycowo-zakrzepowych. W populacji ogólnej wpływ tego czynnika na ryzyko jest jednak niewielki, a badania miały pewne ograniczenia i były podatne na błędy. Jeżeli doda się do tego koszt testu, stężenie LpPLA2 pozostaje markerem „drugiego rzutu” w odniesieniu do szacowania ryzyka CVD [129].

#### Najważniejsze nowe informacje

- Pojawiające się nowe i zweryfikowane biomarkery mogą mieć dodatkową wartość w kontekście praktyki specjalistycznej, umożliwiając dokładniejszą ocenę ryzyka CVD w pewnych podgrupach pacjentów z umiarkowanym, nietypowym lub niezdefiniowanym ryzykiem (np. bezobjawowi pacjenci bez licznych głównych klasycznych czynników ryzyka, ale z rzadkimi metabolicznymi, zapalnymi, endokrynnymi lub społecznymi stanami związanymi z miażdżycą, bądź też wykazujący objawy progresji miażdżycy).

#### Luki w dowodach

- Zarówno w przypadku biomarkerów, które są już uznane, jak i nowych biomarkerów, które pojawią się w przyszłości, istnieje potrzeba ponownego zdefiniowania swoistych podgrup (z pośrednim, niezdefiniowanym lub nietypowym ryzykiem CVD), które odniosłyby największe korzyści z ich stosowania, zwłaszcza we wczesnym stadium prewencji pierwotnej.

## 3.6. METODY OBRAZOWE W PREWENCJI CHOROÓB UKŁADU SERCA I NACZYŃ

### Główne przesłanie

- Metody obrazowe mogą odgrywać rolę w ocenie ryzyka CVD u osób z grupy umiarkowanego ryzyka.

Konsekwencje miażdżycy tętnic wieńcowych mogą być obiektywnie oceniane w sposób nieinwazyjny za pomocą różnych metod, takich jak elektrokardiograficzna próba wysiłkowa na ruchomej bieżni lub cykloergometrze rowerowym, echokardiografia obciążeniowa lub scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego. Niestety, u wielu osób pierwszym przejawem CVD jest SCD. Wykrywanie pacjentów z bezobjawowymi zmianami chorobowymi ma zasadnicze znaczenie dla odpowiedniego programu prewencji.

Na każdym poziomie ekspozycji na czynniki ryzyka występuje znaczna zmienność nasilenia zmian miażdżycowych. Ta zmienność rozwoju choroby wynika prawdopodobnie z podatności genetycznej, kombinacji różnych czynników ryzyka oraz interakcji między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Pomiary dotyczące subklinicznej choroby mogą więc być użyteczne jako sposób poprawy zdolności przewidywania ryzyka CVD. Metody nieinwazyjne, takie jak ultrasonograficzna ocena tętnic szyjnych, CT strumienia elektronów, wielowarstwowa CT, ocena wskaźnika kostkowo-ramiennego (ABI) i rezonans magnetyczny (MRI), stwarzają możliwości bezpośrednich lub pośrednich pomiarów i monitorowania miażdżycy u bezobjawowych osób, ale konieczne jest udokumentowanie ich efektywności kosztowej.

#### 3.6.1. Wczesne wykrywanie chorób serca i naczyń u bezobjawowych osób za pomocą rezonansu magnetycznego

Oceniano przydatność obrazowania za pomocą MRI jako sposobu oceny zwężeń w tętnicach wieńcowych. Wartość tej metody jest wciąż dyskusyjna [141, 142]. Czułość, swoistość i dokładność diagnostyczna tej techniki nie są obecnie wystarczająco duże, aby można było za jej pomocą przesiewowo wykrywać zwężenia w tętnicach wieńcowych u bezobjawowych osób.

Ostatnio ocena ścian tętnic wieńcowych za pomocą MRI umożliwiła wykrycie ich dodatkowej przebudowy u bezobjawowych pacjentów z subkliniczną miażdżycą, co otworzyło nowy kierunek badań w dziedzinie prewencji CVD [143]. W warunkach *in vitro* MRI pozwala na rozróżnienie elementów składowych blaszek miażdżycowych w próbkach aorty oraz tętnic szyjnych i wieńcowych uzyskanych podczas autopsji [144]. Szybki rozwój technologiczny tej metody stworzył możliwości trójwymiarowego obrazowania ścian naczyń z wykorzystaniem techniki czarnej krwi, co pozwala na rozróżnienie „prawidłowych” i zmienionych chorobowo ścian naczyń *in vivo* [145]. Obecnie MRI jest obiecującym narzędziem badawczym, ale jego rutynowe zastosowanie



## Zalecenia dotyczące metod obrazowych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Pomiary IMT w tętnicach szyjnych i/lub przesiewowe wykrywanie blaszek miażdżycowych za pomocą ultrasonografii tętnic szyjnych należy rozważać w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych osób dorosłych z grupy pośredniego ryzyka	Ila	B	Silne	[130–132]
Pomiary ABI należy rozważać w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych osób dorosłych z grupy pośredniego ryzyka	Ila	B	Silne	[133–135]
Ocenę zwapnień w tętnicach wieńcowych za pomocą tomografii komputerowej należy rozważać w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych osób dorosłych z grupy pośredniego ryzyka	Ila	B	Słabe	[136–138]
Elektrokardiograficzną próbę wysiłkową można rozważać w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych osób dorosłych z grupy pośredniego ryzyka (w tym u osób dorosłych prowadzących siedzący tryb życia, które rozważają rozpoczęcie programu intensywnych ćwiczeń fizycznych), zwłaszcza jeżeli zwraca się uwagę na wskaźniki nieelektrokardiograficzne, takie jak wydolność fizyczna	IIb	B	Silne	[46, 139, 140]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

ABI — wskaźnik kostkowo-ramienny; IMT — grubość błony wewnętrznej i środkowej

pozostaje ograniczone i metoda ta nie jest jeszcze właściwa jako narzędzie identyfikacji pacjentów z grupy dużego ryzyka CVD [146].

### 3.6.2. Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (coronary calcium score)

Zwapnienia tętnic wieńcowych wskazują na zmiany miażdżycowe w tych tętnicach [147]. Z kolei, w miażdżycowo zmienionych tętnicach wieńcowych nie zawsze stwierdza się zwapnienia. Nasilenie zwapnień koreluje z łącznym nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [147]. Zwapnienia w tętnicach wieńcowych nie są wskaźnikiem ani stabilności, ani niestabilności blaszek miażdżycowych [148]. U pacjentów z ACS nasilenie zwapnień w tętnicach wieńcowych jest większe niż w grupach kontrolnych bez rozpoznanej CHD [149]. Ponadto podkreślono znaczenie komponentu zapalnego u pacjentów z ACS [150], co leży u podłoża koncepcji oceny łącznego nasilenia miażdżycy w tętnicach wieńcowych na podstawie ilościowej oceny zwapnień w tych naczyniach [151].

Większość danych naukowych na temat oceny obecności i rozległości zwapniałych zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych odnosi się do stosowania tzw. „wskaźnika Agatstona” [152].

Ostatnio zaproponowano, aby zastąpić ten wskaźnik parametrami wolumetrycznymi, takimi jak łączna objętość złogów wapnia (w mm<sup>3</sup>), masa wapnia (w mg) lub gęstość złogów wapnia (w mg/mm<sup>3</sup>). Nie wiadomo jednak na razie, czy dla potrzeb klinicznych te nowe parametry mają przewagę

nad wskaźnikiem Agatstona [153]. Wartość tego wskaźnika można dodatkowo zwiększyć, jeżeli uwzględni się rozkład wieku i płci w poszczególnych centylach [153].

Obecność złogów wapnia w tętnicy wieńcowej nie jest tożsama z obecnością istotnego zwężenia tętnicy, ponieważ swoistość przewidywania na tej podstawie zwężenia światła naczynia o  $\geq 50\%$  wynosi tylko 50%. Nieporozumienia, które pojawiły się w ostatnich latach w odniesieniu do oceny zwapnień w tętnicach wieńcowych i ekstrapolowania tych danych jako dowodu występowania CHD, wynikają z nieprecyzyjnego, wymiennego posługiwania się różnymi definicjami: mimo iż obecność zwapnień w tętnicach wieńcowych dowodzi „choroby wieńcowej” rozumianej jako miażdżycy tętnic wieńcowych, nie musi to oznaczać obecności istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, zdefiniowanych jako obecność zwężenia światła tętnicy o  $\geq 50\%$ .

Ocena zwapnień w tętnicach wieńcowych ma natomiast bardzo dużą ujemną wartość predykcyjną: dla wskaźnika Agatstona wynoszącego 0 ujemna wartość predykcyjna pozwalająca wykluczyć istotne zwężenie tętnicy wieńcowej wynosi prawie 100% [154]. W niedawnych badaniach zakwestionowano jednak ujemną wartość predykcyjną wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych, ponieważ mimo braku zwapnień jest możliwa obecność istotnego zwężenia. Taka sytuacja jest bardziej prawdopodobna w niestabilnej dławicy piersiowej lub MI bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) niż w przypadku stabilnych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, jak również zdarza się częściej u młodszych pacjentów [155]. W wielu badaniach prospektywnych wykazano

prognostyczne znaczenie ilości złogów wapnia w tętnicach wieńcowych.

Wskaźnik Agatstona jest niezależnym wskaźnikiem ryzyka w odniesieniu do nasilenia CHD [157] i jej znaczenia prognostycznego [158]. W badaniu *Rotterdam Coronary Calcification Study* wykazano, że wartości wskaźnika Agatstona w górnym kwartylu wiązały się z 12-krotnie zwiększonym ryzykiem MI — niezależnie od klasycznych czynników ryzyka — nawet u osób w podeszłym wieku [159].

Mimo że ocenę zwapnień w tętnicach wieńcowych wykorzystuje się obecnie powszechnie, metoda ta jest szczególnie przydatna u pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka [137]. W przypadku właściwie dobranych technik ekspozycja na promieniowanie wynosi ok. 1 mSv. W niedawnych badaniach wykazano również, że angiografia tętnic wieńcowych metodą wielowarstwowej CT z użyciem zmniejszonej dawki promieniowania jest bardzo skuteczną metodą restratyfikacji pacjentów do grupy małego lub dużego ryzyka po teście [160].

### 3.6.3. Ultrasonografia tętnic szyjnych

W badaniach populacyjnych wykazano korelację między nasileniem miażdżycy w obrębie jednego terytorium naczyniowego a zajęciem innych tętnic [130]. Dlatego też wczesne wykrywanie choroby tętnic u pozornie zdrowych osób koncentruje się na tętnicach obwodowych i szyjnych. W ocenie ryzyka za pomocą ultrasonografii tętnic szyjnych podstawowe znaczenie ma pomiar łącznej grubości błony wewnętrznej i środkowej (IMT) oraz ocena obecności i charakterystyki blaszek miażdżycowych.

Ocena IMT jest pomiarem odnoszącym się nie tylko do wczesnej miażdżycy, ale również przerostu/hiperplazji mięśni gładkich, który może się wiązać z czynnikami genetycznymi, nadciśnieniem tętniczym i zależnym od wieku sztywnieniem naczyń [132]. Mimo że wraz ze wzrostem IMT następuje stopniowy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, za nieprawidłową uważa się wartość  $> 0,9$  mm. U osób bez rozpoznanej CVD, ale ze zwiększoną IMT występuje zwiększone ryzyko incydentów sercowych i udaru mózgu. Mimo że względne ryzyko incydentów ulega niewielkiemu zmniejszeniu po korekcji statystycznej uwzględniającej obecność tradycyjnych czynników ryzyka, w przypadku zwiększonej IMT ryzyko pozostaje zwiększone [130].

Kiedy wykorzystuje się IMT do przewidywania zapadalności na udar mózgu, ryzyko zwiększa się stopniowo, ale nie liniowo, z większym tempem wzrostu ryzyka przy mniejszych wartościach IMT niż wtedy, gdy wartości tego parametru są większe [130]. Ryzyko incydentów sercowych w ciągu 4–7 lat obserwacji u pacjentów bez jawnej klinicznie CVD na początku obserwacji również wykazuje nieliniowy związek z IMT [131].

Blaszkę miażdżycową definiuje się jako ogniskową strukturę w obrębie wewnętrznej części ściany naczyniowej

o wymiarze co najmniej 0,5 mm (lub  $> 50\%$  IMT w najbliższym otoczeniu blaszki) bądź dowolny pomiar IMT  $\geq 1,5$  mm. Blaszki można charakteryzować na podstawie ich liczby, wielkości, nieregularności i echogeniczności (hipoechogenne lub zwapniałe). Obecność blaszek wywołuje związek zarówno z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych, jak i z ryzykiem incydentów naczyniowo-mózgowych. Blaszki hipoechogenne wskazują na większe ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych w porównaniu z blaszkami zwapniałymi.

Stwierdzono, że charakterystyka blaszek miażdżycowych oceniana za pomocą ultrasonografii tętnic szyjnych pozwala przewidywać późniejsze incydenty niedokrwienia mózgu [131]. U pacjentów z hipoechogennymi blaszkami powodującymi zwężenie światła naczynia ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych było o wiele większe niż w przypadku innych rodzajów blaszek. Ultrasonograficzne obrazowanie tętnic szyjnych jest nieinwazyjną metodą subklinicznej oceny miażdżycy. Wielkość IMT w tętnicach szyjnych jest niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym incydentów mózgowych i wieńcowych, ale wydaje się, że ma ona większą wartość predykcyjną u kobiet niż u mężczyzn. W rezultacie ocena ultrasonograficzna tętnic szyjnych może dostarczać informacji wykraczających poza ocenę tradycyjnych czynników ryzyka, które mogą ułatwiać podejmowanie decyzji dotyczących rozpoczęcia farmakoterapii w ramach prewencji pierwotnej.

Wykazano dodatkową wartość sztywności tętnic w stratyfikacji ryzyka u pacjentów. Wzrost sztywności tętnic zwykle wiąże się z uszkodzeniem ściany tętniczej, na co wskazują dane uzyskane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [161, 162].

### 3.6.4. Wskaźnik kostkowo-ramienny

Ocena ABI ciśnienia tętniczego jest łatwym do wykonania i powtarzalnym testem umożliwiającym wykrywanie bezobjawowych zmian miażdżycowych. Wartość ABI  $< 0,9$  wskazuje na obecność  $\geq 50\%$  zwężenia między aortą a dystalnymi tętnicami kończyny dolnej. Ze względu na możliwość do zaakceptowania czułość (79%) i swoistość ABI  $< 0,9$  uważa się za wiarygodny wskaźnik choroby tętnic obwodowych [133]. Wartość ABI wskazująca na istotną chorobę tętnic obwodowych ma dodatkową wartość w stosunku do wywiadów, ponieważ u 50–89% pacjentów z ABI  $< 0,9$  nie występuje typowe chromanie [134]. Wśród bezobjawowych pacjentów w wieku  $> 55$  lat ABI  $< 0,9$  można stwierdzić u 12–27% badanych. Nawet w populacji osób w podeszłym wieku (71–93 lat) mała wartość ABI identyfikuje podgrupę większego ryzyka CHD.

Wartość ABI pozwala również przewidywać przyszłe wystąpienie dławicy piersiowej, MI, zastoinowej HF, udaru mózgu, a także konieczności przeprowadzenia CABG lub operacji tętnic szyjnych [135]; ABI wykazuje odwrotny związek z ryzykiem CVD [163].

### 3.6.5. Oftalmoskopia

Wykazano, że nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicach siatkówki koreluje z nasileniem miażdżycy tętnicy wieńcowych, a także ze stężeniem cholesterolu, TG i apoB w surowicy [164]. Rola tej metody w ocenie ryzyka chorób naczyń pozostaje jednak niepewna.

### Najważniejsze nowe informacje

- Przesiewowa ultrasonografia naczyń jest racjonalną metodą oceny ryzyka u bezobjawowych osób z grupy pośredniego ryzyka.
- Pomiary zwapnień w tętnicach wieńcowych mogą być racjonalną metodą oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych dorosłych osób z grupy pośredniego ryzyka.

### Luki w dowodach

- Rola CT jako metody służącej do przesiewowej oceny bezobjawowych pacjentów wymaga przeprowadzenia dalszych badań.
- Nie ma jak dotąd prospektywnych badań dowodzących wartości oceny zwapnień w tętnicach wieńcowych (dowody poziomu A).
- Obrazowanie za pomocą MRI w celu wykrywania blaszek miażdżycowych w naczyniach może być interesującą metodą oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u bezobjawowych dorosłych osób, ale dotychczasowe badania wciąż nie są przekonujące.

## 3.7. INNE CHOROBY ZWIĄZANE ZE ZWIĘKSZONYM RYZYKIEM CHORÓB SERCA I NACZYŃ

Miażdżycy jest chorobą zapalną, w której mechanizmy immunologiczne wchodzi w interakcje z metabolicznymi czynnikami ryzyka, inicjując, podtrzymując i aktywując zmiany w łożysku tętnicznym [170]. Kilka chorób, w których obrazie klinicznym dominuje zakażenie lub niezakażne procesy zapalne, wiąże się ze zwiększoną częstością występowania

incydentów sercowo-naczyniowych. Optymalne zasady prewencji w przypadku tych chorób nie zostały ustalone i nie ma randomizowanych badań, w których oceniano by rokowanie. Leczenie wszystkich czynników ryzyka wydaje się godne zalecenia nawet wobec braku randomizowanych badań.

### 3.7.1. Grypa

Epidemie grypy wiążą się ze zwiększoną częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Szczepienia przeciwko grypie stosowane jako populacyjny środek zapobiegawczy wiązały się z bardzo efektywnym kosztowo zmniejszeniem częstości występowania incydentów klinicznych [171]. U pacjentów z rozpoznaną CVD zaleca się coroczne szczepienia przeciwko grypie [172].

### 3.7.2. Przewlekła choroba nerek

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek często występują nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i cukrzyca. Są to ważne czynniki ryzyka rozwoju i progresji dysfunkcji śródbłonna i miażdżycy, które przyczyniają się również do progresji niewydolności nerek — a mimo to tacy pacjenci są na ogół leczeni mniej intensywnie niż osoby z prawidłową czynnością nerek [165]. W przebiegu przewlekłej choroby nerek dochodzi do zwiększenia stężenia mediatorów zapalenia i czynników sprzyjających zwapnieniom, a także zmniejszenia stężenia inhibitorów kalcyfikacji, co sprzyja powstawaniu zwapnień w naczyniach i uszkodzeniu naczyń [136]. Mikroalbuminuria zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe 2- do 4-krotnie. Zmniejszająca się GFR jest wskaźnikiem zwiększonego ryzyka CVD i umieralności ogólnej. W dużym badaniu kohortowym niedokrwistość, zmniejszona GFR i mikroalbuminuria wykazywały niezależny związek z CVD, a kiedy wszystkie te trzy czynniki współwystępowały, obecność CVD była częsta, a przeżywalność zmniejszona [173].

Obserwuje się ilościową zależność między zmniejszoną GFR a ryzykiem sercowo-naczyniowym: u pacjentów z umiarkowanie upośledzoną czynnością nerek (przewlekła

Zalecenia dotyczące innych chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem chorób serca i naczyń

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmienictwo
U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek czynniki ryzyka wymagają redukcji w taki sam sposób jak u osób z grupy bardzo dużego ryzyka	I	C	Silne	[165, 166]
U wszystkich osób z obturacyjnym bezdechem podczas snu należy dokonywać oceny medycznej, włącznie ze stratyfikacją ryzyka i działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia ryzyka	Ila	A	Silne	[167, 168]
U wszystkich mężczyzn z zaburzeniami wzrodu należy dokonywać oceny medycznej, włącznie ze stratyfikacją ryzyka i działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia ryzyka	Ila	B	Silne	[169]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

choroba nerek w stadium 3.: GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ryzyko to jest zwiększone 2- do 4-krotnie w porównaniu z osobami bez przewlekłej choroby nerek. Wzrost ryzyka jest 4–10-krotny w stadium 4. przewlekłej choroby nerek (GFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a 10–50-krotny w stadium 5., czyli w schyłkowej niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub dializoterapia) [136].

Leczenie hipolipemizujące wydaje się użyteczne w szerokiej grupie pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, ale bez wywiadów MI lub rewaskularyzacji wieńcowej: zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) o 0,85 mmol/l (30 mg/dl), uzyskane poprzez podawanie simwastatyny w dawce 20 mg/d. i ezetimibu w dawce 10 mg/d., spowodowało zmniejszenie częstości występowania poważnych incydentów: MI nieprowadzących do zgonu, zgonów z przyczyn wieńcowych, udarów mózgu innych niż krwotoczne i dowolnych zabiegów rewaskularyzacji tętniczej [174].

### 3.7.3. Obturacyjny bezdech podczas snu

Obturacyjny bezdech podczas snu charakteryzuje się nawracającym częściowym lub całkowitym zapadaniem się górnych dróg oddechowych podczas snu. Ocenia się, że stan ten występuje u 9% dorosłych kobiet i 24% dorosłych mężczyzn [175].

Uważa się, że powtarzające się epizody aktywacji układu współczulnego, wzrostu ciśnienia tętniczego i stresu oksydacyjnego wywoływane przez ból oraz epizodyczną hipoksemię, które wiążą się ze zwiększonym stężeniem mediatorów zapalenia, sprzyjają dysfunkcji śródbłonna i miażdżycy [176]. Obturacyjny bezdech podczas snu wiąże się ze względnym zwiększeniem ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 70% [177]. U mężczyzn w wieku 40–70 lat ryzyko koreluje ze wskaźnikiem bezdechów i splotów oddechu (*apnoea-hypopnoea index*) [167]. Przesiewowe wykrywanie i leczenie obturacyjnego bezdechu podczas snu u pacjentów z CHD [178] i nadciśnieniem tętniczym może spowodować zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowych i zgonów z przyczyn sercowych [168].

### 3.7.4. Zaburzenia wzdodu

Zaburzenia wzdodu, zdefiniowane jako stała niezdolność do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczającej do aktywności seksualnej, występują w mniejszym lub większym stopniu u 52% mężczyzn w wieku 40–70 lat. Mogą one wynikać z zaburzeń psychologicznych, neurologicznych, hormonalnych, zaburzeń dotyczących bezpośrednio tętnic lub ciał jamistych prącia bądź też z działania skojarzonego tych czynników [179–181]. Zaburzenia wzdodu występują często u osób z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a także u osób z CVD. Są one wskaźnikiem CVD oraz pozwalają przewidywać przyszłe incydenty u mężczyzn

w średnim i starszym wieku, ale nie mają dodatkowej wartości predykcyjnej w stosunku do tego, co oferuje skala ryzyka Framingham [182–184]. Modyfikacja stylu życia i farmakoterapia ukierunkowana na czynniki ryzyka są skutecznymi sposobami poprawy czynności seksualnej u mężczyzn z zaburzeniami wzdodu [169].

### 3.7.5. Choroby autoimmunologiczne

#### 3.7.5.1. Łuszczyca

Wydaje się, że łuszczyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka MI. Patofizjologia łuszczycy charakteryzuje się zwiększeniem prezentacji antygenów, aktywacją komórek T i wytwarzaniem cytokin przez limfocyty T pomocnicze typu 1, co powoduje powstawanie grubych, złuszczających się, czerwonych blaszek łuszczykowych, a u niektórych pacjentów wywołuje również zapalenie stawów. Łuszczyca wiąże się także z występowaniem wskaźników układowego zapalenia, takich jak zwiększone stężenie CRP. Ryzyko MI związane z łuszczycą jest największe u młodych pacjentów z ciężką łuszczycą, zmniejsza się wraz z wiekiem i pozostaje zwiększone nawet po uwzględnieniu tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. U pacjentów, u których łuszczycę sklasyfikowano jako ciężką, ryzyko MI było większe niż u osób z łagodną łuszczycą, co jest zgodne z hipotezą, że większa aktywność układu immunologicznego w łuszczycy wiąże się z większym ryzykiem MI i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [185, 186].

#### 3.7.5.2. Reumatoidalne zapalenie stawów

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wystąpienie MI jest 2-krotnie bardziej prawdopodobne niż w populacji ogólnej. Również śmiertelność po wystąpieniu MI jest u nich większa, co może tylko częściowo tłumaczyć skrócenie przewidywanej długości życia w tej grupie (o 5–10 lat w porównaniu z osobami bez tego stanu). Ryzyko CVD jest zwiększone już we wczesnym stadium choroby, a ten wzrost ryzyka, wykraczający poza to, co wynika z tradycyjnych wskaźników ryzyka, może się wiązać z układowym zapaleniem i stanem prozakrzepowym.

Modyfikacja tradycyjnych czynników ryzyka poprzez zmiany stylu życia, w tym modyfikację sposobu odżywiania się, zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie ilości codziennie wykonywanego wysiłku fizycznego, a także odpowiednie przepisywanie leków może mieć szczególne znaczenie w zmniejszaniu ryzyka u osób z łuszczycą lub reumatoidalnym zapaleniem stawów.

W nierandomizowanych badaniach zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania incydentów naczyniowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jak i pacjentów z łuszczycą, których leczono metotreksatem w tygodniowych dawkach wynoszących 10–20 mg [187, 188].



### 3.7.5.3. *Toczeń rumieniowaty*

Toczeń rumieniowaty układowy wiąże się z dysfunkcją śródbłonna i zwiększonym ryzykiem CHD, którego nie tłumaczą w pełni klasyczne czynniki ryzyka CHD.

Przewlekłe układowe zapalenie u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym wywołuje dysfunkcję naczyń mikrokrążenia wieńcowego, z zaburzeniami bezwzględnie przepływu krwi przez mięsień sercowy i rezerwy przepływu wieńcowego. Dysfunkcja naczyń mikrokrążenia wieńcowego jest wczesnym wskaźnikiem przyspieszonej miażdżycy tętnic wieńcowych i może przyczyniać się do zwiększonej chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u tych pacjentów [189].

### 3.7.6. *Zapalenie tkanek przyzębia*

Zapalenie tkanek przyzębia wiąże się z dysfunkcją śródbłonna, miażdżycą i zwiększonym ryzykiem MI oraz udaru mózgu. Istotną rolę odgrywają jednak prawdopodobnie dodatkowe czynniki wpływające na obserwowane zależności, takie jak niski status społeczno-ekonomiczny i palenie tytoniu. Zapalenie tkanek przyzębia można uważać za wskaźnik ryzyka świadczący o ogólnym pogorszeniu stanu zdrowia układu sercowo-naczyniowego i wskazane jest zarówno leczenie tego stanu, jak i redukcja współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [190].

### 3.7.7. *Choroba naczyń po ekspozycji na promieniowanie*

Zapadalność na chorobę niedokrwienną serca i udar mózgu jest zwiększona po upływie wielu lat od ekspozycji na promieniowanie w leczeniu chłoniaków i raka sutka, a także nowotworów głowy i szyi [191, 192].

Zmiany stwierdzone w badaniach opisowych wykazują typowe cechy miażdżycy, w tym gromadzenie się lipidów, zapalenie i zakrzepicę [193]. Pacjenci po ekspozycji na promieniowanie powinni dokładać wszelkich starań, aby zoptymalizować własny profil czynników ryzyka. Uzasadnione może być stosowanie statyn.

### 3.7.8. *Choroba naczyń po transplantacji*

Waskulopatia w przeszczepionym sercu jest główną przyczyną późnej chorobowości i umieralności pacjentów po transplantacji serca. Mimo że jest to złożony, wieloczynnikowy proces wynikający z immunologicznych i nieimmunologicznych mechanizmów patogenetycznych, strategia leczenia waskulopatii w przeszczepionym sercu polega na modyfikacji współistniejących tradycyjnych czynników ryzyka i optymalizacji immunosupresji. Do ważnych nieimmunologicznych czynników ryzyka należą hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i hiperhomocysteinemia. Podawanie statyn zmniejsza dysfunkcję śródbłonna, spowalnia rozwój waskulopatii w przeszczepionym sercu i korzystnie wpływa na przeżywalność [194].

### *Najważniejsze nowe informacje*

- Leczenie zapalenia tkanek przyzębia korzystnie wpływa na dysfunkcję śródbłonna, która jest jednym z najwcześniejszych objawów miażdżycy.

### *Luki w dowodach*

- Brakuje randomizowanych badań w tym zakresie, z wyjątkiem tych dotyczących pacjentów z chorobą naczyń po transplantacji.

## 4. W jaki sposób można zapobiegać chorobom serca i naczyń?

### 4.1. PODSTAWY ZMIAN ZACHOWANIA

#### *Główne przesłanie*

- Metody poznawczo-behawioralne są skutecznym sposobem wspierania ludzi we wprowadzaniu zdrowego stylu życia.

#### *4.1.1. Wprowadzenie: dlaczego ludzie mają trudności ze zmianą stylu życia?*

„Styl życia” opiera się zwykle na długotrwałych uwarunkowaniach behawioralnych. Zostają one ukształtowane w dzieciństwie i młodości w wyniku interakcji czynników środowiskowych i genetycznych, a następnie są podtrzymywane lub nawet pogłębiane przez środowisko społeczne danej osoby w wieku dorosłym. W rezultacie obserwuje się znaczne różnice zachowań zdrowotnych między poszczególnymi osobami, a także grupami społecznymi. Czynniki te wywierają ponadto niekorzystny wpływ na zdolność wprowadzenia zdrowego stylu życia, podobnie jak złożone lub sprzeczne rady udzielane przez personel medyczny. Zwiększona świadomość tych czynników ułatwia empatię i poradnictwo (proste i jednoznaczne rady), sprzyjając tym samym zmianom zachowania.

#### *4.1.2. Efektywne komunikowanie się i strategie poznawczo-behawioralne jako środki służące zmianom stylu życia*

Przyjacielska i pozytywna interakcja jest silnym narzędziem zwiększającym zdolność jednostki do radzenia sobie z chorobą oraz przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących zmian stylu życia i stosowania leków. Wsparcie społeczne zapewniane przez opiekunów może być ważnym czynnikiem ułatwiającym pacjentom utrzymywanie zdrowych nawyków oraz przestrzeganie zaleceń lekarskich. Szczególne znaczenie ma poznanie indywidualnych doświadczeń, myśli i zmartwień pacjenta, jego wcześniejszej wiedzy oraz okoliczności życia codziennego. Indywidualizowane poradnictwo jest podstawą wywoływania i zwiększania motywacji oraz zaangażowania pacjenta. Decyzje terapeutyczne powinny być w największym stopniu podejmowane wspólnie przez opiekuna oraz pacjenta (z uwzględnieniem również małżonka i innych członków



## Zalecenia dotyczące zmian behawioralnych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Zaleca się uznane strategie poznawczo-behawioralne (np. rozmowy motywujące) w celu ułatwienia zmian stylu życia	I	A	Silne	[195, 196]
Jeżeli tylko jest to potrzebne i możliwe, w podejmowane działania należy angażować wyspecjalizowany personel opieki zdrowotnej (np. pielęgniarki, dietetyków, psychologów itd.)	Ila	A	Silne	[185, 197, 198]
U osób z grupy bardzo dużego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego zaleca się wielokierunkowe interwencje łączące edukację dotyczącą zdrowego stylu życia i zasobów medycznych, trening wysiłkowy, przeciwdziałanie niekorzystnym skutkom stresu oraz poradnictwo dotyczące psychospołecznych czynników ryzyka	I	A	Silne	[195, 197, 199, 200]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

rodziny pacjenta), co zapewnia aktywny udział zarówno pacjenta, jak i jego rodziny w zmianach stylu życia oraz przestrzeganiu zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków. Przestrzeganie przedstawionych zasad komunikowania się ułatwi leczenie i prewencję CVD (tab. 7).

Opiekunowie mogą również wykorzystywać strategie poznawczo-behawioralne do oceny myśli, nastawienia i poglądów pacjenta dotyczących postrzeganej przez niego zdolności do zmiany własnego zachowania, a także kontekstu środowiskowego, w którym podejmuje się próby wprowadzenia, a następnie utrzymania zmian stylu życia. Interwencje behawioralne, takie jak rozmowy motywujące (*motivational interviewing*) [201], zwiększają motywację i skuteczność pacjentów [196]. Wcześniejsze negatywnie oddziałujące, nieskuteczne próby zmiany zachowania często powodują zmniejszenie skuteczności wprowadzania zmian w przyszłości i prowadzą do kolejnego niepowodzenia. Zasadniczym krokiem na drodze do zamiany doświadczeń negatywnych na pozytywne jest ułatwienie pacjentowi wyznaczenia realistycznych celów: wyznaczanie celów w połączeniu z samodzielnym monitorowaniem wybranego zachowania przez pacjenta można uznać za główne narzędzia potrzebne do uzyskania pozytywnego wyniku leczenia [202]. To z kolei zwiększy skuteczność pacjenta w odniesieniu do wybranego zachowania i w rezultacie następnie można wyznaczyć nowe cele. Osiąganie postępu kolejnymi niewielkimi krokami to jeden z czynników o zasadniczym znaczeniu dla zmian długoterminowych zachowań [202]. Sposób przekazywania istotnych informacji musi uwzględniać myśli i odczucia danej pacjenta. Ponieważ jest to swoista umiejętność kliniczna, szkolenia w zakresie komunikowania się są ważne dla personelu medycznego.

Wykazano, że następujące „dziesięć strategicznych kroków” zwiększa skuteczność poradnictwa dotyczącego zmian behawioralnych (tab. 8) [203].

**Tabela 7.** Zasady efektywnego komunikowania się w celu ułatwienia zmian zachowania

• Należy spędzić z pacjentem wystarczająco dużo czasu, aby stworzyć relację terapeutyczną — nawet kilka minut więcej może zrobić różnicę
• Należy zapoznać się z poglądami pacjenta na temat jego choroby i czynników, które się do niej przyczyniły
• Należy zachęcać pacjenta do wyrażania obaw, lęków i zastrzeżeń, a także samodzielnej oceny motywacji do zmian zachowania oraz szans powodzenia
• Należy rozmawiać z pacjentem, używając języka, który jest dla niego zrozumiały, a także wyrażać uznanie w związku z każdą poprawą stylu życia
• Należy zadawać pytania, które sprawdzą, czy pacjent zrozumiał zalecenia lekarskie i dysponuje wsparciem wymaganym do tego, aby ich przestrzegać
• Należy uświadomić sobie i pacjentowi, że zmiany długotrwałych nawyków mogą być trudne, a stopniowe modyfikacje, które dają się utrzymać, są często bardziej trwałe niż szybkie zmiany
• Należy akceptować to, że pacjenci mogą wymagać wsparcia przez długi czas, a u wielu osób konieczne może być wielokrotne podejmowanie starań w celu zachęcenia do zmian stylu życia, a następnie ich utrzymania
• Należy się upewnić, że wszyscy członkowie personelu medycznego zaangażowani w opiekę nad pacjentem dostarczają mu spójnych informacji

#### 4.1.3. Różnorodne interwencje behawioralne

Łączenie wiedzy i umiejętności różnych klinicystów (takich jak lekarze, pielęgniarki, psychologowie oraz eksperci w dziedzinach żywienia, rehabilitacji kardiologicznej i medycyny sportowej) w formie wieloczynnikowych interwencji behawioralnych może ułatwić optymalizację działań prewencyjnych [35, 202, 204, 205].

**Tabela 8.** „Dziesięć strategicznych kroków” zwiększających skuteczność poradnictwa dotyczącego zmian behawioralnych [203]

1. Wypracowywanie dobrych relacji terapeutycznych
2. Prowadzenie poradnictwa u wszystkich osób z grupy ryzyka CVD lub z jawną CVD
3. Ułatwianie pacjentom zrozumienia zależności między ich zachowaniem a stanem zdrowia
4. Ułatwianie pacjentom oceny przeszkód utrudniających im zmiany zachowania
5. Uzyskiwanie zobowiązań pacjentów do zmian własnego zachowania
6. Angażowanie pacjentów w identyfikację i wybór czynników ryzyka, które mają ulec zmianom
7. Łączenie różnych strategii, w tym zwiększania zdolności pacjenta do wprowadzenia zmian
8. Stwarzanie planu modyfikacji stylu życia
9. Jeżeli jest to możliwe, pozyskiwanie do współpracy innego personelu opieki zdrowotnej
10. Monitorowanie postępów podczas dalszych kontaktów z pacjentem

Wieloczynnikowe interwencje behawioralne są szczególnie zalecane u osób z grupy bardzo dużego ryzyka, a także osób z jawną kliniczną CVD. Interwencje te obejmują propagowanie zdrowego stylu życia poprzez zmiany zachowania, w tym odpowiedni sposób odżywiania, trening wysiłkowy, trening relaksacyjny, kontrolę masy ciała oraz programy rzucania palenia dla osób niepotrafiących samodzielnie przestać palić [204]. Ułatwiają one radzenie sobie z chorobą, zwiększają przestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania przepisanych leków, usprawniają wysiłki podejmowane w celu zmian zachowania, a także poprawiają sercowe wyniki leczenia [195, 197, 198]. Psychospołeczne czynniki ryzyka (stres, izolacja społeczna oraz negatywne emocje), które mogą działać jako przeszkody utrudniające zmiany zachowania, wymagają odpowiednio dostosowanych działań podejmowanych podczas sesji indywidualnego lub grupowego poradnictwa [195, 204].

Uzyskano dowody na to, że szerzej zakrojone/dłuższe interwencje mogą prowadzić do lepszych długoterminowych wyników w odniesieniu do zmian zachowania oraz somatycznych wyników leczenia [195, 202]. Osoby o niskim statusie społeczno-ekonomicznym, w starszym wieku lub płci żeńskiej mogą wymagać odpowiednio dostosowanych programów, które zaspokoją ich swoiste potrzeby w zakresie informacji i wsparcia emocjonalnego [202, 206].

### Najważniejsze nowe informacje

- Uzyskane dowody potwierdzają, że strategie poznawczo-behawioralne są niezbędnymi elementami składowymi interwencji podejmowanych w celu uzyskania zmian stylu życia.

### Luki w dowodach

- Uzyskano ograniczone dowody pozwalające określić, które interwencje są najbardziej skuteczne w poszczególnych grupach (np. u osób młodszych w porównaniu ze starszymi, mężczyzn w porównaniu z kobietami, osób o wysokim lub niskim statusie społeczno-ekonomicznym).

## 4.2. PALENIE TYTONIU

### Główne przesłania

- Zmiany zachowań w zakresie palenia tytoniu są jednym z czynników o podstawowym znaczeniu dla poprawy stanu zdrowia serca i naczyń.
- Środki z zakresu zdrowia publicznego, w tym zakazy palenia, mają zasadnicze znaczenie dla społecznego przestrzegania palenia jako ważnego zagrożenia dla zdrowia.

### 4.2.1. Wprowadzenie

Palenie tytoniu jest uznaną przyczyną wielu różnych chorób i odpowiada za 50% wszystkich dających się uniknąć zgonów wśród palaczy, z których połowa wynika z CVD. Palenie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wszystkich rodzajów CVD, w tym CHD, niedokrwiennego udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych oraz tętniaka aorty brzusznej. Jak można oszacować za pomocą skali SCORE, wśród palaczy 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest zwiększone w przybliżeniu 2-krotnie. Należy jednak zauważyć, że wprawdzie względne ryzyko MI wśród palaczy w wieku > 60 lat jest zwiększone 2-krotnie, ale wśród palaczy w wieku < 50 lat jest ono 5-krotnie większe niż wśród osób niepalących [214, 215].

Mimo że w Europie odsetek osób palących tytoń zmniejsza się, jest on wciąż bardzo duży wśród osób z niskim wykształceniem, a w wielu krajach europejskich w ostatnich latach zaobserwowano zwiększanie się nierówności pod względem częstości zaprzestawania palenia, które są związane z wykształceniem [214, 216, 217]. W badaniu EUROASPIRE III 30% uczestników paliło aż do czasu wystąpienia u nich incydentu wieńcowego, a po medianie półtora roku odsetek ten zmniejszył się o połowę. W tym badaniu stwierdzono również, że niedostatecznie często wykorzystuje się oparte na dowodach z badań naukowych metody leczenia służące zaprzestaniu palenia [33].

W przeszłości palić zaczęli głównie mężczyźni, ale w ostatnich latach w wielu regionach kobiety dorównały im pod tym względem lub nawet obecnie palą częściej niż mężczyźni. Ryzyko związane z paleniem jest proporcjonalnie większe u kobiet niż u mężczyzn [215, 218]. Może to być związane z różnicami metabolizmu nikotyny, ponieważ kobiety metabolizują nikotynę szybciej niż mężczyźni, zwłaszcza jeżeli przyjmują doustne środki antykoncepcyjne [219], co może wywierać wpływ na palenie kompensacyjne.

### 4.2.2. Dawka i rodzaj stosowanych produktów tytoniowych

Ryzyko związane z paleniem zależy głównie od ilości tytoniu wypalanego dziennie i wykazuje wyraźną zależność

## Zalecenia dotyczące palenia tytoniu

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Palenie tytoniu w każdej postaci jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka CVD i dlatego należy go unikać	I	B	Silne	[207, 208]
Ekspozycja na bierne palenie zwiększa ryzyko CVD i należy jej unikać	I	B	Silne	[209, 210]
Młodych ludzi trzeba zachęcać do tego, aby nie zaczęli palić	I	C	Silne	[211]
Wszystkim osobom palącym należy doradzać zaprzestanie palenia i oferować pomoc w tym zakresie	I	A	Silne	[212, 213]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego

dawka–reakcja, bez dolnej granicy, poniżej której nie obserwowano by już szkodliwych następstw palenia [220]. Czas trwania nałogu również odgrywa ważną rolę, a jeżeli chodzi o rodzaj stosowanych produktów tytoniowych, to najczęstsze jest palenie papierosów, ale szkodliwe są wszystkie rodzaje palonego tytoniu, w tym papierosy o małej zawartości ciał smolistych („lekkie”), papierosy z filtrem, cygara oraz fajki [211]. Palenie tytoniu jest szkodliwe niezależnie od sposobu jego palenia, włącznie z fajką wodną [221, 222]. Dym tytoniowy jest bardziej szkodliwy, kiedy się go wdycha, ale u palaczy, którzy twierdzą, że nie wdychają dymu (np. palących fajkę), również stwierdza się zwiększone ryzyko CVD [221, 220]. Stosowanie tytoniu bezdymnego [tabaka lub snus — przyp. tłum.] również wiąże się z niewielkim, ale statystycznie istotnym wzrostem ryzyka MI i udaru mózgu [223].

#### 4.2.3. Bierne palenie tytoniu

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że bierne palenie zwiększa ryzyko CHD, a związane z tym ryzyko względne jest większe niż można by oczekiwać [209, 224, 225]. Oszacowano, że u osoby niepalącej mieszkającej z palącym małżonkiem (partnerem) ryzyko CVD jest zwiększone o 30% [224], a ekspozycja w miejscu pracy wiąże się z podobnym wzrostem ryzyka [226]. Ze względu na dużą zapadalność na CHD oraz powszechną środowiskową ekspozycję na dym tytoniowy można oczekiwać dużych korzyści zdrowotnych w związku ze zmniejszeniem takiej ekspozycji. Zakazy palenia w miejscach publicznych, które wprowadzono ostatnio w różnych miejscach na świecie, rzeczywiście spowodowały istotne zmniejszenie zapadalności na MI [210]. Środowiskowa ekspozycja na dym tytoniowy powinna być zatem minimalizowana zarówno u osób bezobjawowych, jak i u pacjentów z CHD.

#### 4.2.4. Mechanizmy zwiększania ryzyka przez palenie tytoniu

Mimo że dokładne mechanizmy, za których pośrednictwem palenie tytoniu zwiększa ryzyko chorób o etiologii miażdżycowej, nie są w pełni poznane, nie ulega wątpliwości, że palenie

tytoniu nasila zarówno rozwój miażdżycy, jak i występowanie nałożonych na nią zjawisk zakrzepowych. Mechanizmy te wyjaśniano w obserwacyjnych badaniach kohortowych, obserwacjach eksperymentalnych oraz badaniach laboratoryjnych u ludzi i zwierząt [225, 227–229]. Uzyskane dane wskazują na wpływ palenia na czynność śródbłonna [230, 231], procesy utleniania [232], czynność płytek [233], fibrynolizę, zapalenie [234–238] oraz modyfikację lipidów i zmiany czynności naczynioruchowej. Wolne rodniki tlenowe obecne we wdychanym dymie tytoniowym powodują utlenianie LDL, a utlenione LDL inicjują proces zapalny w błonie wewnętrznej tętnicy poprzez stymulację przylegania monocytów do ściany naczyniowej, co powoduje nasilenie miażdżycy [232, 239–242]. W badaniach eksperymentalnych niektóre z tych efektów są całkowicie lub częściowo odwracalne w ciągu bardzo krótkiego czasu [243, 244]. Dwufazowa odpowiedź ryzyka CVD na zaprzestanie palenia odpowiada więc podwójnemu oddziaływaniu palenia — doraźnemu i odwracalnemu wpływowi na hemostazę i stabilność blaszek miażdżycowych oraz bardziej długotrwałemu wpływowi na powstawanie blaszek. Uważa się, że powstawanie blaszek miażdżycowych nie jest w pełni odwracalne i dlatego u palaczy nie należy oczekiwać zmniejszenia ryzyka CVD do wartości charakteryzujących osoby, które nigdy nie paliły. Większość obecnie dostępnych danych wskazuje na to, że ekspozycja na nikotynę w związku z paleniem wywiera jedynie niewielki wpływ na proces miażdżycowy [227, 245], i nie wykazano niekorzystnego wpływu substytucji nikotyny na rokowanie u pacjentów z chorobami serca [246, 247].

#### 4.2.5. Zaprzestanie palenia tytoniu

Korzyści z zaprzestania palenia tytoniu zostały szczegółowo opisane [1, 37, 248]. Niektóre z tych korzyści są niemal natychmiastowe, natomiast inne wymagają więcej czasu. W badaniach przeprowadzonych u osób bez jawnej CVD stwierdzono, że ryzyko wśród byłych palaczy jest pośrednie między ryzykiem u osób palących a ryzykiem u osób, które nigdy nie paliły [248]. Zaprzestanie palenia po MI jest potencjalnie najbardziej skutecznym spośród wszystkich środków

zapobiegawczych; w przeglądzie systematycznym i metaanalizie 20 badań dotyczących zaprzestania palenia po MI wykazano, że ryzyko zgonu w porównaniu z osobami, które nadal palą, wynosi 0,64 [95-procentowy przedział ufności (CI) 0,58–0,71] [249]. Korzystny wpływ na umieralność obserwowano zgodnie niezależnie od płci, długości okresu obserwacji, miejsca badania oraz przedziału czasowego, w którym przeprowadzono badanie. Po zaprzestaniu palenia ryzyko szybko zmniejsza się; istotne zmniejszenie chorobowości stwierdzano w ciągu pierwszych 6 miesięcy [250]. Dowody z randomizowanych prób klinicznych również przemawiają na korzyść zaprzestania palenia [251, 252]. Dalsze dowody wskazują na to, że ryzyko CVD zbliża się w ciągu 10–15 lat do ryzyka u osób niepalących, ale nigdy się z nim całkowicie nie zrównuje [248].

Ograniczenia intensywności palenia nie można zasadniczo zalecać jako rozwiązania alternatywnego wobec zaprzestania palenia ze względu na palenie kompensacyjne w celu uniknięcia objawów abstynencji od nikotyny, co powoduje, że zmniejszenie ryzyka jest nieproporcjonalnie mniejsze od zakładanego. Nie wykazano, aby ograniczenie intensywności palenia zwiększało prawdopodobieństwo rzucenia palenia w przyszłości, ale niektórzy zalecają ograniczenie intensywności palenia w połączeniu z substytucją nikotyny u palaczy, którzy nie potrafią lub nie chcą przestać palić [11, 253].

Do zaprzestania palenia należy zachęcać wszystkich palaczy (tab. 9). Nie ma granicy wieku dla korzyści z zaprzestania palenia. Osoby niepalące z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego i pacjentów z rozpoznaną CVD należy informować o konsekwencjach biernego palenia, zalecając im unikanie ekspozycji na dym tytoniowy. Środki z zakresu zdrowia publicznego, takie jak zakazy palenia, zwiększanie opodatkowania produktów tytoniowych oraz kampanie w środkach masowego przekazu, skutecznie ułatwiają zapobieganie rozpoczynaniu palenia oraz wspomagają zaprzestawanie palenia.

### Programy rzucania palenia

Rzucanie palenia jest złożonym i trudnym procesem, ponieważ nałóg ten silnie uzależnia zarówno farmakologicznie, jak i psychologicznie. Najważniejszym wskaźnikiem predykcynym udanego rzucenia palenia jest motywacja, którą można zwiększyć poprzez fachowe wspomaganie. Zdecydowane i jednoznaczne zalecenie lekarza, że dana osoba powinna całkowicie przestać palić, jest ważne dla rozpoczęcia procesu rzucania palenia i zwiększa szansę jego powodzenia (OR 1,66; 95% CI 1,42–1,94) [225, 254]. Szczególnie silne bodźce do zaprzestania palenia stwarza moment rozpoznania CVD, a także leczenia inwazyjnego, takiego jak CABG, przeszłorna śródnacyniowa angioplastyka wieńcowa lub operacja naczyniowa. Decydującymi pierwszymi krokami krótkiego początkowego poradnictwa w praktyce klinicznej są: ocena, czy dana osoba chce rzucić palenie; krótkie podsumowanie ryzyka sercowo-naczyniowego i innych zagrożeń

**Tabela 9.** Schemat „pięciu A” — strategia działań wspomagających rzucanie palenia w rutynowej praktyce klinicznej

Pytać ( <i>Ask</i> )	Systematycznie pytać o palenie tytoniu przy każdej okazji
Doradzać ( <i>Advise</i> )	Jednoznacznie apelować do wszystkich palaczy o zaprzestanie palenia
Oceńać ( <i>Assess</i> )	Określać stopień uzależnienia danej osoby i jej gotowości do zaprzestania palenia
Wspierać ( <i>Assist</i> )	Uzgodnić strategię rzucania palenia, w tym wyznaczyć datę zaprzestania palenia oraz zaplanować poradnictwo behawioralne i wspomaganie farmakologiczne
Organizować ( <i>Arrange</i> )	Zaplanować schemat wizyt kontrolnych

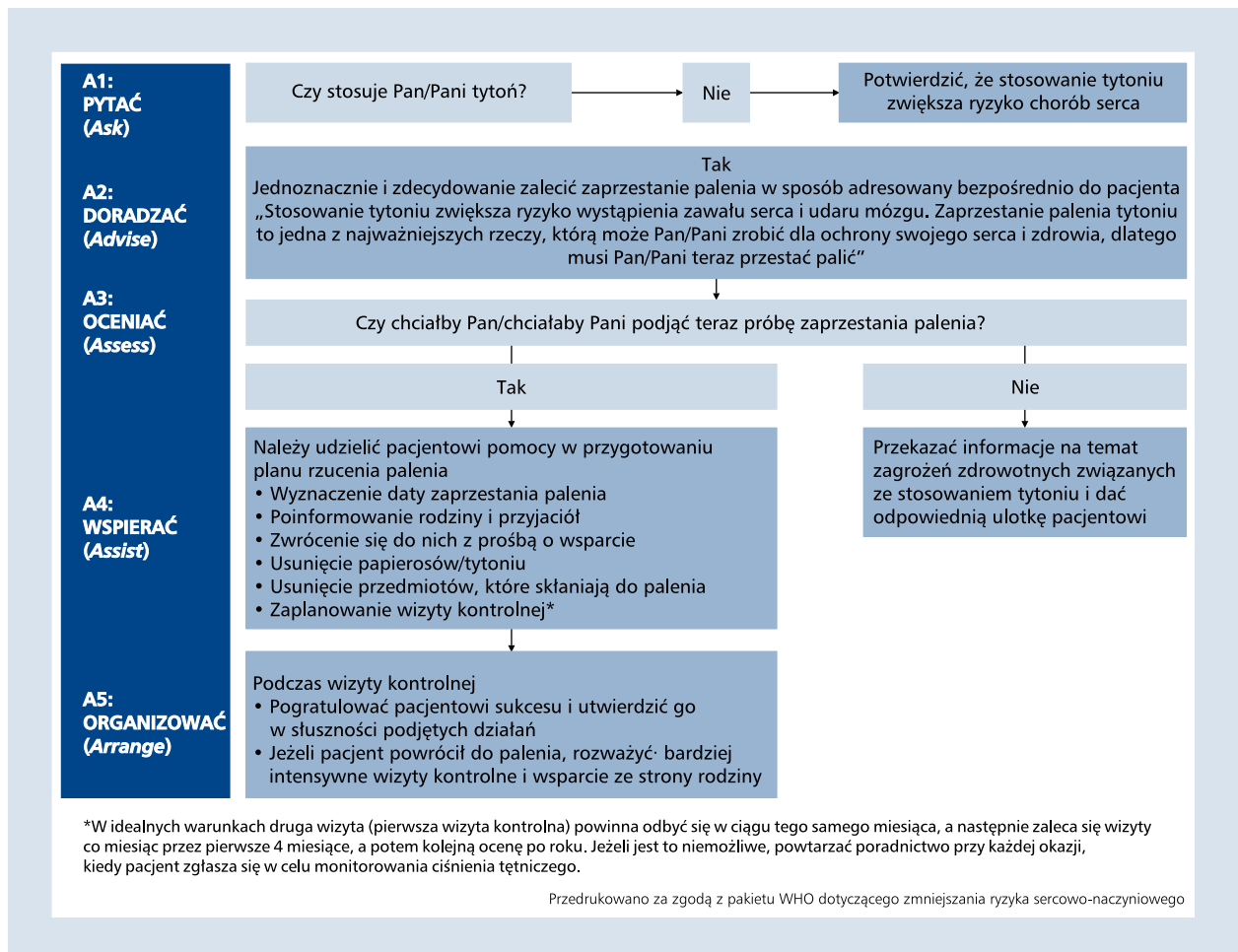
zdrowotnych, a także uzgodnienie swego planu działania, w tym zaplanowanie dalszej kontroli (ryc. 7).

W celu zwiększenia szansy powodzenia okres niepalenia rozpoczęty podczas hospitalizacji musi być kontynuowany przez dłuższy czas po wypisie ze szpitala [255]. Wskazówek na temat intensywności wsparcia oraz wspomaganie farmakologicznego powinny dostarczać wywiady dotyczące palenia, w tym dziennego zużycia tytoniu oraz stopnia uzależnienia (ocenianego najczęściej za pomocą testu Fagerströma [256]). Należy informować palaczy, że przewidywany przyrost masy ciała wynosi przeciętnie 5 kg, ale korzyści zdrowotne z zaprzestania palenia zdecydowanie przeważają nad ryzykiem wynikającym z przyrostu masy ciała.

### 4.2.6. Wspomaganie farmakologiczne

Większość palaczy rzuca palenie bez pomocy, ale wspomaganie farmakologiczne zwiększa szansę powodzenia zaprzestania palenia. W rezultacie, oprócz poradnictwa i zachęty w celu wspomaganie rzucania palenia, należy oferować nikotynową terapię zastępczą (NRT) oraz w niektórych przypadkach wareniklinę lub bupropion; NRT, wareniklina lub bupropion powinny być normalnie przepisywane w sytuacji, kiedy abstynencja jest planowana (*abstinent-contingent treatment*), tj. pacjent zobowiązuje się do zaprzestania palenia od określonej daty [253]. Nikotynowa terapia zastępcza w postaci gumy do żucia, przezskórnych plastrów z nikotyną, aerozolu donosowego, inhalatorów lub tabletek podjęzykowych jest powszechnie stosowana w celu ułatwienia rzucającym palenie przetrwania najtrudniejszych pierwszych tygodni lub miesięcy po zaprzestaniu palenia [225]. Wszystkie dostępne formy NRT są skuteczne: w przeglądzie systematycznym OR abstynencji podczas stosowania NRT w porównaniu z grupą kontrolną wyniósł 1,58 (95% CI 1,50–1,66) [213]. Stosowanie plastrów z nikotyną zostało z powodzeniem przetestowane, bez stwierdzenia działań niepożądanych, u pacjentów z CHD [257]. Lek





**Rycina 7.** Zmodyfikowany algorytm zaprzestawiania palenia tytoniu wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

przeciwdepresyjny bupropion ułatwia długoterminowe zaprzestanie palenia ze skutecznością podobną jak NRT. W metaanalizie 36 prób klinicznych, w której oceniono częstość zaprzestania palenia w długoterminowej obserwacji w przypadku stosowania bupropionu w porównaniu z placebo, uzyskano relatywną skuteczność wynoszącą 1,69 (95% CI 1,53–1,85), natomiast dowody ewentualnego dodatkowego efektu dołączania bupropionu do NRT były niewystarczające [258].

Wykazano, że częściowy agonista receptora nikotyny, wareniklina, powoduje 2- do 3-krotne zwiększenie szansy skutecznego długoterminowego zaprzestania palenia w porównaniu z próbami rzucenia palenia bez wspomaganie farmakologicznego, w tym również u pacjentów z CVD [259, 260]. Wyniki prób klinicznych wskazują na niewielkie korzyści ze stosowania warenikliny w porównaniu z NRT i bupropionem [258, 261]. Działania uboczne są rzadkie, ale ze względu na związek z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, w tym pogorszeniem nastroju, pobudzeniem oraz myślami samobójczymi, przepisanie leku powinno

być poprzedzone zebraniem wywiadów psychiatrycznych i oceną ryzyka samobójstwa. Obserwowana chorobowość lub dystres mogą wskazywać na to, że w celu wspomaganie prób zaprzestania palenia należy wykorzystywać głównie poradnictwo i odkładać stosowanie innych leków poza NRT. Metaanaliza 14 RCT z udziałem 8216 pacjentów wskazała na niewielkie, ale istotnie zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych związane ze stosowaniem warenikliny [262]. Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*) ogłosiła później, że nieco zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w związku ze stosowaniem warenikliny nie przeważa nad korzyściami, jakie przynosi ten lek, ułatwiając zaprzestanie palenia [263]. Wydaje się, że cytyzyna, tani lek będący częściowym agonistą receptora nikotynowego, który jest dostępny w niektórych krajach europejskich, również zwiększa szansę rzucenia palenia, ale obecnie dostępne dowody nie są rozstrzygające [264].

Lek przeciwdepresyjny nortryptylina i lek hipotensyjny klonidyna również ułatwiają rzucenie palenia [258, 265], ale ze względu na działania niepożądane są lekami drugiego



rzutu. Wszystkie środki farmakologiczne wspomagające zaprzestanie palenia powinny być stosowane krótkoterminowo, ponieważ nie ma danych na temat ich długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności.

#### 4.2.7. Inne interwencje ułatwiające zaprzestanie palenia tytoniu

Zarówno indywidualne, jak i grupowe interwencje behawioralne skutecznie ułatwiają palaczom zaprzestanie palenia [255, 266–268]. Bardzo ważne jest wsparcie ze strony partnera i rodziny. Niezwykle pomocne może być też nakłonienie innych członków rodziny, którzy palą, do rzucenia palenia razem z pacjentem. Lekarze i opiekunowie muszą dawać przykład, sami nie paląc. Nie ma zgodnych dowodów, aby akupunktura, akupresura, laseroterapia, hipnoterapia lub elektrostymulacja były skutecznymi metodami ułatwiającymi zaprzestanie palenia [269].

#### Najważniejsze nowe informacje

- Nowe dowody dotyczące konsekwencji zdrowotnych biernej ekspozycji na dym tytoniowy zwiększyły siłę zaleceń dotyczących biernego palenia.

#### Luki w dowodach

- Potrzebne są bardziej wydajne, bezpieczne i efektywne kosztowo metody ułatwiające zaprzestanie palenia.

### 4.3. ŻYWIENIE

#### Główne przesłania

- Charakterystykę zdrowej diety przedstawiono w poniższej tabeli.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nasycone kwasy tłuszczowe powinny dostarczać &lt; 10% łącznej wartości energetycznej pożywienia, co można uzyskać poprzez zastępowanie ich wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożycie nienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy trans: jak najmniejsze, preferowany brak spożycia w postaci przetworzonych produktów żywnościowych i &lt; 1% łącznej wartości energetycznej pożywienia w postaci produktów pochodzenia naturalnego</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożycie &lt; 5 g soli dziennie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożycie 30–45 g błonnika dziennie, pochodzącego z produktów pełnoziarnistych, owoców i warzyw</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożycie 200 g owoców dziennie (2–3 porcje)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożycie 200 g warzyw dziennie (2–3 porcje)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożywanie ryb co najmniej 2 razy w tygodniu, w tym 1 raz w tygodniu tłustych ryb</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożycie napojów alkoholowych powinno być ograniczone do 20 g alkoholu dziennie u mężczyzn i 10 g alkoholu dziennie u kobiet.</li> </ul>

- Wartość energetyczna pożywienia powinna być ograniczona do wielkości potrzebnej do utrzymania (lub uzyskania) zdrowej masy ciała, tj. BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>.
- Uogólniając, kiedy przestrzega się zasad zdrowego odżywiania się, nie ma potrzeby stosowania suplementów diety.

#### 4.3.1. Wprowadzenie

Wiadomo, że zwyczaje żywieniowe wpływają na ryzyko sercowo-naczyniowe, albo poprzez wpływ na czynniki ryzyka, takie jak stężenie cholesterolu w surowicy, ciśnienie tętnicze, masa ciała i cukrzyca, albo poprzez działania niezależne od tych czynników ryzyka. Zdrowa dieta zmniejsza również ryzyko innych chorób przewlekłych, takich jak nowotwory. Większość dowodów dotyczących zależności między żywieniem a CVD pochodzi z badań obserwacyjnych. Wpływ diety można oceniać na różnym poziomie. Najbardziej szczegółowym sposobem jest ocena poszczególnych składników pożywienia. Inną metodą oceny sposobu odżywiania się jest określenie spożycia poszczególnych produktów żywnościowych lub ich grup, która daje się łatwiej wykorzystać podczas formułowania zaleceń żywieniowych. Coraz więcej zainteresowania budzą wreszcie całe diety, z których najlepiej zbadaną jest dieta śródziemnomorska. Podejście zakładające ocenę całych diet można postrzegać jako sytuację równoważną przejściu od oceny pojedynczych czynników ryzyka do oceny globalnego profilu ryzyka. W niedawnej publikacji *European Heart Network* dokonano szczegółowego przeglądu zależności między odżywianiem się a CVD [277].

#### 4.3.2. Składniki pożywienia

Do składników pożywienia, które budzą zainteresowanie w kontekście wpływu na CVD, należą kwasy tłuszczowe (wpływające głównie na stężenie lipoprotein), składniki mineralne (wpływające głównie na ciśnienie tętnicze), witaminy i błonnik.

##### 4.3.2.1. Kwasy tłuszczowe

Już od lat 50. XX wieku zawartość tłuszczów i skład kwasów tłuszczowych w pożywieniu budzą zainteresowanie jako czynniki mogące odgrywać rolę w prewencji CVD poprzez zmiany diety. Z perspektywy prewencji skład kwasów tłuszczowych w pożywieniu jest ważniejszy niż łączna zawartość tłuszczów. Wiedza na temat wpływu podklas kwasów tłuszczowych (nasycone, jednonienasycone, wielonienasycone), a także swoistych kwasów tłuszczowych w obrębie tych podklas (np. kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 i kwasy tłuszczowe z grupy trans) na różne frakcje lipoprotein we krwi znacznie się zwiększyła.

##### Nasycone kwasy tłuszczowe

W 1965 r. Keys i wsp. [278] opisali, w jaki sposób zastąpienie w pożywieniu tłuszczów nasyconych nienasyconymi kwasami tłuszczowymi spowodowało zmniejszenie

## Zalecenia dotyczące żywienia

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Zdrowa dieta jest zalecana jako podstawa prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego	I	B	Silne	[270–276]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Sila zaleceń w klasyfikacji GRADE

stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy. Biorąc pod uwagę ten wpływ na stężenie cholesterolu w surowicy, prawdopodobne jest również oddziaływanie na występowanie CVD, jednak mimo ponad 40 lat badań wpływ spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych na CVD jest wciąż przedmiotem dyskusji. Ostatnio w metaanalizie badań kohortowych nie wykazano wzrostu względnego ryzyka CHD lub CVD w przypadku większego spożycia tłuszczów nasyconych [279], chociaż jest możliwe, że za ten neutralny efekt odpowiadają pewne problemy metodologiczne [280]. W kilku badaniach skorygowano wpływ spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych na CVD względem stężenia cholesterolu w surowicy, co jest przykładem nadmiernej korekcji statystycznej. Innym ważnym aspektem jest to, czym zastępuje się nasycone kwasy tłuszczowe w pożywieniu. Dowody z badań epidemiologicznych, klinicznych i tłumaczących mechanizmy chorobowe zgodnie wskazują na to, że ryzyko CHD zmniejsza się o 2–3%, kiedy nasycone kwasy tłuszczowe w ilości odpowiadającej 1% łącznej wartości energetycznej pożywienia zastąpi się wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi [270]. Nie wykazano jednoznacznie takiego samego efektu w przypadku zastępowania nasyconych kwasów tłuszczowych węglowodanami lub jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi. Dlatego też zmniejszenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych do maksymalnie 10% wartości energetycznej pożywienia poprzez zastąpienie ich wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi pozostaje ważną modyfikacją diety w prewencji CVD.

### Nienasycone kwasy tłuszczowe

Kiedy jednonienasycone kwasy tłuszczowe zastępują w pożywieniu nasycone kwasy tłuszczowe lub węglowodany, wywierają one korzystny wpływ na stężenie HDL-C [281]. Zastąpienie nasyconych kwasów tłuszczowych wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C i w mniejszym stopniu stężenia HDL-C. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe można zasadniczo podzielić na dwie podgrupy: kwasy tłuszczowe z grupy omega-6, pochodzące głównie z produktów roślinnych, oraz kwasy tłuszczowe z grupy omega-3, pochodzące głównie z olejów i tłuszczów rybnych. Ważnymi przedstawicielami kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 są kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy. Nie wpływają one na stężenie choleste-

rolu w surowicy, ale wykazano, że zmniejszają umieralność z powodu CHD i w mniejszym stopniu umieralność z powodu udaru mózgu [271, 28]. W różnych badaniach małe dawki kwasów eikozapentaenowego i dokozaheksaenowego wiązały się z mniejszym ryzykiem zgonu z powodu CHD, natomiast nie zaobserwowano mniejszego ryzyka nieprowadzących do zgonu incydentów wieńcowych. Hipoteza tłumacząca ten zróżnicowany efekt zakłada, że kwasy te mogą zapobiegać śmiertelnym zaburzeniom rytmu serca [271].

Wykazano, że podklasa nienasyconych kwasów tłuszczowych o tzw. konfiguracji trans, czyli kwasy tłuszczowe z grupy trans, zwiększa stężenie cholesterolu całkowitego i zmniejsza stężenie HDL-C. Te kwasy tłuszczowe znajdują się w margarynie i w wyrobach cukierniczych. Przemysł żywnościowy wyeliminował część kwasów tłuszczowych z grupy trans ze swoich produktów, ale nadal można by odnieść korzyści z dalszej eliminacji tych kwasów. W pożywieniu zawsze pozostanie mała ilość kwasów tłuszczowych z grupy trans, które pochodzą z organizmów przeżuwaczy i są spożywane w produktach mlecznych i mięsnych. Zastąpienie kwasów tłuszczowych z grupy trans w ilości odpowiadającej 1% łącznej wartości energetycznej pożywienia nasyconymi, jednonienasyconymi lub wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi powoduje zmniejszenie stosunku stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia HDL-C odpowiednio o 0,31, 0,54 i 0,67 [283]. Metaanaliza prospektywnych badań kohortowych wykazała, że zwiększenie spożycia kwasów tłuszczowych z grupy trans o ilość odpowiadającą 2% łącznej wartości energetycznej pożywienia powoduje zwiększenie ryzyka CHD średnio o 23% [272]. Zaleca się, aby z kwasów tłuszczowych z grupy trans pochodziło < 1% łącznej wartości energetycznej pożywienia — im mniej, tym lepiej.

### Cholesterol

Wpływ spożywanego cholesterolu na jego stężenie w surowicy jest niewielki w porównaniu z oddziaływaniem składu kwasów tłuszczowych w pożywieniu. Kiedy zgodnie z wytycznymi zmniejsza się spożycie tłuszczów nasyconych, prowadzi to również zwykle do zmniejszenia spożycia cholesterolu. Dlatego też w niektórych wytycznych dotyczących zdrowego sposobu odżywiania się (włącznie z niniejszymi) nie sformułowano żadnych wskazówek odnoszących się swoiście do spożycia cholesterolu,

natomiast w innych zalecono ograniczenie jego spożycia do < 300 mg dziennie.

#### 4.3.2.2. Składniki mineralne

##### Sód

Wpływ spożycia sodu na ciśnienie tętnicze został dobrze poznany. W metaanalizie oszacowano, że już niewielkie zmniejszenie spożycia sodu o 1 g/d. zmniejsza SBP o 3,1 mm Hg u pacjentów z nadciśnieniem i o 1,6 mm Hg u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [284]. W badaniu *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) wykazano zależność typu dawka–reakcja między zmniejszeniem spożycia sodu a obniżeniem ciśnienia tętniczego [285]. W większości krajów zachodnich spożycie soli jest duże (ok. 9–10 g/d.), natomiast zalecane maksymalne spożycie wynosi 5 g/d. [1]. Optymalne spożycie może natomiast wynosić zaledwie ok. 3 g/d. Ważnym źródłem spożywanego sodu są przetworzone produkty żywnościowe. W niedawnej symulacji oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych zmniejszenie spożycia soli o 3 g/d. spowodowało by zmniejszenie zapadalności na CHD o 5,9–9,6% (mniejsza i większa wartość oszacowane na podstawie różnych przyjętych założeń), zapadalności na udar mózgu o 5,0–7,8%, a umieralności ogólnej o 2,6–4,1% [286].

##### Potas

Kolejnym składnikiem mineralnym wpływającym na ciśnienie tętnicze jest potas. Głównymi jego źródłami są owoce i warzywa. Wykazano, że większe spożycie potasu obniża ciśnienie tętnicze. Ryzyko udaru mózgu różni się znacznie w zależności od spożycia potasu: względne ryzyko udaru w górnym kwintylu spożycia (śr. 110 mmol/d.) jest o prawie 40% mniejsze niż w dolnym kwintylu spożycia (śr. 61 mmol/d.) [287].

#### 4.3.2.3. Witaminy

##### Witaminy A i E

W wielu badaniach kliniczno-kontrolnych i prospektywnych badaniach obserwacyjnych stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem witaminy A i E a ryzykiem CVD. Ten ochronny efekt przypisywano ich właściwościom antyoksydacyjnym. W próbach klinicznych, w których oceniano interwencje zaprojektowane w celu potwierdzenia przyczynowo-skutkowego charakteru tych zależności, nie udało się jednak potwierdzić wyników badań obserwacyjnych [288].

##### Witaminy z grupy B (witamina B6, kwas foliowy i witamina B12) a homocysteina

Witaminy z grupy B — witamina B6, witamina B12 i kwas foliowy — były badane ze względu na ich potencjał zmniejszania stężenia homocysteiny, postulowanego czynnika ryzyka CVD [289]. Bez odpowiedzi pozostawało jednak

pytanie, czy homocysteina jest tylko wskaźnikiem ryzyka, czy też czynnikiem powiązanim z nim przyczynowo. Autorzy niedawnej metaanalizy 8 RCT przeprowadzonej przez *Cochrane Collaboration* stwierdzili, że interwencje zmniejszające stężenie homocysteiny nie zmniejszały ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu MI (RR 1,03; 95% CI 0,94–1,13), udarów mózgu (RR 0,89; 95% CI 0,73–1,08) ani zgonów z dowolnej przyczyny (RR 1,00; 95% CI 0,92–1,09) [290]. Od tamtego czasu ukończono i opublikowano 3 duże próby kliniczne dotyczące prewencji wtórnej [291–293] — badania *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH), *VITamins TO Prevent Stroke* (VITATOPS) i *Supplementation with Folate, Vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 Fatty Acids* (SU.FOL.OM3). We wszystkich tych próbach klinicznych stwierdzono, że suplementacja kwasu foliowego oraz witaminy B6 i/lub B12 nie chroni przed rozwojem CVD. Oznacza to, że suplementacja witamin z grupy B w celu zmniejszenia stężenia homocysteiny nie zmniejsza ryzyka.

##### Witamina D

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zależność między niedoborem witaminy D a CVD. Nie ma jednak przekonujących dowodów, że suplementacja witaminy D poprawia rokowanie sercowo-naczyniowe, ale trwają próby kliniczne, które mają to wyjaśnić [294].

#### 4.3.2.4. Błonnik

Spożycie błonnika pokarmowego zmniejsza ryzyko CVD. Mimo że nie wyjaśniono w pełni mechanizmu tego efektu, wiadomo, że duże spożycie błonnika zmniejsza poposiłkowy wzrost glikemii po spożyciu posiłku o dużej zawartości węglowodanów, a także zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-C [295]. Do ważnych źródeł błonnika należą produkty pełnoziarniste, rośliny strączkowe, owoce i warzywa. *American Institute of Medicine* zaleca spożycie 3,4 g/MJ, co odpowiada spożyciu ok. 30–45 g/d. u osób dorosłych [296]. Zakłada się, że takie spożycie jest optymalne z perspektywy prewencji.

#### 4.3.3. Produkty żywnościowe i ich grupy

##### Owoce i warzywa

Wyniki badań obserwacyjnych wykazały ochronny wpływ spożycia owoców i warzyw w prewencji CVD. Większość dowodów pochodzi z prospektywnych badań kohortowych, natomiast przeprowadzono niewiele RCT. W poszczególnych badaniach wykazano słaby lub nieistotny wpływ spożycia owoców i warzyw na CVD. Ponieważ ocena diety jest złożona, obserwowane zależności są prawdopodobnie osłabiane przez błędy pomiaru. Ponadto, ponieważ wiadomo, że osoby spożywające dużo owoców i warzyw różnią się pod wieloma względami od osób jedzących mało owoców i warzyw (np. pod względem innych zwyczajów

żywieniowych, palenia tytoniu i aktywności fizycznej), także po odpowiednich korektach statystycznych jest możliwe utrzymywanie się wpływu czynników zakłócających. Mimo to wyniki różnych badań kohortowych są dość zgodne, a w kilku metaanalizach wykazano statystycznie istotne efekty. Dauchet i wsp. [273] stwierdzili, że każda dodatkowa porcja owoców i warzyw dziennie zmniejszała ryzyko CHD o 4% (RR 0,96; 95% CI 0,93–0,99). W metaanalizie 7 dużych prospektywnych badań kohortowych stwierdzono zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 5% przypadające na każdą dodatkową porcję owoców i warzyw [273]. He i wsp. [274] uaktualnili te szacunki, dodając dalsze 2 grupy, i uzyskali łączne względne ryzyko udaru wynoszące 0,89 (95% CI 0,83–0,97) wśród osób spożywających 3–5 porcji owoców i warzyw dziennie w porównaniu z osobami spożywającymi mniej niż 3 porcji, natomiast wśród osób spożywających > 5 porcji łączne względne ryzyko udaru wyniosło 0,74 (95% CI 0,69–0,79). Jedna porcja wynosi ok. 80 g.

Wydaje się, że ten ochronny efekt spożycia owoców i warzyw jest nieco większy w odniesieniu do zapobiegania udarom mózgu w porównaniu z prewencją CHD. Jedną z przyczyn tej różnicy może być wpływ owoców i warzyw na ciśnienie tętnicze, wynikający z tego, że są to ważne źródła potasu. W badaniu DASH wykazano, że zwiększenie spożycia owoców i warzyw przyczyniło się do obserwowanego obniżenia ciśnienia tętniczego w grupie interwencji [297]. Innymi składnikami owoców i warzyw, które mogą przyczyniać się do tego efektu, są błonnik i substancje o działaniu przeciwutleniającym.

Zaleca się spożywanie co najmniej 200 g owoców (2–3 porcje) i 200 g warzyw (2–3 porcje) dziennie.

### **Ryby**

Ochronny wpływ ryb w prewencji CVD przypisuje się zawartych w nich kwasach tłuszczowych z grupy omega-3. Łączne szacunki ryzyka wskazują na to, że spożywanie ryb co najmniej raz w tygodniu powoduje zmniejszenie ryzyka CHD o 15% (RR 0,85; 95% CI 0,76–0,96) [271]. W innej metaanalizie wykazano, że spożywanie ryb 2–4 razy w tygodniu zmniejszało ryzyko udaru mózgu o 18% (RR 0,2; 95% CI 0,72–0,94) w porównaniu ze spożywaniem ryb rzadziej niż raz w miesiącu [282]. Zależność między spożyciem ryb a ryzykiem sercowo-naczyniowym nie jest liniowa. W szczególności obserwuje się znaczne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku umiarkowanego spożycia w porównaniu z brakiem spożycia lub bardzo małym spożyciem. Oznacza to, że nawet niewielkie zwiększenie spożycia ryb w populacji ogólnej może istotnie wpływać na zdrowie publiczne. Umiarkowane zwiększenie spożycia o 1–2 porcje tygodniowo spowodowałoby zmniejszenie umieralności z powodu CHD o 36%, a umieralności ogólnej o 17% [298]. Zaleca się w związku z tym, aby jeść ryby co najmniej 2 razy w tygodniu, w tym 1 raz w tygodniu tłuste ryby.

### **Napoje alkoholowe**

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na ochronny wpływ umiarkowanego spożycia alkoholu na występowanie CVD. Zależność ta ma kształt krzywej J i nie tłumaczy jej szczególna charakterystyka abstynentów. Wydaje się, że korzystny efekt wywiera zwłaszcza czerwone wino, co może wynikać z działania zawartych w nim polifenoli (zwłaszcza resweratrolu) [299]. Na podstawie metaanalizy [275] ustalono, że optymalne spożycie w kontekście wpływu na umieralność ogólną wynosi ok. 20 g/d. u mężczyzn i 10 g/d. (co w przybliżeniu odpowiada 1 drinkowi) u kobiet. Jeżeli chodzi o zapobieganie CVD, optymalne spożycie jest nieco większe. Zaleca się, aby w celu uzyskania najmniejszego ryzyka chorób przewlekłych osoby pijące alkohol ograniczały jego spożycie do maksymalnie 10 g/d. u kobiet i 20 g/d. u mężczyzn.

### **Napoje gazowane/bezalkoholowe (soft drinks)**

W Stanach Zjednoczonych napoje gazowane/bezalkoholowe słodzone cukrem są największym pojedynczym źródłem kalorii w pożywieniu, a w Europie ich znaczenie jako źródła spożywanej energii również jest duże. U dzieci i nastolatków napoje te mogą obecnie dostarczać nawet 10–15% spożywanej energii. W metaanalizie stwierdzono, że w przypadku energii przyjmowanej w postaci płynów kompensacja spożycia energii podczas kolejnych posiłków może być mniej pełna niż w przypadku energii pochodzącej z pokarmów stałych [1]. Systematyczne picie napojów gazowanych/bezalkoholowych powiązane z nadwagą i cukrzycą typu 2 [300]. Również systematyczne spożywanie napojów słodzonych cukrem (tj. 2 porcje dziennie v. 1 porcja miesięcznie) wiązało się z o 35% większym ryzykiem CHD u kobiet, nawet po uwzględnieniu wpływu innych czynników związanych z niezdrowym stylem życia i odżywianiem się, natomiast spożycie napojów słodzonych sztucznymi słodzikami nie korelowało z ryzykiem CHD.

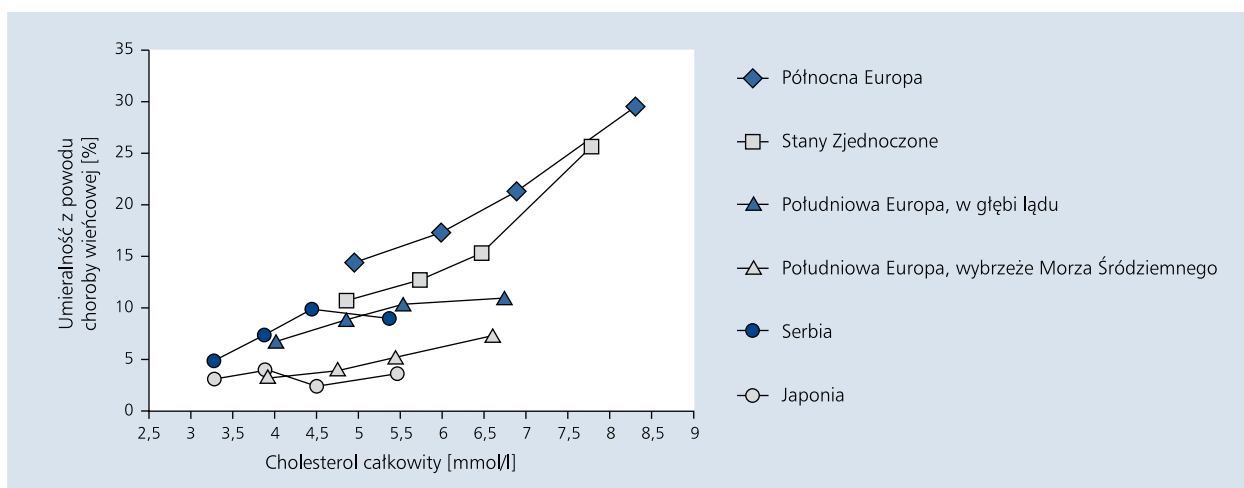
### **4.3.4. Żywność funkcjonalna (functional foods)**

Produkty żywnościowe wzbogacone w sterole i stanole roślinne (fitosterole i fitostanole) skutecznie zmniejszają stężenie LDL-C średnio o 10%, kiedy spożycie fitosteroli i fitostanoli wynosi 2 g/d. To działanie hipolipemizujące sumuje się z efektami stosowania diety o małej zawartości tłuszczów lub przyjmowania statyn [302]. Niektóre niedawne badania wskazują na to, że zwłaszcza w przypadku stanoli większe spożycie może pozwolić na uzyskanie dalszego zmniejszenia stężenia cholesterolu [303]. Dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań z oceną klinicznych punktów końcowych.

### **4.3.5. Całe diety**

Ponieważ obecnie odchodzi się od oceny i leczenia pojedynczych czynników ryzyka na rzecz oceny globalnego profilu ryzyka, coraz więcej badań koncentruje się na całych dietach, a nie pojedynczych składnikach pożywienia. Badanie wpływu całych diet teoretycznie pozwala na wykazanie





**Rycina 8.** Skumulowana 25-letnia umieralność z powodu choroby wieńcowej w różnych grupach badania *Seven Countries Study* w zależności od kwartyła początkowego stężenia cholesterolu całkowitego, skorygowana względem wieku, palenia tytoniu i ciśnienia tętniczego [304]

całego prewencyjnego potencjału diety, ponieważ umożliwia łączną ocenę oddziaływania wielu korzystnych nawyków żywieniowych. W badaniu *Seven Countries Study* wykazano dużą różnicę umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych między północną a południową Europą. Różnica ryzyka sercowo-naczyniowego pozostała nawet w przypadku podobnego stężenia cholesterolu oraz po uwzględnieniu wpływu ciśnienia tętniczego i palenia tytoniu (ryc. 8) [304]. Sposób odżywiania się w kohortach śródziemnomorskich z badania *Seven Countries Study* był prawdopodobnie ważnym czynnikiem leżącym u podłoża dużej różnicy zapadalności na CVD między południową a północną Europą.

Pojęcie diety śródziemnomorskiej obejmuje wiele składników pożywienia i produktów żywnościowych, które omówiono wyżej: duże spożycie owoców, warzyw, roślin strączkowych, produktów pełnoziarnistych, ryb i nienasyconych kwasów tłuszczowych (zwłaszcza w postaci oliwy), umiarkowane spożycie alkoholu (w większości wina, zwykle spożywanego do posiłków), a także małe spożycie (czerwonego) mięsa, produktów mlecznych i nasyconych kwasów tłuszczowych.

Ochronny wpływ tej diety wykazano w wielu badaniach, a ostatnio przeprowadzono metaanalizę dotyczącą tej kwestii [276]. Przestrzeganie zasad diety śródziemnomorskiej oceniano za pomocą skali punktowej (skala diety śródziemnomorskiej, *Mediterranean diet score*). Przyznaje się w niej 1 punkt za każdy składnik diety, którego spożycie jest większe od mediany spożycia w badanej populacji (owoce, warzywa, rośliny strączkowe, produkty zbożowe, ryby, umiarkowane spożycie czerwonego wina), lub też mniejsze od mediany spożycia (czerwone i przetworzone mięso, produkty mleczne). W zależności od liczby produktów żywnościowych, dla których uzyskano informacje, wynik w tej skali mógł wynosić

od 0 do 7–9 punktów. Metaanaliza wykazała, że lepsze przestrzeganie diety śródziemnomorskiej, odpowiadające różnicy 2 punktów, wiązało się ze zmniejszeniem zapadalności na CVD lub umieralności z powodu CVD o 10% (łącznie RR 0,90; 95% CI 0,87–0,93), a także zmniejszeniem umieralności ogólnej o 8% (łącznie RR 0,92; 95% CI 0,90–0,94).

### Wnioski

Nie ulega wątpliwości, że zmiany sposobu odżywiania powinny stanowić podstawę prewencji CVD. Niektóre zmiany sposobu odżywiania się znajdują odzwierciedlenie w korzystnych zmianach mierzalnych czynników ryzyka, takich jak ciśnienie tętnicze i stężenie cholesterolu. Należy jednak pamiętać o tym, że te zwyczaje żywieniowe, które nie wpływają na wartość ciśnienia tętniczego lub stężenie lipidów we krwi, również istotnie mogą się przyczyniać do prewencji CVD. Wymogi, jakie powinno spełniać zdrowe żywienie, podsumowano w głównych przesłaniach na początku tej części wytycznych.

Wyzwaniem na nadchodzące lata jest nadanie tym zaleceniom żywieniowym formy diet, które będą atrakcyjne dla ludzi, a także znalezienie sposobów nakłonienia ich do zmian nawyków żywieniowych. Ponieważ dotychczas nie wyjaśniono, jakie określone substancje wywierają działanie ochronne, zaleca się zróżnicowaną dietę opartą na powyższych zasadach. Uogólniając, kiedy stosuje się zdrową dietę, żadne suplementy nie są potrzebne, ale kiedy się je mimo wszystko przyjmuje, to nie powinno to zastępować spożycia prawdziwych produktów żywnościowych. W przypadku niektórych aspektów diety odpowiednie przepisy prawne mogą ułatwić zmianę składu produktów wytwarzanych przez przemysł (zmniejszenie spożycia kwasów tłuszczowych z grupy trans i soli). Przemysł może



mieć ważny wkład w zmniejszenie zawartości soli w przetworzonych produktach żywnościowych.

### Najważniejsze nowe informacje

- Nowe uzyskane dane wskazują, że homocysteina nie odgrywa roli przyczynowej jako czynnik ryzyka CVD.
- Uzyskano więcej dowodów dotyczących oddziaływania całych diet, a szczególne zainteresowanie budzi w ostatnich latach dieta śródziemnomorska.

### Luki w dowodach

- Największym wyzwaniem w prewencji CVD za pomocą diety jest opracowanie bardziej skutecznych strategii, które skłoniłyby ludzi do zmian sposobu odżywiania się (zarówno ilościowych, jak i jakościowych), a także utrzymania zdrowej diety i prawidłowej masy ciała.
- Trwają badania mające na celu identyfikację substancji zawartych w produktach żywnościowych, od których w rzeczywistości zależy ochronne działanie tych produktów.

## 4.4. AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

### Główne przesłanie

- Systematyczne podejmowanie aktywności fizycznej i/lub aerobowego treningu wysiłkowego wiąże się ze zmniejszeniem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### 4.4.1. Wprowadzenie

Systematyczna aktywność fizyczna i aerobowy trening wysiłkowy wiążą się ze zmniejszeniem ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów wieńcowych u zdrowych osób [305–307, 311], pacjentów z czynnika-

mi ryzyka CHD [312] i pacjentów z chorobą serca [309, 310] w szerokim przedziale wieku. Siedzący tryb życia jest jednym z głównych czynników ryzyka CVD [313]. Dlatego też w wytycznych proponuje się aktywność fizyczną i aerobowy trening wysiłkowy jako bardzo ważne niefarmakologiczne metody pierwotnej i wtórnej prewencji CVD [37, 203, 314]. W krajach Unii Europejskiej mniej niż 50% obywateli systematycznie podejmuje aerobową aktywność fizyczną w czasie wolnym i/lub podczas wykonywania pracy zawodowej [315, 316], a obserwowany wzrost częstości występowania otyłości wiąże się z siedzącym trybem życia [317, 318]. Ponadto rehabilitację kardiologiczną proponuje się prawdopodobnie mniej niż 1/3 pacjentów, którzy się do niej kwalifikują [33]. W Europie występuje więc duży rozdźwięk między wymaganymi a rzeczywistymi działaniami opartymi na wysiłku fizycznym zarówno w pierwotnej, jak i we wtórnej prewencji CVD [319], zwłaszcza jeżeli uwzględni się to, że w niektórych spośród krajów wschodniej Europy, które zostały ostatnio przyjęte do Unii Europejskiej, skorygowana względem wieku umieralność z powodu CVD należy do największych na świecie [320].

#### 4.4.2. Uzasadnienie biologiczne

Systematyczna aerobowa aktywność fizyczna powoduje poprawę wydolności fizycznej, która zależy od zwiększenia zdolności wykorzystywania tlenu do pozyskiwania energii w celu wykonywania pracy. Efekty te uzyskuje się w przypadku systematycznej aerobowej aktywności fizycznej o intensywności 40–85% maksymalnego zużycia tlenu ( $VO_{2max}$ , inaczej pułap tlenowy, czyli maksymalna objętość zużywanego tlenu w l/min lub ml/kg/min) lub rezerwy częstotliwości rytmu ser-

Zalecenia dotyczące aktywności fizycznej

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmienictwo
Zdrowe osoby dorosłe w każdym wieku powinny poświęcać 2,5–5 h tygodniowo na aktywność fizyczną lub aerobowy trening wysiłkowy o co najmniej umiarkowanej intensywności, lub też 1–2,5 h tygodniowo na wysiłek o dużej intensywności. Osoby prowadzące siedzący tryb życia należy zdecydowanie zachęcać do rozpoczynania programów ćwiczeń o niewielkiej intensywności.	I	A	Silne	[305–308]
Aktywność fizyczna/aerobowy trening wysiłkowy powinny być wykonywane w wielu sesjach, każdej trwającej $\geq 10$ min, rozłożonych równomiernie w ciągu tygodnia, tj. w ciągu 4–5 dni w tygodniu.	Ila	A	Silne	[305–308]
Pacjenci po przebyciu MI, CABG lub PCI, ze stabilną dławicą piersiową lub stabilną przewlekłą HF powinni wykonywać aerobowy trening fizyczny o umiarkowanej do dużej intensywności $\geq 3$ razy w tygodniu, przeznaczając 30 min na każdą taką sesję. Pacjentów prowadzących siedzący tryb życia należy zdecydowanie zachęcać do rozpoczynania programów ćwiczeń o niewielkiej intensywności po dokonaniu odpowiedniej stratyfikacji ryzyka związanego z wysiłkiem fizycznym	I	A	Silne	[309, 310]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

MI — zawał serca; CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; PCI — przeszczepna interwencja wieńcowa; HF — niewydolność serca

ca, przy czym im większa jest początkowa wydolność, tym większą intensywność musi się charakteryzować wykonywany wysiłek i odwrotnie. Wysiłek aerobowy powoduje też zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen przy tej samej intensywności wykonywanej pracy zewnętrznej, o czym świadczy zmniejszenie iloczynu częstotliwości rytmu serca i SBP, a tym samym zmniejsza się również prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego [322].

Ponadto wysiłek aerobowy może zwiększać perfuzję mięśnia sercowego, co wynika z zwiększenia wewnętrznej średnicy głównych tętnic wieńcowych, rozwoju naczyń mikrokrążenia i poprawy czynności śródbłonna [323, 324]. Do dodatkowych opisywanych efektów wysiłku aerobowego należą zmiany o działaniu przeciwzakrzepowym, które mogą zmniejszać ryzyko zamknięcia tętnicy wieńcowej w następstwie pęknięcia niestabilnej blaszki miażdżycowej, takie jak zwiększenie objętości osocza, zmniejszenie lepkości krwi, redukcja agregacji płytek i wzrost aktywności trombolitycznej [325], a także zmniejszenie ryzyka zaburzeń rytmu serca wynikające z korzystnej modulacji aktywności układu autonomicznego [326].

Aktywność fizyczna korzystnie wpływa na wiele spośród uznanych czynników ryzyka CVD, zapobiegając rozwojowi nadciśnienia lub go opóźniając u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, obniżając ciśnienie u pacjentów z nadciśnieniem, zwiększając stężenie HDL-C, ułatwiając kontrolę masy ciała, a także zmniejszając ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 [37, 311]. Ponadto wykazano, że trening wysiłkowy wywołuje hartowanie mięśnia sercowego przez niedokrwienie (*ischaemic pre-conditioning*). Jest to proces, dzięki któremu przemijające niedokrwienie mięśnia sercowego podczas wysiłku zwiększa tolerancję mięśnia na późniejszy dłużej trwający stres niedokrwienno, zmniejszając w ten sposób uszkodzenie mięśnia sercowego i ryzyko potencjalnie śmiertelnych tachyarytmii komorowych. Do tych kardioprotekcyjnych mechanizmów należą zmiany anatomiczne w tętnicach wieńcowych, indukcja ekspresji białek szoku cieplnego w mięśniu sercowym, wzrost aktywności cyklooksygenazy typu 2 w miokardium, indukcja białek stresowych w retikulum endoplazmatycznym, zwiększenie wytwarzania tlenu azotu, poprawa czynności kanałów potasowych zależnych od trifosforanu adenozyliny (ATP) w sarkolemie i/lub błonach mitochondrialnych, wzrost aktywności antyoksydacyjnej mięśnia sercowego, zwiększenie ekspresji głównych enzymów o działaniu przeciwutleniającym, a także wywoływanie takich zmian fenotypu mitochondriów, które chronią przed działaniem bodźców stymulujących apoptozę [327].

#### 4.4.3. Osoby zdrowe

U osób zdrowych zwiększenie zarówno aktywności fizycznej, jak i wydolności fizycznej (wydolności serca i układu oddechowego, *cardiorespiratory fitness*) wiąże się z istotnym zmniejszeniem (o ok. 20–30%) umieralności ogólnej oraz umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i są to zależności typu

dawka–reakcja [305–308, 311, 328, 329]. Uzyskane dowody wskazują, że ryzyko zgonu w danym okresie stale się zmniejsza wraz ze wzrostem aktywności fizycznej oraz wydolności serca i układu oddechowego, a efekt ten dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet oraz występuje w szerokim przedziale wieku, od dzieciństwa do bardzo podeszłej starości. Ponieważ te wnioski są oparte na badaniach obserwacyjnych, jest możliwy błąd doboru wynikający z jednej strony, z występowania subklinicznych, nierozpoznanych chorób, które mogły spowodować, że niektóre osoby zmniejszyły aktywność fizyczną przed rozpoczęciem badania, a z drugiej strony, z tendencji do występowania innych zdrowych nawyków (np. unikanie palenia tytoniu i stosowanie zdrowszej diety) u osób aktywnych fizycznie. W badaniach, w których uwzględniono wpływ tych potencjalnych czynników zakłócających, wciąż obserwowano jednak odwrotną zależność między aktywnością fizyczną lub wydolnością serca i układu oddechowego a umieralnością ogólną i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wydaje się, że większość tego efektu zmniejszenia umieralności zależy od redukcji umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym umieralności z powodu CHD, a wielkość zmniejszenia ryzyka wieńcowego, którą można przypisywać systematycznej aerobowej aktywności fizycznej, jest podobna do wpływu innych czynników ryzyka związanych ze stylem życia, takich jak unikanie palenia tytoniu. Ryzyko CVD (w tym CHD i udaru mózgu) lub samej CHD jest istotnie zmniejszone u osób bardziej aktywnych lub sprawnych fizycznie, a względna redukcja ryzyka jest niemal 2-krotnie większa dla wzrostu wydolności serca i układu oddechowego niż dla wzrostu samej aktywności fizycznej w całym zakresie tych parametrów > 25. centyla [308, 328, 329]. Możliwe wytłumaczenie tego większego gradientu zależności dawka–reakcja dla sprawności fizycznej niż aktywności fizycznej zakłada, że sprawność mierzy się obiektywnie, natomiast aktywność fizyczną ocenia się na podstawie deklaracji badanych osób, co może prowadzić do błędnej klasyfikacji i zafalszowania uzyskiwanych wyników w kierunku osłabienia związku między aktywnością fizyczną a osiąganymi korzyściami zdrowotnymi.

#### Intensywność i ilość aktywności fizycznej

Ilość umiarkowanie intensywnej aktywności fizycznej lub aerobowego treningu wysiłkowego, która jest wymagana do zmniejszenia umieralności ogólnej i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, wynosi 2,5–5 h tygodniowo [306–308, 311, 312], a im dłuższy jest łączny czas aktywności fizycznej/aerobowego treningu wysiłkowego w ciągu tygodnia, tym większe obserwuje się korzyści. Warto zauważyć, że podobne rezultaty można osiągnąć, wykonując aktywność fizyczną lub aerobowy trening wysiłkowy o dużej intensywności przez 1–1,5 h tygodniowo lub uzyskując równoważne kombinacje aktywności fizycznej/aerobowego treningu wysiłkowego o umiarkowanej i dużej intensywności. Ponadto

dostępne dowody wskazują, że tę łączną tygodniową ilość aktywności fizycznej/aerobowego treningu wysiłkowego można uzyskać poprzez sumowanie wielu krótkich epizodów aktywności w ciągu dnia, każdego trwającego  $\geq 10$  min, oraz że aktywność fizyczną/aerobowy trening wysiłkowy należy rozkładać na większość dni w tygodniu.

Do przykładów aktywności fizycznej/aerobowego treningu wysiłkowego należą nie tylko aktywności o charakterze sportowym, takie jak piesze wędrówki, bieganie, jazda na łyżwach, wrotkach, rolkach lub rowerze, wiosłowanie, pływanie, bieganie na nartach i aerobik, ale również aktywności wynikające z codziennych czynności i stylu życia, takie jak szybkie chodzenie, wchodzenie po schodach, wykonywanie więcej prac fizycznych w gospodarstwie domowym i ogrodzie, a także aktywna rekreacja. Umiarkowanie intensywną aktywność fizyczną należy definiować w wartościach względnych jako aktywność o intensywności odpowiadającej 40–59%  $VO_2$ max lub rezerwy częstotliwości rytmu serca bądź postrzeganej intensywności wysiłku na poziomie 5–6 punktów w 10-punktowej skali Borga (Borg CR10). Odpowiada to bezwzględnemu wydatkowaniu energii wynoszącemu ok. 4,8–7,1 równoważnika metabolicznego (MET) u osób młodych, 4,0–5,9 MET u osób w średnim wieku, 3,2–4,7 MET u osób w podeszłym wieku i 2,0–2,9 MET u osób w bardzo podeszłym wieku [140]. Analogicznie, intensywna aktywność fizyczna to aktywność o intensywności odpowiadającej 60–85%  $VO_2$ max lub rezerwy częstotliwości rytmu serca, bądź postrzeganej intensywności wysiłku na poziomie 7–8 punktów w 10-punktowej skali Borga, co odpowiada bezwzględnemu wydatkowaniu energii wynoszącemu ok. 7,2–10,1 MET u osób młodych, 6,0–8,4 MET u osób w średnim wieku, 4,8–6,7 MET u osób w podeszłym wieku i 3,0–4,2 MET u osób w bardzo podeszłym wieku [140].

### Ocena ryzyka

Metodologia wykorzystywana do oceny zdrowych osób przed podjęciem systematycznej aktywności fizycznej/aerobowego treningu wysiłkowego jest kontrowersyjna. Zasadniczo rzecz ujmując, ryzyko poważnego incydentu sercowo-naczyniowego w związku z wysiłkiem fizycznym wykonywanym przez z pozoru zdrowe osoby jest niezwykle małe i wynosi od 1 na 500 000 do 1 na 2 600 000 osobogodzin wysiłku [330, 331]. Jak ostatnio zaproponowano, w odniesieniu do aktywności sportowej w czasie wolnym, podejmowanej przez osoby w średnim i starszym wieku [332], dokładność oceny ryzyka powinna być dostosowana do profilu ryzyka sercowego danej osoby, dotychczasowej intensywności zwykłej aktywności fizycznej, a także zamierzonej intensywności aktywności fizycznej/aerobowego treningu wysiłkowego, z bardziej agresywną przesiewową oceną (tj. próbą wysiłkową) być może zarezerwowaną dla osób prowadzących siedzący tryb życia i/lub z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub chcących podjąć intensywną aktywność fizyczną. Wydaje

się, że u osób, które wykonują wysiłek jedynie sporadycznie, występuje zwiększone ryzyko ACS i SCD w trakcie wysiłku lub po jego zakończeniu [330, 331]. Uogólniając, u osób prowadzących siedzący tryb życia, a także osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, początkowo jest zalecana aktywność o małej intensywności.

### 4.4.4. Pacjenci z rozpoznąną chorobą układu sercowo-naczyniowego

Aerobową aktywność fizyczną u pacjentów z rozpoznąną CVD rozważa się zwykle jako interwencję polegającą na aerobowym treningu wysiłkowym w ramach programu rehabilitacji kardiologicznej. Dostępne dane dotyczą więc niemal wyłącznie pomiarów wydolności serca i układu oddechowego, a nie oceny intensywności zwykłej aktywności fizycznej. Wynika to z potrzeby formalnej oceny zarówno wydolności fizycznej, jak i ryzyka związanego z wysiłkiem u pacjentów z rozpoznąną chorobą serca. W tym kontekście określenie wpływu samej aktywności fizycznej na ryzyko sercowo-naczyniowego może nie być łatwe. W metaanalizie obejmującej głównie mężczyzn w średnim wieku, z których większość przeżyła MI, a u reszty wykonano CABG lub przeszczepienie śródnaczyniową angioplastykę wieńcową bądź występowała stabilna dławica piersiowa, wykazano jednak, że programy aerobowego treningu wysiłkowego prowadzonego przez co najmniej 3 miesiące wiązały się ze zmniejszeniem łącznej umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych o ok. 30%, a umieralności z powodu samej CHD o ok. 35% [333]. Nie było wystarczających danych na temat wpływu aerobowego treningu wysiłkowego na częstość rewaskularyzacji, natomiast nie wykazano wpływu aerobowego treningu wysiłkowego na częstość występowania MI nieprowadzących do zgonu. Powszechniejsze wykorzystywanie metod rewaskularyzacji i farmakoterapii w ostatnich latach doprowadziło stopniowo do tego, że ogólna populacja pacjentów z chorobami serca stała się populacją relatywnie małego ryzyka, w której mniej prawdopodobna staje się istotna poprawa przeżywalności w następstwie nowej, dodanej interwencji. Najnowsze dane potwierdzają jednak istnienie odwrotnej zależności dawka–reakcja między wydolnością fizyczną (ocenianą za pomocą próby wysiłkowej i wyrażaną w MET) a umieralnością ogólną w dużych populacjach zarówno mężczyzn, jak i kobiet z CVD (z udokumentowaną koronarograficznie CHD, po MI, CABG, PCI, z przewlekłą HF, chorobą tętnic obwodowych bądź też ze wskazującymi na CHD objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi podczas próby wysiłkowej). Uzyskane wyniki były takie same niezależnie od stosowania beta-adrenolityków [334, 335]. Wykazano wreszcie, że u pacjentów z grupy małego ryzyka aerobowy trening wysiłkowy jest co najmniej tak samo skuteczny pod względem poprawy stanu klinicznego i perfuzji mięśnia sercowego, a także wiąże się z rzadszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z leczeniem inwazyjnym, takim jak PCI [336].

Wpływ aerobowego treningu wysiłkowego na umieralność z przyczyn sercowych u pacjentów z przewlekłą HF oceniono w metaanalizie [310]. Aerobowy trening wysiłkowy o umiarkowanej lub dużej intensywności spowodował w sumie poprawę przeżywalności pacjentów z przewlekłą HF spowodowaną dysfunkcją skurczową lewej komory, a także istotnie wydłużył czas do ponownej hospitalizacji. Poprawa rokowania była większa u pacjentów z etiologią niedokrwienną, mniejszą frakcją wyrzutową lewej komory i  $VO_2\max$ , a także wyższą klasą czynnościową wg *New York Heart Association* (NYHA). Jak dowiodły wyniki niedawnego badania *Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training* (HF-ACTION), czynnikiem o zasadniczym znaczeniu dla uzyskania takiej poprawy rokowania jest przestrzeganie przez pacjentów zaleconej intensywności aerobowego treningu wysiłkowego [337].

### **Intensywność i ilość aktywności fizycznej**

U pacjentów z CVD dostępne dane nie pozwalają na zdefiniowanie tygodniowej ilości aerobowego treningu wysiłkowego z taką dokładnością jak u zdrowych osób [309, 310], a zalecenia dotyczące wysiłku muszą być dostosowane do klinicznej charakterystyki danej osoby. Pacjentom z grupy małego ryzyka klinicznego po przebytych MI, CABG, PCI, ze stabilną CHD lub z przewlekłą HF można zalecać aerobowy trening wysiłkowy o umiarkowanej lub znacznej intensywności obejmujący tygodniowo 3–5 sesji po 30 min, przy czym częstotliwość sesji, ich czas trwania i nadzór nad pacjentem podczas aerobowego treningu wysiłkowego powinny być w każdym przypadku dostosowane do klinicznej charakterystyki pacjenta. U osób z grupy umiarkowanego do dużego ryzyka klinicznego zalecenia dotyczące wysiłku fizycznego muszą być jeszcze ściślej indywidualizowane w zależności od obciążenia metabolicznego wywołującego nieprawidłowe objawy podmiotowe lub przedmiotowe. Nawet jednak u tych pacjentów, u których ograniczenia są większe, niewielkie ilości odpowiednio nadzorowanej aktywności fizycznej przynoszą korzyści, ułatwiając zachowanie samodzielnego trybu życia i przeciwdziałając depresji związanej z chorobą. Dostępne są informacje umożliwiające oparcie się na dowodach naukowych podczas planowania aerobowego treningu wysiłkowego w szczególnych subpopulacjach osób z chorobami serca [205].

### **Kliniczna ocena ryzyka**

U pacjentów z CVD zalecana ilość i intensywność wysiłku fizycznego zależy w znacznym stopniu od ryzyka związanego z wysiłkiem. Dostępne algorytmy stratyfikacji ryzyka ułatwiają identyfikację pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych związanych z wysiłkiem i którzy mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania kardiologicznego [338, 339], a bezpieczeństwo programów wysiłków fizycznych pod nadzorem medycznym,

które są prowadzone z uwzględnieniem tych wskazań do stratyfikacji ryzyka związanego z wysiłkiem, zostało dobrze ustalone. Częstość występowania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych podczas nadzorowanego aerobowego treningu wysiłkowego w ramach programów rehabilitacji kardiologicznej jest mała i wynosi od 1 na 50 000 do 1 na 120 000 osobogodzin wysiłku, natomiast zgony zdarzają się z częstością od 1 na 340 000 do 1 na 750 000 osobogodzin wysiłku [340, 341]. To samo dotyczy również pacjentów z przewlekłą HF i upośledzoną czynnością lewej komory oraz objawami odpowiadającymi II–IV klasie czynnościowej wg NYHA, u których stosuje się optymalne, zgodne z wytycznymi leczenie HF [342].

### **Najważniejsze nowe informacje**

- W ostatnich latach w tej dziedzinie nie pojawiły się żadne ważne nowe informacje.

### **Luki w dowodach**

Do ustalenia pozostaje, czy:

- Poprawę rokowania można uzyskać również w przypadku krócej trwającej i/lub mniej intensywnej aktywności fizycznej, w grupach, które nie są w stanie zrealizować obecnych zaleceń (osoby w podeszłym wieku, niewytrenowane, pacjenci z zaawansowaną przewlekłą HF).
- Zależność dawka–reakcja między wydolnością serca i układu oddechowego a zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, którą obserwuje się w prewencji pierwotnej, występuje również w prewencji wtórnej.
- Systematyczna aktywność fizyczna przynosi długoterminowe korzyści prognostyczne u pacjentów z przewlekłą HF.
- Trening interwałowy o dużej intensywności ma przewagę nad ciągłym treningiem o umiarkowanej intensywności pod względem poprawy sprawności czynnościowej i wywoływania korzystnej przebudowy lewej komory u pacjentów z przewlekłą HF.

## **4.5. INTERWENCJE UKIERUNKOWANE NA CZYNNIKI PSYCHOSPOŁECZNE**

### **Główne przesłanie**

- Interwencje psychologiczne mogą przeciwdziałać stresowi psychospołecznemu oraz sprzyjać zdrowym zachowaniom i stylowi życia.

#### **4.5.1. Wprowadzenie**

Celem interwencji psychologicznych jest przeciwdziałanie stresowi psychospołecznemu oraz sprzyjanie zdrowym zachowaniom i stylowi życia. Interwencje te obejmują indywidualne lub grupowe poradnictwo dotyczących psychospołecznych czynników ryzyka i radzenia sobie z chorobą, terapię poznawczo-behawioralną, programy nauki radzenia sobie ze stresem, medytację, trening autogeny, techniki wykorzystujące biologiczne sprzężenie



Zalecenia dotyczące interwencji ukierunkowanych na czynniki psychospołeczne

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Należy stosować różnorodne interwencje behawioralne łączące edukację zdrowotną, wysiłek fizyczny i psychologiczne metody leczenia psychospołecznych czynników ryzyka oraz nauki radzenia sobie z chorobą	I	A	Silne	[195, 197–200]
W przypadku klinicznie istotnych objawów depresji, lęku lub wrogości należy rozważyć psychoterapię, stosowanie leków lub połączenia tych metod. Takie podejście może ograniczać objawy związane z nastrojem i poprawiać jakość życia związaną ze zdrowiem, chociaż nie ma jednoznacznych dowodów korzystnego wpływu na sercowe punkty końcowe	Ila	A	Silne	[85, 86, 199, 200, 343–347]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

zwrotnego (*biofeedback*), oddychanie relaksacyjne, jogę i/lub metody rozluźniania mięśni [199, 200]. Prawdopodobnie interwencje psychologiczne będą dodatkowo korzystnie wpływać na fizjologiczne czynniki ryzyka i stres, nawet kiedy stosuje się w połączeniu ze standardową rehabilitacją [199]. W 2 niedawnych metaanalizach i 2 niedawnych RCT [86, 199, 343, 348] wykazano również ich dodatkowe oddziaływanie w prewencji jawnej klinicznie CHD, zwłaszcza u pacjentów, którzy osiągnęli założone cele behawioralne [349]. Uzyskano dowody wskazujące, że programy interwencji powinny być indywidualizowane, w zależności od obecności indywidualnych czynników ryzyka, a także powinny uwzględniać aspekty swoiste dla płci [199, 350].

#### 4.5.2. Swoiste interwencje w celu zmniejszenia depresji, lęku i dystresu

Kilka RCT i 1 metaanaliza dotyczyły swoście problemu depresji u pacjentów z CVD. U osób z CHD i klinicznie istotną depresją można bezpiecznie i skutecznie stosować psychoterapię [84, 85, 351–353] lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny [354–356], chociaż nie ma jednoznacznych dowodów dotyczących korzystnego wpływu na sercowe punkty końcowe. Mimo że w większości badań nie udało się wykazać istotnego korzystnego efektu [84, 351–356], w niedawnej RCT stwierdzono zmniejszenie częstości występowania objawów depresji, a także poważnych niepożądanych incydentów sercowych [85]. We wtórnej analizie danych z innej RCT stwierdzono korzystny wpływ na serce i naczynia tylko u mężczyzn razy białej [344] i u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie przeciwdepresyjne [346]. Wyniki nierandomizowanych badań wskazują, że selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny mogą również wykazywać potencjał poprawy rokowania sercowo-naczyniowego u pacjentów z depresją zarówno w przypadku współistniejącej CVD [345], jak i bez uprzednio udokumentowanej CVD [347].

W przeciwieństwie do depresji, dotychczas przeprowadzono jedynie pojedyncze badania, które swoście dotyczyły lęku u pacjentów z CVD. W 1 RCT, w której oceniano interwencję prowadzoną przez pielęgniarki w warunkach domowych u pacjentów po CABG, stwierdzono korzystny wpływ na lęk, ale liczebność badanej grupy była zbyt mała, a czas obserwacji zbyt krótki, aby można było wykazać korzystny wpływ na incydenty sercowe [357].

W oczekiwaniu na rozstrzygające wyniki, które pozwoliłyby wykazać, czy leczenie depresji lub lęku wpływa na rokowanie sercowo-naczyniowe, obecnie rozsądnym sposobem postępowania jest oferowanie pacjentom z klinicznie istotną depresją lub lękiem leczenia polegającego na psychoterapii oraz stosowaniu leków przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych. Pacjenci, którzy nie akceptują takiej terapii, powinni być monitorowani, a leczenie powinno zostać zaproponowane znowu, jeżeli objawy utrzymują się przez > 4–6 tygodni.

Oprócz leczenia objawów związanych z nastrojem, przydatnych okazało się również kilka innych rodzajów interwencji psychospołecznych. Wielokrotnie wykazano, że programy nauki radzenia sobie ze stresem korzystnie wpływają nie tylko na subiektywne samopoczucie, ale również na nasilenie czynników ryzyka i przebieg CVD [199, 200, 358]. U pacjentów z CHD wykazujących wrogość grupowa interwencja mająca na celu uzyskanie kontroli tego stanu może prowadzić nie tylko do zmniejszenia behawioralnie ocenianego nasilenia wrogości, ale również zmniejszenia depresji, częstotliwości rytmu serca w spoczynku oraz reaktywności układu sercowo-naczyniowego na stres umysłowy, a także zwiększenia wsparcia społecznego i satysfakcji z życia [359, 360]. Swoiste behawioralne terapie grupowe mogą być użyteczne jako metoda zmniejszania dystresu u kobiet [348, 350, 361]. Ostatnio wykazano, że grupowy program ograniczania stresu u kobiet wydłużał życie niezależnie od innych czynników prognostycznych [348, 358].

Reorganizacja warunków pracy w celu zwiększenia autonomii i kontroli nad wykonywaną pracą może spowodować



poprawę wsparcia społecznego oraz zmniejszenie fizjologicznych reakcji stresowych. Zmniejszanie stresu związanego z pracą u personelu kierowniczego i nadzorującego może zatem korzystnie wpływać na zdrowie tych osób, a także zwiększać postrzegane wsparcie społeczne u ich podwładnych [362].

### Najważniejsze nowe informacje

- Coraz więcej danych wskazuje, że interwencje psychologiczne przeciwdziałają stresowi psychospołecznemu, sprzyjają zdrowym zachowaniom i przyczyniają się do prewencji CVD.

### Luki w dowodach

- Nie ma rozstrzygających dowodów na to, że leczenie klinicznie istotnej depresji i lęku korzystnie wpływa na sercowe punkty końcowe.

## 4.6. MASA CIAŁA

### Główne przesłania

- Zarówno nadwaga, jak i otyłość wiążą się z ryzykiem zgonu w przebiegu CVD [363–365].
- Obserwuje się dodatnią liniową zależność między BMI a umieralnością ogólną [363].
- Umieralność ogólna jest najmniejsza w przypadku BMI wynoszącego 20–25 kg/m<sup>2</sup> [363–365].
- Dalszego zmniejszenia masy ciała nie można uważać za chroniące przed CVD [366–369].

### 4.6.1. Wprowadzenie

W wielu krajach redukcja głównych czynników ryzyka, takich jak zwiększone stężenie cholesterolu i podwyższone ciśnienie tętnicze, a ostatnio również palenie tytoniu, spowodowała zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyjątek stanowią tu masa ciała i cukrzyca, których znaczenie jako czynników ryzyka na ogół w tym samym czasie uległo zwiększeniu. Otyłość staje się ogólnoswiatową epidemią zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych [370]. Obecnie sytuacja zmieniła się w takim stopniu, że w Stanach Zjednoczonych, jeżeli w latach 2005–2020 dotychczasowe trendy dotyczące otyłości pozostaną niezmienione, wzrost rozpowszechnienia otyłości będzie w coraz większym stopniu niwelował korzystne efekty zmniejszającej się częstości palenia tytoniu [371]. W niedawnym badaniu obejmującym

prawie 360 000 uczestników z 9 krajów europejskich wykazano, że zarówno ogólna otyłość, jak i otyłość brzuszna wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [372].

### 4.6.2. Masa ciała a ryzyko

Obecnie nie ulega wątpliwości, że jeden ze składników tłuszczu brzuszego, trzewna tkanka tłuszczowa, to metabolicznie aktywny narząd wydzielania wewnętrznego, który jest zdolny do syntetyzowania i uwalniania do krwiobiegu różnych ważnych peptydów i związków niepeptydowych, mogących odgrywać rolę w homeostazie układu sercowo-naczyniowego [373]. Ten proces wpływa na czynniki ryzyka CVD i w ten sposób na ryzyko, natomiast mechaniczne konsekwencje nadwagi wpływają na niesercowo-naczyniowe przyczyny chorobowości i umieralności. Niekorzystne następstwa zdrowotne zwiększonej masy ciała podsumowano w tabeli 10. Warto zauważyć, że efekt korekt statystycznych dokonywanych w analizach wielozmiennych w celu uwzględnienia wpływu innych czynników jest inny w przypadku zależności między stężeniem lipidów a ryzykiem, natomiast inny wtedy, gdy ocenia się zależność między masą ciała a ryzykiem. Zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego lub LDL-C oraz zmniejszone

**Tabela 10.** Potencjalne niekorzystne oddziaływania zwiększonej masy ciała na serce i naczynia

• Wzrost oporności na insulinę (nietolerancja glukozy, cukrzyca typu 2)
• Wzrost ciśnienia tętniczego
• Zwiększenie układowego zapalenia i stanu prozakrzepowego
• Wzrost wydalania albumin z moczem
• Zaburzenia lipidowe (zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, cholesterolu nie-HDL, triglicerydów, apolipoproteiny B i małych gęstych cząsteczek LDL, zmniejszone stężenie HDL-C i apolipoproteiny A1)
• Nieprawidłowości dotyczące serca i naczyń, w tym krążenia mózgowego (dysfunkcja śródbłonna, niewydolność serca, choroba wieńcowa, migotanie przedsionków, udar mózgu, nieprawidłowy kształt lewej komory, dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa, zwiększona aktywność współczulna)

HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

Zalecenia dotyczące masy ciała

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
Zaleca się redukcję masy ciała u osób z nadwagą i otyłością, ponieważ wiąże się ona z korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe, a to z kolei może ograniczać występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego	I	A	Silne	[363–365]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

stężenie HDL-C pozostają niezależnie związane z ryzykiem po uwzględnieniu wpływu innych głównych czynników ryzyka, natomiast związek między masą ciała a ryzykiem na ogół traci istotność. Nie powinno to być interpretowane jako wskazujące na to, że masa ciała nie jest ważna; wręcz przeciwnie, może ona mieć zasadnicze znaczenie, ponieważ wpływa na ryzyko poprzez niekorzystne oddziaływanie na wiele czynników ryzyka.

#### 4.6.3. Który z parametrów otyłości jest najlepszym wskaźnikiem predykcyjnym ryzyka sercowo-naczyniowego?

Do definiowania kategorii masy ciała wykorzystuje się powszechnie BMI (masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu/długości ciała w metrach). U osób dorosłych nadwagę definiuje się jako BMI w przedziale 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>, a otyłość jako BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. Wzrost BMI silnie wiąże się z ryzykiem CVD. Sformułowano jednak hipotezę, że regionalna dystrybucja tkanki tłuszczowej ma większe znaczenie dla ryzyka sercowo-naczyniowego niż łączna masa ciała. Zwiększyło to zainteresowanie antropometrycznymi wskaźnikami ryzyka, a także metodami umożliwiającymi dokładniejsze rozróżnienie między masą tłuszczu a masą beztłuszczową (tab. 11). Najwięcej danych jest dostępnych dla BMI, stosunku obwodu pasa do obwodu bioder i samego obwodu pasa. Optymalnym miejscem pomiaru obwodu pasa jest połowa odległości od dolnego brzegu łuku żebrowego do kolca biodrowego przedniego górnego w pozycji stojącej. W Europie najczęściej przyjmuje się wartości progowe obwodu pasa zaproponowane przez WHO [374] i zaleca się dwa poziomy działania:

- poziom działania 1 — obwód pasa  $\geq$  94 cm u mężczyzn i  $\geq$  80 cm u kobiet stanowi wartość progową, powyżej której nie powinien następować dalszy przyrost masy ciała;
- poziom działania 2 — obwód pasa  $\geq$  102 cm u mężczyzn i  $\geq$  88 cm u kobiet stanowi wartość progową, od której należy zalecać zmniejszenie masy ciała.

Te wartości progowe obliczono u osób rasy białej i jest oczywiste, że dla różnych ras i grup etnicznych są wymagane odmienne wartości progowe parametrów antropometrycznych.

Dane z niektórych badań prospektywnych wskazują na silniejszy związek wskaźników otyłości brzusznej niż BMI z CHD u kobiet [375, 376], ale nie u mężczyzn. Były to na ogół małe badania. W dużych próbach klinicznych stwierdzono, że stosunek obwodu pasa do obwodu bioder wykazywał silniejszy związek z MI niż BMI zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [377].

Obwód pasa mógłby też być silniej związany z cukrzycą niż BMI u kobiet, ale nie u mężczyzn. W niedawnej metaanalizie 32 badań nie stwierdzono różnic między BMI, obwodem pasa i stosunkiem obwodu pasa do obwodu bioder

**Tabela 11.** Wskaźniki otyłości ogólnej i brzusznej

Wskaźniki otyłości ogólnej
Wskaźnik masy ciała
Wskaźniki otyłości brzusznej
Obwód pasa
Stosunek obwodu pasa do obwodu bioder
Stosunek obwodu pasa do wzrostu
Bezpośrednie pomiary masy tłuszczu
Analiza impedancji bioelektrycznej
Ocena grubości fałdu skórniego
Metody oceny otyłości ogólnej i brzusznej
Dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska
Ultrasonografia
Tomografia komputerowa
Rezonans magnetyczny

pod względem związku z zapadalnością na cukrzycę [378], jak również nie wykazano istotnych różnic między płciami. Autorzy mogli dokonać jedynie ograniczonej oceny niejednorodności wyników w zależności od płci ze względu na małą liczbę badań w każdej z grup. W niedawnej metaanalizie *Prospective Studies Collaboration* [363], obejmującej > 900 000 uczestników, stwierdzono, że z najmniejszą umieralnością ogólną wiązały się wartości BMI 22,5–25 kg/m<sup>2</sup>, a zarówno powyżej, jak i poniżej tego zakresu BMI ryzyko zgonu ulegało zwiększeniu.

W uaktualnionej łącznej analizie 19 badań prospektywnych, obejmującej 1,46 mln osób dorosłych rasy białej [364], umieralność ogólna była najmniejsza w przypadku BMI 20–24,9 kg/m<sup>2</sup>. W populacji azjatyckiej (1,1 mln osób objętych rekrutacją w 19 kohortach) [365] najmniejsze ryzyko zgonu zaobserwowano dla BMI 22,6–27,5 kg/m<sup>2</sup>. Zależność między BMI a ryzykiem miała kształt krzywej U, ze wzrostem ryzyka w przypadku BMI zarówno poniżej dolnej, jak i powyżej górnej granicy tego przedziału. Ten sam przedział optymalnej masy ciała wiązał się z najmniejszym ryzykiem zgonu zarówno w tym badaniu, jak i we wcześniejszych badaniach przeprowadzonych wśród osób pochodzenia europejskiego, co stanowi argument przeciwko wykorzystywaniu do definiowania nadwagi i otyłości różnych progowych wartości BMI w zależności od rasy lub pochodzenia etnicznego [363].

W wielośrodkowym kohortowym badaniu *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) zarówno BMI, jak i obwód pasa oraz stosunek obwodu pasa do obwodu bioder wykazywały niezależny związek z umieralnością ogólną, a autorzy tego badania zalecili wykorzystywanie do oceny ryzyka zgonu nie tylko BMI, ale również wartości obwodu pasa lub stosunku obwodu pasa do obwodu bioder,

jednak nie dokonano żadnych bezpośrednich porównań siły związku między tymi różnymi parametrami [372]. Te informacje są zgodne z wynikami uzyskanymi w 4 grupach osób dorosłych w badaniach *British Women's Heart and Health Study*, *Caerphilly Prospective Study*, *Boyd Orr Study* i *Maidstone-Dewsbury Study* [379]. Dane z tych badań tłumaczą nieco silniejszy związek otyłości centralnej z umieralnością ogólną jako wyraz odwrotnej zależności przyczynowo-skutkowej (*reverse causality*), w której rzeczywiste przyczyny umieralności wywierają prawdopodobnie większy wpływ na BMI (ze względu na ogólny zanik mięśni i utratę tkanki tłuszczowej) niż na otłuszczenie [380].

Ze względu na dane wskazujące na mniejszą dokładność i wiarygodność pomiarów obwodu pasa i obwodu bioder [381–383] nie można uznać tych parametrów otyłości trzewnej za wskaźniki alternatywne dla BMI w rutynowej praktyce klinicznej. Warto również zauważyć, że BMI nie był silniejszym wskaźnikiem predykcyjnym dowolnego elementu rokowania niż inne parametry, natomiast wskaźniki otyłości centralnej wykazywały nieco silniejszy związek z umieralnością ogólną i cukrzycą typu 2. Dodatkową kwestią związaną z powyższym jest to, czy wskaźniki regionalnego otłuszczenia mogą mieć dodatkową wartość w stosunku do zdolności predykcyjnej BMI do identyfikacji osób z grupy ryzyka przyszłej CVD. Z kolei wezwania do dokładniejszych pomiarów masy tłuszczu, np. za pomocą analizy impedancji bioelektrycznej lub oceny grubości fałdu skórniego, mogą być problematyczne w kontekście rutynowej praktyki klinicznej i zdrowia publicznego ze względu na trudności z dokładnymi i powtarzalnymi pomiarami [383–386]. Opisano kilka sposobów oceny anatomicznego rozkładu tkanki tłuszczowej, np. za pomocą CT, ultrasonografii (zwłaszcza w przypadku oceny nasierdza), dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej i MRI. Wszystkie te techniki można wykorzystywać do monitorowania zmian ilości wewnątrzbrzuszej tkanki tłuszczowej. Są one jednak kosztowne oraz czasochłonne i uważa się je raczej za specjalistyczne metody badawcze niż narzędzia do codziennej oceny ryzyka w zwykłej praktyce.

Wydaje się, że obecnie nie ma silnych dowodów wskazujących na to, że pomiar obwodu pasa lub bezpośrednie pomiary masy tłuszczu powinny zastąpić BMI na potrzeby rutynowego monitorowania z zakresu zdrowia publicznego lub praktyki klinicznej.

#### 4.6.4. Paradoks otyłości w rozwiniętej chorobie wieńcowej

Na poziomie populacyjnym otyłość wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na CVD i umieralnością z tego powodu, natomiast u pacjentów z rozwiniętą CHD dostępne dowody są sprzeczne. Przeglądy systematyczne dotyczące pacjentów z CHD lub pacjentów poddawanych PCI wskazują na „paradoks otyłości”, ponieważ wydaje

się, że otyłość chroni tych chorych przed niekorzystnym rokowaniem [366–369].

#### 4.6.5. Leczenie

Mimo że podstawą terapii nadwagi i otyłości są dieta, wysiłek fizyczny i modyfikacje behawioralne (tab. 12), w długoterminowym leczeniu metody te są często nieskuteczne. Inne możliwości to farmakoterapia orlistatem [388] i/lub chirurgia bariatryczna [389] u pacjentów z BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> lub BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ze współistniejącymi stanami będącymi przyczyną dużego ryzyka. U takich pacjentów wcześniej powinno się spróbować stosowania konwencjonalnych metod: diety i wysiłku fizycznego, nie mogą u nich występować niekontrolowane schorzenia psychiatryczne, a ponadto muszą być oni wystarczająco zdrowi, aby korzyści z leczenia chirurgicznego przeważały nad ryzykiem operacji. Głównymi problemami w dziedzinie chirurgii bariatrycznej są: brak zgodności dotyczącej różnych dostępnych zabiegów, a także potrzeba dalszego doskonalenia technik chirurgicznych w celu zmniejszenia zagrożeń związanych z takim leczeniem.

#### Najważniejsze nowe informacje

- Nie można wykluczyć, że niedowaga wiąże się ze zwiększeniem chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### Luki w dowodach

- Nie wiadomo, czy wskaźniki regionalnego otłuszczenia mogą mieć dodatkową wartość w stosunku do zdolności predykcyjnej BMI do identyfikacji osób z grupy ryzyka wystąpienia CVD w przyszłości.
- Konieczne jest określenie względnej roli diety, wysiłku fizycznego oraz modyfikacji behawioralnych w leczeniu osób z nadwagą i otyłością.

**Tabela 12.** Klasyfikacja masy ciała w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI) u osób dorosłych [387]

Osoby dorosłe (wiek > 18 lat)	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
Niedowaga	< 18,5
Prawidłowa masa ciała	18,5–24,9
Nadwaga	25–29,9
Otyłość	$\geq 30$
Klasa 1	30–34,9
Klasa 2	35–39,9
Klasa 3	$\geq 40$
Klasa 4	$\geq 50$
Klasa 5	$\geq 60$

Schematy klasyfikowania otyłości zaproponowane przez Narodowe Instytuty Zdrowia (*National Institutes of Health*) i Światową Organizację Zdrowia nie obejmują otyłości klasy 4. i 5.

#### 4.7. CIŚNIENIE TĘTNICZE

##### Główne przesłanie

- Podwyższone ciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka CHD, HF, choroby naczyniowo-mózgowej, choroby tętnic obwodowych, niewydolności nerek i migotania przedsionków.

##### 4.7.1. Wprowadzenie

Wyniki wielu badań epidemiologicznych wykazały, że podwyższone ciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka CHD, HF, choroby naczyniowo-mózgowej, choroby tętnic obwodowych, niewydolności nerek oraz, jak stwierdzono ostatnio, migotania przedsionków [409, 410]. Dostępne są również

Zalecenia dotyczące ciśnienia tętniczego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Pismienictwo
Metody niefarmakologiczne (modyfikacje stylu życia), takie jak kontrola masy ciała, zwiększona aktywność fizyczna, umiarkowane spożycie alkoholu, ograniczenie spożycia sodu i zwiększone spożycie owoców, warzyw oraz ubogotłuszczowych produktów mlecznych, zaleca się u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym	I	B	Silne	[274, 285, 390–393]
Wszystkie główne klasy leków hipotensyjnych (tj. diuretyki, inhibitory ACE, antagoniści wapnia, ARB i beta-adrenolityki) nie różnią się istotnie pod względem skuteczności hipotensyjnej, dlatego należy je zalecać do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego	I	A	Silne	[394]
Beta-adrenolityków i diuretyków tiazydowych nie zaleca się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i licznymi metabolicznymi czynnikami ryzyka, które zwiększają ryzyko nowych przypadków cukrzycy	III	A	Silne	[395, 396]
U chorych na cukrzycę zaleca się stosowanie inhibitora ACE lub ARB	I	A	Silne	[397–399]
Stratyfikację ryzyka za pomocą tablicy ryzyka SCORE zaleca się jako minimalny wymóg u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym	I	B	Silne	[45, 400]
Ponieważ jednak uzyskano dowody wskazujące, że subkliniczne powikłania narządowe pozwalają przewidywać zgon z powodu CVD niezależnie od skali SCORE, należy zachęcać do poszukiwania subklinicznych powikłań narządowych, zwłaszcza u osób z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka (ryzyko w skali SCORE 1–4%)	IIa	B	Stabe	[45, 400]
Zaleca się niezwłoczne rozpoczynanie farmakoterapii u pacjentów z nadciśnieniem 3. stopnia, a także u osób z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia, u których stwierdza się duże lub bardzo duże łączne ryzyko CVD	I	C	Silne	[401]
U pacjentów z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia z grupy umiarkowanego łącznego ryzyka CVD farmakoterapia może zostać opóźniona o kilka tygodni, a u osób z nadciśnieniem 1. stopnia bez innych czynników ryzyka można ją opóźnić o kilka miesięcy, próbując w tym czasie stosować metody niefarmakologiczne	IIb	C	Stabe	[401]
Ciężenie skurczowe należy zmniejszać do < 140 mm Hg (a rozkurczowe do < 90 mm Hg) u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem	IIa	A	Silne	[402–404]
U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rozpoznaną CVD, cukrzycą typu 2 lub oszacowanym 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu CVD ≥ 5% (na podstawie tablic ryzyka SCORE) należy rozważyć leczenie statyną	IIa	B	Silne	[405]
Leczenie przeciwplatekcyjne, zwłaszcza kwasem acetylosalicylowym w małej dawce, zaleca się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy przebyli incydent sercowo-naczyniowy	I	A	Silne	[398]
Leczenie przeciwplatekcyjne można rozważać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez CVD w wywiadzie, u których stwierdza się upośledzoną czynność nerek lub duże ryzyko CVD	IIb	A	Stabe	[406–408]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

ACE — enzym konwertazy angiotensyny; ARB — antagoniści receptora angiotensynowego; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego

dowody z badań obserwacyjnych, że wartość ciśnienia tętniczego wykazuje ujemną korelację z czynnością poznawczą, a nadciśnienie wiąże się ze zwiększoną zapadalnością na otępienie [411]. Dane obserwacyjne uzyskane od ponad miliona osób wskazują, że ryzyko zgonu z powodu zarówno CHD, jak i udaru mózgu zwiększa się progresywnie i liniowo już od SBP wynoszącego zaledwie 115 mm Hg i od ciśnienia rozkurczowego (DBP) wynoszącego 75 mm Hg [412].

Wyniki niektórych badań wykazały, że duże ciśnienie tętna (różnica między SBP a DBP) jest lepszym wskaźnikiem predykcynym niepomysłnego rokowania sercowo-naczyniowego niż samo SBP lub DBP [413], a także identyfikuje pacjentów z nadciśnieniem skurczowym, u których ryzyko jest szczególnie duże [414]. W największej metaanalizie danych obserwacyjnych uzyskanych w 61 badaniach (z których 70% przeprowadzono w Europie) [412] ciśnienie tętna miało mniejszą wartość predykcyjną niż SBP i DBP. Ta metaanaliza potwierdziła również zwiększające się znaczenie ciśnienia tętna w wieku > 55 lat.

U osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym częściej występują również inne czynniki ryzyka CVD (cukrzyca, oporność na insulinę, zaburzenia lipidowe) i powikłania narządowe. Ponieważ poszczególne czynniki ryzyka mogą wchodzić ze sobą w interakcje, łączne ryzyko u pacjentów z nadciśnieniem jest zwiększone również wtedy, gdy wzrost ciśnienia tętniczego jest tylko niewielki lub umiarkowany.

#### 4.7.2. Definicja i klasyfikacja nadciśnienia tętniczego

Definicję i klasyfikację nadciśnienia tętniczego przedstawiono w tabeli 13.

Izolowane nadciśnienie skurczowe powinno być dzielone na stopnie (1., 2. i 3.) w zależności od wartości SBP w podanych przedziałach, jeżeli DBP wynosi < 90 mm Hg. Stopnie 1., 2. i 3. nadciśnienia odpowiadają kolejno nadciśnieniu łagodnemu, umiarkowanemu i ciężkiemu. Obecnie nie używa się tych już terminów, aby uniknąć nieścisłości w odniesieniu do ilościowej oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

#### 4.7.3. Diagnostyka

W aktualnych wytycznych ESH i ESC [401] proponuje się, aby u pacjentów z nadciśnieniem rutynowo wykonywać następujące badania dodatkowe: stężenie glukozy w osoczu na czczo; stężenie cholesterolu całkowitego, HDL-C, LDL-C, TG na czczo, potasu, kwasu moczowego i kreatyniny w surowicy; oszacowany klirens kreatyniny (za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta) lub GFR [eGFR; za pomocą wzoru z badania *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD); równanie opracowane przez *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) jest dokładniejsze niż równanie z badania MDRD zarówno w ogóle, jak i w większości podgrup, ale szczególnie w przypadku eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>];

**Tabela 13.** Definicje kategorii i klasyfikacja ciśnienia tętniczego\*

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]		Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Ciśnienie optymalne	< 120	i	< 80
Ciśnienie prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Nadciśnienie 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
Nadciśnienie 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i	< 90

\*Wartości ciśnienia tętniczego u nieleczonych osób

stężenie hemoglobiny i hematokryt, badanie moczu (ocena mikroalbuminurii testem paskowym i osadu moczu, ilościowa ocena białkomoczu w przypadku dodatniego wyniku testu paskowego) oraz elektrokardiogram (EKG). Echokardiografię, ultrasonografię tętnic szyjnych, pomiar ABI, badanie dna oczu i pomiar prędkości fali tętna wymieniono natomiast jako zalecane badania dodatkowe. Jeżeli stężenie glukozy w osoczu na czczo jest większe niż 5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) wynosi 5,7–6,4% [standaryzacja z badania *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)], zaleca się wykonanie próby doustnego obciążenia glukozą (patrz część 4.8). Wśród zalecanych badań wymieniono również domowe pomiary ciśnienia tętniczego lub całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia.

#### 4.7.4. Pomiar ciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze powinno być mierzone u każdej osoby kilkakrotnie podczas kilku oddzielnych okazji. Jeżeli ciśnienie jest tylko nieco zwiększone, należy powtarzać pomiary w ciągu kilku miesięcy, aby określić w zadowalający sposób „zwykłe” ciśnienie tętnicze u danej osoby i podjąć decyzję, czy należy rozpocząć farmakoterapię. Jeżeli ciśnienie tętnicze jest bardziej podwyższone lub towarzyszą mu powikłania narządowe, inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub rozpoznana CVD bądź choroba nerek, przed podjęciem decyzji dotyczących leczenia należy wykonać kolejne pomiary ciśnienia tętniczego w ciągu krótszego czasu. Powtarzane pomiary ciśnienia podczas kilku okazji są niezbędne w celu identyfikacji stosunkowo dużej grupy osób, u których ciśnienie jest podwyższone tylko w ciągu pierwszych kilku wizyt. U tych osób pomiary ciśnienia tętniczego mogą być wymagane częściej niż w populacji ogólnej, ale farmakoterapia może nie być konieczna, ponieważ ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich prawdopodobnie małe.

U pacjentów po MI, którzy byli leczeni z powodu nadciśnienia przed MI, ciśnienie tętnicze może pozostać



znacznie niższe lub nawet ulec normalizacji bez stosowania leków hipotensyjnych. W takich przypadkach ciśnienie trzeba mierzyć często w celu wykrycia, czy nie wystąpiło ponownie nadciśnienie, aby w razie potrzeby można było niezwłocznie wznowić terapię.

#### 4.7.5. Pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim lub przychodni

Ponieważ w niektórych krajach europejskich wprowadzono zakaz wykorzystywania rtęci w urządzeniach medycznych, coraz ważniejsze stają się aparaty do pomiaru ciśnienia tętniczego, które jej nie zawierają. Urządzenia te powinny być poddawane odpowiednim testom, a ich dokładność weryfikowana zgodnie z wystandaryzowanymi protokołami [415]. Należy unikać urządzeń mierzących ciśnienie tętnicze na palcach ręki lub na nadgarstku ze względu na ich możliwą niedokładność. Technika osłuchowa stosowana przez przeszkolonego obserwatora, który posługuje się sfigmomanometrem rtęciowym, pozostaje metodą z wyboru pomiaru ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim lub przychodni.

#### 4.7.6. Ambulatoryjne i domowe monitorowanie ciśnienia tętniczego

Zarówno wartości ciśnienia uzyskane w pomiarze ambulatoryjnym, jak i wartości w pomiarach domowych ściśle wiążą się z rokowaniem [416]. Pomiary tymi metodami mogą być przydatne nie tylko u nieleczonych osób, ale również u chorych leczonych w celu monitorowania efektów terapii, a także zwiększenia stopnia współpracy pacjentów w zakresie przyjmowania przepisanych leków. Umożliwiają one również rozpoznawanie dwóch szczególnych stanów klinicznych, a mianowicie nadciśnienia białego fartucha lub izolowanego nadciśnienia w pomiarach gabinetowych (*isolated clinic hypertension*), charakteryzującego się podwyższonym ciśnieniem w gabinecie lekarskim lub przychodni w połączeniu z prawidłowymi wartościami ciśnienia w pomiarze ambulatoryjnym, oraz nadciśnienia zamaskowanego (*masked hypertension*), charakteryzującego się prawidłowym ciśnieniem w gabinecie lekarskim lub przychodni, natomiast podwyższonym ciśnieniem w pomiarze ambulatoryjnym [417]. Progowe wartości ciśnienia definiujące nadciśnienie w całodobowym pomiarze ambulatoryjnym i domowych pomiarach ciśnienia różnią się od wartości definiujących nadciśnienie na podstawie pomiarów w gabinecie lekarskim lub przychodni (tab. 14).

Rozpoznanie nadciśnienia i ocena jego leczenia wciąż opierają się głównie na wartościach ciśnienia tętniczego zmierzonych w gabinecie lekarskim lub w przychodni.

#### 4.7.7. Stratyfikacja ryzyka w nadciśnieniu tętniczym

Decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii zależy nie tylko od wartości ciśnienia, ale również od łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego, co wymaga odpowiedniego zebrania

**Tabela 14.** Progowe wartości ciśnienia tętniczego dla rozpoznania nadciśnienia na podstawie różnych metod pomiaru ciśnienia tętniczego

	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Pomiary w gabinecie lub w przychodni	140	90
Średnie ciśnienie w ciągu całej doby	125–130	80
Średnie ciśnienie w ciągu dnia	130–135	85
Średnie ciśnienie w nocy	120	70
Pomiary w warunkach domowych	130–135	85

wywiadów, badania przedmiotowego i przeprowadzenia badań laboratoryjnych w celu wykrycia:

- obecności jawnej klinicznie CVD lub choroby nerek;
- obecności subklinicznej CVD;
- współistnienia innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wystąpienie CVD lub choroby nerek (tab. 15) znacznie zwiększa ryzyko przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego. Dotyczy to również związku nadciśnienia z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym z cukrzycą.

Współistnienie innych czynników ryzyka (palenie tytoniu, zwiększone stężenie cholesterolu w osoczu, cukrzyca, przedwczesna CVD w wywiadach rodzinnych) również znacznie zwiększa ryzyko związane z niewielkim wzrostem ciśnienia tętniczego [45]. Minimalnym wymogiem u każdego pacjenta z nadciśnieniem jest stratyfikacja ryzyka za pomocą tablicy ryzyka SCORE.

Ze względu na znaczenie powikłań narządowych jako pośredniego stadium w rozwoju chorób naczyń, a także jako wyznacznika łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dokładnie poszukiwać objawów i wskaźników tych powikłań.

Elektrokardiograficzne cechy przerostu lewej komory (LVH), wykrywanego na podstawie wskaźnika Sokolowa-Lyona, iloczynu Cornell amplitudy i czasu trwania zespołu QRS lub niedawno opracowanych kryteriów Novacode [418], są niezależnym wskaźnikiem predykcijnym incydentów sercowo-naczyniowych. Ocena elektrokardiograficznych cech LVH może być wykorzystywana jako narzędzie dokumentujące regresję LVH, co prawdopodobnie wiąże się z redukcją częstości występowania nowych przypadków migotania przedsionków [419]. W niedawnym prospektywnym badaniu zwrócono uwagę na amplitudę załamka R w odprowadzeniu aVL jako parametru o znaczeniu prognostycznym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez elektrokardiograficznych cech LVH.

**Tabela 15.** Czynniki wpływające na rokowanie w nadciśnieniu tętniczym

Czynniki ryzyka	Powikłania narządowe	Cukrzyca	Jawna CVD lub choroba nerek
Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze	Elektrokardiograficzne cechy LVH (wskaźnik Sokolowa-Lyona > 38 mm lub iloczyn Cornell > 2440 mm/ms) lub LVMI > 130 g/m <sup>2</sup> (mężczyźni) bądź > 115 g/m <sup>2</sup> (kobiety) wg kryteriów Novacode	Stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) lub po obciążeniu > 11,0 mmol/l (198 mg/dl)	Choroba naczyniowo-mózgowa: udar niedokrwieny, krwawienie śródmózgowe, incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
Ciężenie tętna (u osób w podszłym wieku)	Echokardiograficzne cechy LVH <sup>a</sup> (LVMI ≥ 125 g/m <sup>2</sup> u mężczyzn, ≥ 110 g/m <sup>2</sup> u kobiet)		Choroba serca: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja wieńcowa, niewydolność serca
Wiek (mężczyźni > 55 lat, kobiety > 65 lat)	Pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT > 0,9 mm) lub obecność blaszek miażdżycowych		Choroba nerek: nefropatia cukrzycowa, upośledzenie czynności nerek [stężenie kreatyniny w surowicy > 133 μmol/l (1,5 mg/dl) u mężczyzn, > 124 μmol/l (1,4 mg/dl) u kobiet], białkomocz (> 300 mg/24 h)
Palenie tytoniu	PWV między tętnicą szyjną a udową > 12 m/s		Choroba tętnic obwodowych
Zaburzenia lipidowe: TC > 5,0 mmol/l (190 mg/dl) lub LDL-C > 3,0 mmol/l (115 mg/dl) lub HDL-C < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) u kobiet lub TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	ABI < 0,9		Zaawansowana retinopatia: wybroczyny lub ogniska wysięku, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
Stężenie glukozy w osoczu na czczo 5,5–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)	Niewielki wzrost stężenia kreatyniny w osoczu: 115–133 μmol/l (1,3–1,5 mg/dl) u mężczyzn, 107–124 μmol/l (1,2–1,4 mg/dl) u kobiet		
Nieprawidłowy wynik próby doustnego obciążenia glukozą	Zmniejszenie eGFR <sup>b</sup> (< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) lub klirensu kreatyniny <sup>c</sup> (< 60 ml/min)		
Otyłość brzuszna: obwód pasa > 102 cm u mężczyzn, > 88 cm u kobiet	Mikroalbuminuria 30–300 mg/24 h lub stosunek stężenia albumin do stężenia kreatyniny w moczu ≥ 22 mg/g (≥ 2,5 mg/mmol) u mężczyzn, ≥ 31 mg/g (≥ 3,5 mg/mmol) u kobiet		
Przedwczesna CVD w wywiadach rodzinnych: w wieku < 55 lat u mężczyzn, < 65 lat u kobiet			

<sup>a</sup>Ryzyko największe dla koncentrycznego LVH: zwiększenie LVMI w połączeniu ze stosunkiem grubości ściany do promienia jamy lewej komory ≥ 0,42

<sup>b</sup>Według wzoru z badania *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)

<sup>c</sup>Według wzoru Cockcrofta-Gaulta

ABI — wskaźnik kostkowo-ramienny; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; eGFR — oszacowana filtracja kłębuszkowa; HDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; IMT — grubość błony wewnętrznej i środkowej; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; LVH — przerost lewej komory; LVMI — wskaźnik masy lewej komory; PWV — prędkość fali tętna; TC — cholesterol całkowity; TG — triglicerydy

Echokardiografia jest bardziej czułą metodą niż elektrokardiografia w diagnostyce LVH i określaniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, jest więc pomocna w uzyskaniu

bardziej precyzyjnej stratyfikacji globalnego ryzyka i ustaleniu właściwej terapii. Nieprawidłowości wykryte w badaniu echokardiograficznym pozwalają dokładniej określić masę

lewej komory i geometrię LVH, a ponadto mają dodatkową moc predykcyjną [420].

Ultrasonografia tętnic szyjnych z pomiarami IMT i oceną obecności blaszek miażdżycowych pozwala przewidywać występowanie zarówno udaru mózgu, jak i MI [421]. Ocena ultrasonograficzna ograniczona do tętnic szyjnych wspólnych (stanowiących rzadkie miejsce występowania miażdżycy) najczęściej pozwala jedynie na wykrycie przerostu ścian naczyń, natomiast ocena miażdżycy wymaga również obrazowania miejsc rozwidlenia tętnic szyjnych i/lub tętnic szyjnych wewnętrznych, w których blaszki miażdżycowe występują częściej. Te zmiany są częste u nieleczonych osób z nadciśnieniem, u których w rutynowym badaniu nie stwierdza się powikłań narządowych, a więc ultrasonografia tętnic szyjnych może pozwolić na wykrycie uszkodzenia naczyń i w ten sposób zwiększyć dokładność stratyfikacji ryzyka.

Na uszkodzenie tętnic może również wskazywać  $ABI < 0,9$ . Mała wartość ABI przemawia za zaawansowaną miażdżycą [422], natomiast pomiary IMT w tętnicach szyjnych umożliwiają wykrywanie wcześniejszych zmian [421].

Pomiar prędkości fali tętna między tętnicą szyjną a tętnicą udową jest całościową nieinwazyjną metodą oceny sztywności tętnic [423], a parametr ten wykazuje niezależną wartość predykcyjną w odniesieniu do chorobowości ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz występowania incydentów wieńcowych i udarów mózgu zarówno u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem pierwotnym, jak i w populacji ogólnej. Mimo że zależność między sztywnością aorty a występowaniem incydentów ma charakter ciągły, zaproponowano wartość progową  $> 12$  m/s jako zachowawczy wskaźnik istotnych zmian czynności aorty u pacjentów w średnim wieku z nadciśnieniem tętniczym.

Rozpoznanie uszkodzenia nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego opiera się na stwierdzeniu upośledzonej czynności nerek i/lub wykryciu zwiększonego wydalania albumin z moczem. Niewydolność nerek klasyfikuje się na podstawie eGFR, obliczonej za pomocą wzoru z badania MDRD, wzoru Cockcrofta-Gaulta lub wzoru CKD-EPI. Te trzy wzory ułatwiają wykrycie niewielkiego upośledzenia czynności nerek, zwłaszcza jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy wciąż mieści się w zakresie prawidłowym, masa ciała jest mała i/lub pacjent jest w zaawansowanym wieku.

U osób z nadciśnieniem tętniczym — zarówno z współistniejącą cukrzycą, jak i bez tego schorzenia — mikroalbuminuria, nawet poniżej obecnie stosowanych wartości progowych, pozwala przewidywać incydenty sercowo-naczyniowe [424], a w kilku badaniach opisano ciągłą zależność między umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe a stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu wynoszącym  $\geq 3,9$  mg/g u mężczyzn oraz  $\geq 7,5$  mg/g u kobiet. Mikroalbuminuria może być wykrywana w przygodnych próbkach moczu (odrządza się posługiwanie

próbkami pochodzącymi z całodobowych lub nocnych zbiorów moczu ze względu na niedokładność zbierania moczu przez pacjentów), w których oblicza się stosunek stężenia albumin do stężenia kreatyniny.

Podsumowując, uzyskano dowody wskazujące na to, że subkliniczne powikłania narządowe pozwalają przewidywać zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od ryzyka w skali SCORE, a połączenie obu tych informacji może zwiększyć dokładność przewidywania ryzyka, zwłaszcza u osób z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka (10-letnie ryzyko w skali SCORE wynoszące 1–4%) [400].

#### **4.7.8. Kogo leczyć i kiedy rozpocząć terapię hipotensyjną?**

Decyzja o rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego zależy od wartości ciśnienia tętniczego (tab. 13) i łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 15). Wszyscy pacjenci, u których powtarzane pomiary ciśnienia wskazują na nadciśnienie 2. lub 3. stopnia, są kandydatami do terapii: w wielu próbach klinicznych kontrolowanych placebo jednoznacznie wykazano, że u osób z takimi wartościami ciśnienia jego obniżenie zmniejsza chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od tego, jakie jest całkowite ryzyko.

Trzeba natomiast przyznać, że dowodów korzyści z leczenia pacjentów z nadciśnieniem 1. stopnia jest mniej, ponieważ do wcześniejszych prób klinicznych dotyczących łagodnego nadciśnienia włączano głównie pacjentów z grupy dużego ryzyka.

Pilność rozpoczynania farmakoterapii zależy od wielkości łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego. Opóźnienie uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem z grupy dużego ryzyka wiąże się z gorszym rokowaniem. Farmakoterapię należy rozpoczynać niezwłocznie u osób z nadciśnieniem 3. stopnia, a także u pacjentów z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia, u których łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże lub bardzo duże. U chorych z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia z grupy umiarkowanego łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego farmakoterapia może zostać opóźniona o kilka tygodni, a u osób z nadciśnieniem 1. stopnia bez innych czynników ryzyka można ją opóźnić o kilka miesięcy. Jednak nawet u takich pacjentów brak kontroli ciśnienia tętniczego po odpowiednim okresie stosowania metod niefarmakologicznych może prowadzić do konieczności zastosowania leczenia farmakologicznego.

Uogólniając, wydaje się rozsądne, aby zalecać wczesne leczenie hipotensyjne, zanim wystąpią powikłania narządowe lub staną się one nieodwracalne. Wynika to z faktu, że u pacjentów z nadciśnieniem z grupy dużego ryzyka nawet intensywne farmakoterapie — chociaż przynosi korzyści — nie może zmniejszyć łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego poniżej progu definiującego duże ryzyko.

Obecnie dostępne dowody z prospektywnych prób klinicznych nie potwierdzają zasadności rozpoczynania

farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z cukrzycą i ciśnieniem wysokim prawidłowym. Rozsądne wydaje się, aby zalecić rozpoczęcie leczenia u osób z cukrzycą i ciśnieniem wysokim prawidłowym, u których występują subkliniczne powikłania narządowe (zwłaszcza mikroalbuminuria lub białkomocznica).

U osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym (SBP 130–139 mm Hg lub DBP 85–89 mm Hg) bez cukrzycy i bez wcześniejszego incydentu sercowo-naczyniowego nie ma dowodów z prób klinicznych wskazujących na korzyści z terapii, z wyjątkiem opóźnienia momentu wystąpienia nadciśnienia.

U osób z ciśnieniem wysokim prawidłowym i małym lub umiarkowanym ryzykiem dodanym należy zalecać modyfikacje stylu życia i ściśle monitorowanie ciśnienia tętniczego [401].

#### 4.7.9. Jak leczyć?

##### 4.7.9.1. Styl życia

Same interwencje dotyczące stylu życia mogą być wystarczające u pacjentów z niewielkim wzrostem ciśnienia tętniczego, a także należy je zawsze zalecać osobom przyjmującym leki hipotensyjne, ponieważ umożliwiają redukcję liczby i/lub dawek leków potrzebnych do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego.

Interwencje dotyczące stylu życia obejmują zmniejszenie masy ciała u osób z nadwagą, ograniczenie spożycia chlorku sodu do < 5 g/d., ograniczenie spożycia alkoholu do nie więcej niż 20 g etanolu dziennie u mężczyzn i 10 g etanolu dziennie u kobiet, a także systematyczną aktywność fizyczną u osób prowadzących siedzący tryb życia.

Ponieważ efekt hipotensyjny zwiększonego spożycia potasu został dobrze udokumentowany w diecie DASH (o dużej zawartości owoców, warzyw i ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz o zmniejszonej zawartości cholesterolu, tłuszczów nasyconych, a także tłuszczów łącznie), pacjentom z nadciśnieniem tętniczym należy zasadniczo zalecać zwiększone spożycie owoców i warzyw (4–6 porcji dziennie, tj. 400 g), a także ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych i cholesterolu.

Ponieważ palenie tytoniu szczególnie niekorzystnie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe, należy dokładać wszelkich starań, aby ułatwić palaczom z nadciśnieniem zaprzestanie palenia, w tym rozważać stosowanie substytucji nikotyny, bupropionu lub warenikliny. Ponieważ doraźny presyjny efekt palenia może zwiększać ciśnienie tętnicze w ciągu dnia [425], zaprzestanie palenia może również bezpośrednio przyczynić się do lepszej kontroli ciśnienia, przynajmniej u osób palących dużo. Ponieważ stopień długoterminowego przestrzegania zaleceń dotyczących zmian stylu życia może być niewielki, potrzebne jest ponawianie tych zaleceń przy okazji kontrolnych pomiarów ciśnienia tętniczego.

##### 4.7.9.2. Leki hipotensyjne

W wielu randomizowanych próbach klinicznych dotyczących leczenia hipotensyjnego, zarówno porównujących aktywne leczenie z placebo, jak i schematy leczenia oparte na podawaniu różnych leków, potwierdzono, że: 1) główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżania ciśnienia i są w znacznym stopniu niezależne od tego, jakie leki zastosuje się w tym celu; 2) diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne (chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) mogą odpowiednio obniżyć ciśnienie tętnicze i istotnie zmniejszać ryzyko chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zaleca się w związku z tym stosowanie leków z wszystkich tych klas do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego w monoterapii lub w skojarzeniach.

W ciągu ostatniego 10-lecia zakwestionowano pozycję beta-adrenolityków jako leków hipotensyjnych pierwszego rzutu. W najnowszej metaanalizie 147 randomizowanych prób klinicznych [394] stwierdzono jedynie niewiele mniejszą skuteczność beta-adrenolityków pod względem zapobiegania udarom mózgu (redukcja ryzyka o 17% v. 29% przez inne leki), natomiast wykazywały one podobne działanie jak inne leki pod względem zapobiegania incydentom wieńcowym i HF, a także były bardziej skuteczne niż inne leki u pacjentów po niedawno przeżytym incydencie wieńcowym. Te wyniki są zgodne z danymi z długotrwałej obserwacji w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [426], a także z wynikami dużego badania obserwacyjnego obejmującego pacjentów poddanych różnym schematom leczenia hipotensyjnego przez dłuższy okres niż w randomizowanych próbach klinicznych, w którym częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia atenololem nie była większa niż w trakcie stosowania innych leków hipotensyjnych [405].

Ponieważ jednak beta-adrenolityki powodują przyrost masy ciała, wywierają niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów [395], a także zwiększają (w porównaniu z innymi lekami) częstość występowania nowych przypadków cukrzycy, nie powinny one być preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i licznymi metabolicznymi czynnikami ryzyka (tj. otyłością brzuszną, nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo i upośledzoną tolerancją glukozy), ponieważ te stany wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy. To samo zastrzeżenie dotyczy również diuretyków tiazydowych, które nasilają zaburzenia lipidowe i działają diabetogennie, zwłaszcza jeżeli stosuje się je w dużych dawkach. Tiazdy były często stosowane razem z beta-adrenolitykami w tych próbach klinicznych, w których stwierdzono względny wzrost częstości występowania nowych przypadków cukrzycy, co powoduje, że trudno rozróżnić udział tych dwóch klas

leków w obserwowanym wzroście ryzyka cukrzycy. Może to nie odnosić się natomiast do beta-adrenolityków o działaniu rozszerzającym naczynia, takich jak karwedilol i nebiwolol, które nie wywołują zaburzeń metabolicznych lub wywierają mniejsze działania dysmetaboliczne, a ich stosowanie wiąże się z mniejszą częstością występowania nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z konwencjonalnymi beta-adrenolitykami. Wciąż jednak nie jest jasne, czy cukrzyca wywołana przez leki wiąże się z takim samym niekorzystnym rokowaniem jak cukrzyca występująca naturalnie.

Próby kliniczne, w których oceniano pośrednie punkty końcowe, wskazują też na inne różnice między klasami leków hipotensyjnych — inhibitory ACE i ARB szczególnie skutecznie zmniejszają LVH, w tym komponentę włóknienia, a także są dość skuteczne jako preparaty zmniejszające mikroalbuminurię i białkomocz, zachowujące czynność nerek i opóźniające wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek, natomiast leki z grupy antagonistów wapnia, oprócz skuteczności w LVH, wydają się szczególnie skuteczne jako leki spowalniające rozwój przerostu ścian tętnic szyjnych i progresję miażdżycy w tych naczyniach.

Dowody dotyczące korzyści ze stosowania innych klas leków są bardziej ograniczone. Alfa<sub>1</sub>-adrenolityki, leki o działaniu ośrodkowym (agoniści receptorów alfa<sub>2</sub>-adrenergicznych i agoniści receptora imidazolinowego I<sub>1</sub>) oraz antagoniści aldosteronu skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze. Nie ma jednak danych, które dokumentowałyby zdolność tych leków do zmniejszenia chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w nadciśnieniu tętniczym. Wszystkie te leki były jednak często stosowane jako dodatkowe leki w próbach klinicznych, w których udokumentowano ochronny wpływ leczenia hipotensyjnego na układ sercowo-naczyniowy, a więc mogą być stosowane w ramach terapii skojarzonej.

Aliskiren, który hamuje wpływ reniny i proreniny na ich swoiste receptory, skutecznie obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem [427], a także hamuje wydalanie białka z moczem. Jednak dotychczas nie udowodniono jego wpływu na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, choć trwa wiele badań dotyczących tej kwestii.

Rozważania dotyczące kosztów nie powinny nigdy przeważać nad kwestiami skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa u konkretnego pacjenta. Należy preferować leki charakteryzujące się całodobową skutecznością. Uproszczenie terapii zwiększa współpracę pacjentów w zakresie przyjmowania przepisanych leków, a skuteczna kontrola ciśnienia w ciągu całej doby ma dodatkową wartość prognostyczną w stosunku do kontroli ciśnienia tętniczego w gabinecie. Długo działające leki minimalizują również zmienność ciśnienia tętniczego, co może chronić przed progresją powikłań narządowych i zmniejszać ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

#### 4.7.9.3. Leczenie skojarzone

U większości pacjentów uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego wymaga wdrożenia terapii skojarzonej. Dołączenie leku z innej klasy należy więc uważać za godną polecenia strategię leczenia, chyba że podawanie początkowo wybranego leku trzeba przerwać z powodu działań niepożądanych lub braku jakiegokolwiek efektu hipotensyjnego. Dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego w wyniku połączenia leków z dwóch różnych klas jest ok. 5-krotnie większe od efektu podwojenia dawki jednego leku [428]. Połączenie 2 leków może mieć również zalety jako początkowe leczenie, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka, u których jest konieczne szybkie uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. Preparaty złożone upraszczają leczenie, mogą zatem poprawiać współpracę pacjentów. W próbach klinicznych dowody poprawy rokowania uzyskano przede wszystkim dla połączenia diuretyku lub antagonisty wapnia z inhibitorem ACE lub ARB [429, 430].

Mimo dowodów poprawy rokowania uzyskanych w próbach klinicznych połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem sprzyja rozwojowi cukrzycy i dlatego należy go unikać, chyba że jest ono wymagane z innych przyczyn. Podczas stosowania skojarzenia inhibitora ACE z ARB zgodnie obserwuje się wzrost częstości występowania poważnych działań niepożądanych [431]. Szczególne korzyści u pacjentów z nefropatią z białkomoczem (ze względu na silniejsze działanie hamujące wydalanie białka z moczem takiego połączenia) wymagają potwierdzenia w badaniach z oceną klinicznych wyników leczenia.

U 15–20% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do uzyskania kontroli ciśnienia jest konieczne zastosowanie skojarzenia 3 leków. Wydaje się, że najbardziej racjonalnym połączeniem jest kombinacja inhibitora układu renina-angiotensyna, antagonisty wapnia i diuretyku w skutecznych dawkach.

#### 4.7.9.4. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego

Dostępne są wystarczające dowody, aby zalecać obniżanie SBP < 140 mm Hg (i DBP < 90 mm Hg) u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem. Dowodów brakuje tylko w przypadku osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem, u których korzyści z obniżania SBP < 140 mm Hg nie zostały zbadane w randomizowanych próbach klinicznych.

Zalecenie zawarte w wcześniejszych wytycznych [401], aby dążyć do niższego docelowego SBP (< 130 mm Hg) u chorych na cukrzycę, a także u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym), nie znajduje zgodnego uzasadnienia w dowodach pochodzących z prób klinicznych. Analizy danych post-hoc z dużych prób klinicznych [np. *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), *International Verapamil SR/Trandolapril* (INVEST) i *Valsartan Antihyperten-*



sive Long-term Use (VALUE)], mimo że ich ograniczeniem było porównywanie nierandomizowanych grup, wskazują, że przynajmniej u pacjentów z nadciśnieniem z grupy dużego ryzyka obniżanie SBP < 130 mm Hg może nie przynosić korzyści lub nawet być szkodliwe, prawdopodobnie z wyjątkiem wpływu na występowanie udaru mózgu. Nie można wykluczyć istnienia krzywej J dla uzyskanych wartości SBP < 130 mm Hg [432].

Mimo oczywistych ograniczeń i mniejszej siły dowodów analizy danych z prób klinicznych przeprowadzone *post-hoc* wskazują na stopniową redukcję częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych wraz z obniżaniem SBP do ok. 120 mm Hg i DBP do ok. 75 mm Hg [412], chociaż dodatkowe korzyści z uzyskiwania tak niskich wartości ciśnienia tętniczego są niewielkie. Jest mało prawdopodobne, aby zjawisko krzywej J występowało powyżej tych wartości ciśnienia, być może z wyjątkiem pacjentów z zaawansowaną miażdżycą.

Na podstawie aktualnych danych rozsądne może być zalecanie obniżanie SBP/DBP u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem do wartości 130–139/80–85 mm Hg, prawdopodobnie bliżej dolnych granic tych przedziałów. Pożądane byłoby uzyskanie więcej rozstrzygających dowodów z RCT dotyczących właściwie tego zagadnienia.

#### 4.7.9.5. Nadciśnienie tętnicze w szczególnych populacjach chorych

##### Cukrzyca (patrz część 4.8)

U chorych na cukrzycę leczenie hipotensyjne należy zawsze rozpoczynać, kiedy ciśnienie tętnicze wynosi  $\geq 140/90$  mm Hg. Zasadność wdrażania terapii u pacjentów z wartościami ciśnienia w przedziale odpowiadającym ciśnieniu wysokiemu prawidłowemu nie jest obecnie dostatecznie potwierdzona przez dowody poprawy rokowania pochodzące z prób klinicznych.

Metaanalizy dostępnych prób klinicznych wskazują, że wszystkie główne klasy leków hipotensyjnych chronią przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi w przebiegu cukrzycy, prawdopodobnie ze względu na ochronny efekt samego obniżenia ciśnienia tętniczego. W terapii można więc rozważać stosowanie wszystkich tych klas leków. W celu skutecznego obniżenia ciśnienia w cukrzycy często jest konieczne leczenie skojarzone. Jego elementem powinien być zawsze lek hamujący aktywność układu renina–angiotensyna (inhibitor ACE lub ARB), ponieważ uzyskano dowody, że leki te zapewniają lepszą ochronę przed występowaniem lub progresją nefropatii.

##### Nadciśnienie u osób w podeszłym wieku

Wyniki dużych metaanaliz potwierdziły, że leczenie pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym jest bardzo korzystne. Proporcjonalne korzyści u osób w wieku > 65 lat są nie mniejsze niż u młodszych pacjentów.

Twierdzenie, że leki hipotensyjne różnią się istotnie zdolnością do obniżania ciśnienia tętniczego i wywierania ochronnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, zarówno u młodszych pacjentów, jak i u osób w podeszłym wieku, nie zostało udowodnione. Wybór leków nie powinien zatem zależeć od wieku pacjenta. Również u osób w podeszłym wieku można rozważać rozpoczęcie i kontynuowanie leczenia za pomocą diuretyków tiazydowych, inhibitorów ACE, antagonistów wapnia, ARB i beta-adrenolityków.

W populacji osób w podeszłym wieku do badań z oceną klinicznych wyników leczenia („twardych” punktów końcowych) włączano jedynie pacjentów z SBP wynoszącym na początku obserwacji  $\geq 160$  mm Hg, a w żadnej próbie klinicznej nie uzyskano średniego SBP < 140 mm Hg. Potrzebne są więc dowody z badań klinicznych, w których oceniono by pacjentów z niższym ciśnieniem na początku obserwacji i uzyskano niższe wartości ciśnienia w trakcie terapii.

Obecnie istnieją dowody z badania oceniającego kliniczne wyniki leczenia na to, że leczenie hipotensyjne przynosi korzyści również u osób w wieku  $\geq 80$  lat. Kiedy pacjenci osiągną wiek 80 lat, stosowanie leków hipotensyjnych powinno być kontynuowane lub w razie potrzeby rozpoczynane, początkowo w monoterapii, do której można następnie dołączyć drugi lek, jeżeli jest to potrzebne. Ponieważ pacjenci uczestniczący w badaniu *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) byli zasadniczo w dobrym stanie ogólnym [433], nie jest jasne, w jakim stopniu dane z tego badania można ekstrapolować na bardziej podatnych na powikłania 80-latków z różnymi współistniejącymi problemami medycznymi. Decyzję o leczeniu trzeba podejmować indywidualnie, a pacjenci powinni być zawsze uważnie monitorowani (w tym również, podczas terapii, należy wykonywać pomiary ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej).

##### 4.7.9.6. Czas trwania leczenia

Uogólniając, leczenie hipotensyjne należy prowadzić bezterminowo. Przerwanie terapii u pacjentów z nadciśnieniem prowadzi zwykle do ponownego wzrostu ciśnienia do wartości obserwowanych przed leczeniem.

##### 4.7.9.7. Leki hipolipemizujące

U wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rozpoznaną CVD, cukrzycą typu 2 lub oszacowanym 10-letnim ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych  $\geq 5\%$  (na postawie tablic ryzyka SCORE) należy rozważyć podawanie statyny, kierując się celami leczenia przedstawionymi w części 4.9.

##### 4.7.9.8. Leczenie przeciwplatek

Leczenie przeciwplatekowe, zwłaszcza za pomocą ASA w małej dawce, należy stosować u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy przebyli incydent sercowo-naczyniowy. Można je również rozważać u osób z nadciśnieniem tętniczym bez CVD, u których stwierdza się upośledzoną czynność nerek lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe. U chorych otrzymu-

jących ASA należy zwrócić szczególną uwagę na zwiększone ryzyko krwawień, zwłaszcza z przewodu pokarmowego.

### Ważne nowe informacje

- Subkliniczne powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego pozwalają przewidywać zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od ryzyka w skali SCORE, a połączenie obu tych informacji może zwiększyć dokładność przewidywania ryzyka, zwłaszcza u osób z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka (10-letnie ryzyko w skali SCORE wynoszące 1–4%).
- Leczenie hipotensyjne przynosi korzyści u pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat.

### Luki w dowodach

- Czy należy przepisywać leki wszystkim pacjentom z nadciśnieniem 1. stopnia, nawet jeżeli łączne ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich małe lub umiarkowane?
- Czy należy przepisywać leki osobom w podeszłym wieku z nadciśnieniem 1. stopnia oraz czy docelowe ciśnienie tętnicze w tej grupie powinno wynosić  $< 140/90$  mm Hg?

- Czy należy rozpoczynać leczenie u chorych na cukrzycę lub po przebytych incydencie naczyniowo-mózgowym bądź sercowo-naczyniowym, nawet jeżeli ciśnienie tętnicze wciąż mieści się w zakresie ciśnienia wysokiego prawidłowego, oraz czy docelowe ciśnienie tętnicze w tej grupie powinno wynosić  $< 130/80$  mm Hg?
- Jakie są najniższe bezpieczne wartości ciśnienia tętniczego, które mogą być osiągnięte w trakcie leczenia w różnych sytuacjach klinicznych?
- Czy modyfikacje stylu życia, które powodują obniżenie ciśnienia tętniczego, mogą również zmniejszać chorobowość i umieralność w przebiegu nadciśnienia?

## 4.8. CELE LECZENIA U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

### Główne przesłania

- Intensywne leczenie hiperglikemii u chorych na cukrzycę zmniejsza ryzyko powikłań mikronaczyniowych i w mniejszym stopniu ryzyko CVD.
- Intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę zmniejsza ryzyko powikłań makro- i mikronaczyniowych.

Zalecenia dotyczące cukrzycy

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmiennictwo
W celu zapobiegania CVD w cukrzycy zaleca się docelowe stężenie HbA <sub>1c</sub> $< 7,0\%$ ( $< 53$ mmol/mol)	I	A	Silne	[434, 435]
W celu zmniejszenia ryzyka CVD w cukrzycy zaleca się stosowanie statyn	I	A	Silne	[166, 436]
Trzeba unikać hipoglikemii i nadmiernego przyrostu masy ciała, a u pacjentów ze złożoną chorobą konieczne może być indywidualne postępowanie (zarówno pod względem celów terapii, jak i wyboru leków)	I	B	Silne	[435, 437, 438]
Metformina powinna być stosowana jako lek pierwszego rzutu, jeżeli jest tolerowana i nie jest przeciwwskazana	IIa	B	Silne	[439]
Dalsze zmniejszanie stężenia HbA <sub>1c</sub> do wartości docelowej $< 6,5\%$ ( $< 48$ mmol/mol) (najmniejsze możliwe bezpiecznie osiągnięte stężenie HbA <sub>1c</sub> ) może być użyteczne w momencie rozpoznania. U pacjentów z długotrwałą cukrzycą osiągnięcie tego celu terapii może się wiązać ze zmniejszeniem ryzyka powikłań mikronaczyniowych	IIb	B	Słabe	[435]
W cukrzycy zaleca się docelową wartość ciśnienia tętniczego $< 140/80$ mm Hg	I	A	Silne	[440, 441]
Docelowe stężenie LDL-C wynosi $< 2,5$ mmol/l. U pacjentów bez choroby o etiologii miażdżycowej stężenie cholesterolu całkowitego może wynosić $< 4,5$ mmol/l, natomiast u pacjentów z cukrzycą z grupy bardzo dużego ryzyka CVD należy dążyć do mniejszego docelowego stężenia LDL-C wynoszącego $< 1,8$ mmol (osiąganego za pomocą większych dawek statyn)	IIb	B	Słabe	[442]
Leczenie przeciwpłytkowe za pomocą kwasu acetylosalicylowego nie jest zalecane u osób z cukrzycą, u których nie stwierdza się klinicznych cech choroby o etiologii miażdżycowej	III	A	Silne	[443]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości

— Osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego wymaga zwykle stosowania wielu leków hipotensyjnych.

#### 4.8.1. Wprowadzenie

Choroby serca i naczyń są główną przyczyną chorobowości i umieralności u chorych na cukrzycę. Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych można zmniejszyć poprzez intensywne leczenie nadciśnienia i zmniejszanie stężenia cholesterolu za pomocą statyn. Uzyskano też przekonujące dowody, że poprawa kontroli glikemii istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju mikronaczyniowych powikłań cukrzycy (retinopatii, nefropatii i neuropatii). Mimo że dostępne dane wskazują na zależność między zwiększoną glikemią a incydentami sercowo-naczyniowymi, do niedawna nie było zbyt wielu dowodów, że leczenie ukierunkowane swoiście na kontrolę glikemii może zmniejszać częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

#### 4.8.2. Dowody uzasadniające aktualne zalecenia dotyczące prewencji chorób serca i naczyń u osób z cukrzycą

Z wyjątkiem leczenia hiperglikemii prewencję CVD prowadzi się zgodnie z tymi samymi ogólnymi zasadami jak u osób bez cukrzycy. Szczególnie ważne jest wieloczynnikowe podejście do terapii mającej na celu uzyskanie niskich wartości ciśnienia tętniczego oraz małego stężenia LDL-C i cholesterolu całkowitego, a wiele celów leczenia u chorych na cukrzycę jest bardziej rygorystycznych niż u innych osób. U typowego pacjenta z cukrzycą typu 2 występują liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które należy leczyć zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

#### 4.8.3. Kontrola glikemii

W badaniu UKPDS oceniono wpływ poprawy kontroli metabolicznej na ryzyko wystąpienia CHD lub innych sercowo-naczyniowych punktów końcowych [434, 439]. W tym badaniu wykazano zmniejszenie ryzyka MI o 16%, które nie było istotnie statystycznie związane ( $p = 0,052$ ) z 0,9-procentową różnicą stężenia HbA<sub>1c</sub>, uzyskaną między grupami poddanymi intensywnej i konwencjonalnej terapii. Stężenie HbA<sub>1c</sub> w grupie intensywnej leczenia wyniosło średnio 7,0% (53 mmol/mol). Istotne zmniejszenie ryzyka MI zaobserwowano u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą ( $p < 0,01$ ).

Większość uczestników badania UKPDS monitorowano przez dalsze 10 lat w fazie badania obserwacyjnego po zakończeniu właściwej próby klinicznej [444]. Nie podejmowano prób utrzymania uprzednio przypisanego leczenia i kontrola glikemii w obu grupach szybko stała się podobna. W grupie, w której wcześniej stosowano intensywną terapię, zanotowano względne zmniejszenie ryzyka zgonu związanego z cukrzycą o 17% ( $p = 0,01$ ), ryzyka MI o 15% ( $p = 0,01$ ) i ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 13% ( $p = 0,007$ ). Ten

tw. efekt „pamięci” wcześniejszego leczenia (*legacy effect*) wystąpił również w grupie metforminy, ponieważ wśród pacjentów stosujących wcześniej metforminę ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych pozostało mniejsze niż wśród osób poddanych konwencjonalnej terapii. Podobny efekt pamięci wcześniejszej intensywnej kontroli glikemii zaobserwowano wśród chorych na cukrzycę typu 1 w badaniu *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) [445].

#### 4.8.4. Docelowa glikemia

Ostatnio przeprowadzono 3 próby kliniczne w celu ustalenia, czy można uzyskać dalsze zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych, przyjmując mniejsze docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> [435, 438, 446]. W badaniu *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) ponad 10 000 pacjentów z cukrzycą typu 2 i CVD w wywiadach lub dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego przypisano losowo do intensywnego leczenia z docelowym stężeniem HbA<sub>1c</sub>  $< 6,0\%$  (42 mmol/mol) lub standardowej kontroli glikemii (docelowe stężenie HbA<sub>1c</sub> 7,0–7,9%, 53–63 mmol/mol). Wartość HbA<sub>1c</sub> zmniejszyła się szybko w grupie intensywnej leczenia, osiągając medianę 6,7% (50 mmol/mol) w ciągu 4 miesięcy i 6,4% (46 mmol/mol) po roku. Próbę kliniczną przerwano przedwcześnie po 3,5 roku z powodu istotnie większej umieralności ogólnej w grupie intensywnej leczenia, w której odnotowano 257 zgonów z dowolnej przyczyny w porównaniu z 203 zgonami w grupie standardowej kontroli glikemii ( $p = 0,04$ ), a także odpowiednio 135 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z 94 zgonami ( $p = 0,02$ ). W grupie intensywnej leczenia stwierdzono istotnie więcej przypadków hipoglikemii wymagającej pomocy, a także zaobserwowano istotnie większy przyrost masy ciała. Przyczyny gorszych wyników terapii w grupie intensywnej leczenia nie są jasne, ale mogły się wiązać z występowaniem hipoglikemii.

W badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease Trial* (ADVANCE) ponad 11 000 pacjentów z cukrzycą typu 2 przypisano losowo do standardowej lub intensywnej kontroli glikemii [435]. Docelowe stężenie HbA<sub>1c</sub> wyniosło 6,5% (48 mmol/mol), było zatem o 0,5% większe niż w badaniu ACCORD. Końcowa średnia wartość HbA<sub>1c</sub> była podobna jak w badaniu ACCORD, ale redukcję stężenia HbA<sub>1c</sub> w grupie intensywnej leczenia uzyskano wolniej w badaniu ADVANCE, w którym średnia wartość HbA<sub>1c</sub> po 6 miesiącach wyniosła 7% (53 mmol/mol), a ostateczną wartość 6,5% (48 mmol/mol) osiągnięto dopiero po ok. 36 miesiącach. Intensywna kontrola glikemii spowodowała istotne zmniejszenie łącznej liczby poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI nieprowadzących do zgonu i udarów mózgu nieprowadzących do zgonu) oraz poważnych incydentów mikronaczyniowych (nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii bądź retinopatii),

ale kiedy przeanalizowano incydenty makro- i mikronaczyniowe osobno, to istotna statystycznie była tylko redukcja częstości występowania incydentów mikronaczyniowych. Przyrost masy ciała i częstość występowania hipoglikemii były mniejsze niż w badaniu ACCORD.

W mniejszym badaniu *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) uzyskano medianę stężenia HbA<sub>1c</sub> wynoszącą 6,9% (52 mmol/mol) w grupie intensywnego leczenia w porównaniu z 8,4% (68 mmol/mol) w grupie terapii konwencjonalnej [438]. Nie stwierdzono znamienych różnic między grupami pod względem żadnego z elementów składowych głównego punktu końcowego, a także umieralności ogólnej.

#### 4.8.5. Metaanaliza i przegląd systematyczny

W metaanalizie dotyczącej intensywnej kontroli glikemii, w której uwzględniono dane z badań UKPDS, *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events* (PROactive), ACCORD, ADVANCE i VADT [447], wykazano istotną redukcję częstości występowania MI nieprowadzących do zgonu i incydentów wieńcowych, ale nie stwierdzono wpływu na udar mózgu ani na umieralność ogólną. Tę analizę można skrytykować za uwzględnienie badania PROactive, które było porównaniem pioglitazonu z placebo, a nie próbą kliniczną dotyczącą intensywnej kontroli glikemii [448]. W nowszej metaanalizie zbadano próby kliniczne, w których porównywano intensywną i konwencjonalną kontrolę glikemii, nie włączając badania PROactive, ale ponownie wzięto pod uwagę badania UKPDS, ACCORD, ADVANCE i VADT [449]. Uzyskano podobne rezultaty, w tym stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości występowania incydentów wieńcowych i sercowo-naczyniowych, natomiast nie wykazano redukcji umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych ani umieralności ogólnej. Podobne wyniki uzyskano też w innym systematycznym przeglądzie tych samych danych [450].

#### 4.8.6. Ciśnienie tętnicze

Wśród chorych na cukrzycę typu 2 nadciśnienie tętnicze występuje częściej niż w populacji ogólnej. Wpływ obniżenia ciśnienia na ryzyko wystąpienia CVD oceniano w próbach klinicznych, do których włączano zarówno pacjentów z cukrzycą, jak i osoby bez tego schorzenia, i wiele spośród dostępnych dowodów opiera się na analizach podgrup w tych próbach klinicznych przeprowadzonych w mieszanych populacjach pacjentów z cukrzycą i u osób bez cukrzycy. Na przykład, w badaniach *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) i *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) efekty leczenia były zasadniczo większe wśród chorych na cukrzycę niż w grupach osób bez cukrzycy. W badaniu *Hypertension Optimal Study* (HOT), w którym porównano różne docelowe wartości DBP, wykazano korzyści z bardziej intensywnego obniżania ciśnienia (docelowe DBP 80 mm Hg), które spowodowało większe zmniejszenie ryzyka incydentów

sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą niż u osób bez cukrzycy [440].

W ramach programu badawczego UKPDS pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przypisywano również losowo do intensywnego (śr. ciśnienie tętnicze 144/82 mm Hg) lub mniej intensywnego leczenia hipotensyjnego [441]. Stwierdzono wyraźne i istotne zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 44%, a także znamiennej redukcję ryzyka MI o 21% w związku z obniżeniem SBP o 10 mm Hg, a DBP o 5 mm Hg. W trakcie późniejszego monitorowania pacjentów uczestniczących w tej części badania UKPDS nie wykazano efektu pamięci wcześniejszego leczenia (tj. utrzymywanie się korzyści z terapii wymaga dalszej intensywnej kontroli ciśnienia tętniczego) [426]. W ramieniu nadciśnieniowym badania ADVANCE obniżenie ciśnienia tętniczego do śr. 135/75 mm Hg spowodowało dalsze zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i umieralności ogólnej [397].

U chorych na cukrzycę leczenie hipotensyjne należy rozpoczynać, kiedy ciśnienie tętnicze wynosi  $\geq 140/80$  mm Hg. Docelowe SBP zalecane tradycyjnie u pacjentów z cukrzycą (tj.  $< 130$  mm Hg) jest oparte na danych epidemiologicznych, a nie na dowodach z badań randomizowanych. Jest ono również bardzo trudne do osiągnięcia u większości pacjentów. W ramieniu nadciśnieniowym badania ACCORD, którego wyniki niedawno opublikowano [451], zbadano hipotezę, że dążenie do docelowego SBP  $< 120$  mm Hg przyniesie dalsze korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Nie stwierdzono, aby dążenie do tego niższego ciśnienia docelowego spowodowało poprawę w zakresie głównego punktu końcowego ocenianego w badaniu, natomiast nastąpiło niewielkie zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu, które stanowiły drugorzędowy punkt końcowy, ale jednocześnie zwiększyła się częstość występowania niepożądanych efektów leczenia.

Metaanalizy dostępnych prób klinicznych wskazują, że w cukrzycy wszystkie główne klasy leków hipotensyjnych chronią przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi, prawdopodobnie ze względu na ochronny wpływ samego obniżenia ciśnienia tętniczego. W tej populacji można więc rozważać stosowanie wszystkich tych klas leków.

W celu skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę często jest konieczne leczenie skojarzone. Jego elementem zawsze powinien być inhibitor ACE lub ARB, ponieważ uzyskano dowody, że zapewnia to lepszą ochronę przed występowaniem lub progresją nefropatii.

#### 4.8.7. Zaburzenia lipidowe

W badaniu *Heart Protection Study* (HPS) wykazano, że leczenie simwastatyną w dawce 40 mg/d. zmniejszało ryzyko CHD i udaru mózgu u pacjentów z cukrzycą lub bez



cukrzycy, u których wcześniej nie rozpoznawano MI ani dławicy piersiowej [436]. Względny efekt terapii nie zależał od początkowego stężenia cholesterolu, natomiast bezwzględne ryzyko i efekt leczenia zwiększały się wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu. W badaniu *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), które było RCT swoiście zaprojektowaną w celu oceny populacji chorych na cukrzycę typu 2 bez jawnej klinicznie CVD, również wykazano, że redukcja stężenia cholesterolu za pomocą atorwastatyny w dawce 10 mg spowodowała zmniejszenie ryzyka incydentów wieńcowych i udarów mózgu [166]. Metaanaliza potwierdziła korzyści z leczenia hipolipemizującego za pomocą statyn w porównaniu z placebo u chorych na cukrzycę [452].

W analizie podgrupy 1501 pacjentów z cukrzycą, których włączono do badania *Treating to New Targets* (TNT), porównującego intensywne leczenie statyną (atorwastatyną w dawce 80 mg) ze standardowym leczeniem statyną (atorwastatyną w dawce 10 mg), wykazano zmniejszenie ryzyka głównego punktu końcowego (poważne incydenty sercowo-naczyniowe), incydentów naczyniowo-mózgowych, a także wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych w grupie intensywnej terapii statyną [442].

Potrzebna jest wcześniejsza i intensywna prewencja za pomocą leków hipolipemizujących, niezależnie od początkowego stężenia LDL-C, z dążeniem do niższych docelowych wartości parametrów lipidowych, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 2. Optymalne stężenie LDL-C u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których występuje jawna CVD, przewlekła choroba nerek lub jeden lub więcej spośród innych czynników ryzyka CVD, wynosi  $< 1,8$  mmol/l (ok. 70 mg/dl). Należy jednak podkreślić, że u chorych na cukrzycę typu 2 stężenie LDL-C pozostaje często w zakresie wartości prawidłowych lub jest tylko umiarkowanie zwiększone, natomiast jednym z głównych czynników ryzyka CVD u tych osób jest dyslipidemia cukrzycowa, która charakteryzuje się hipertriglicerydemią i małym stężeniem HDL-C. W badaniach, w których oceniano możliwe korzyści z leczenia hipolipemizującego za pomocą fibratów u chorych na cukrzycę, uzyskano niejednoznaczne wyniki.

#### 4.8.8. Leczenie przeciwkrzepliwe

U pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 obserwuje się zwiększoną skłonność do występowania zjawisk zakrzepowych. W metaanalizie *Antiplatelet Trialists' Collaboration* wykazano korzyści z leczenia przeciwkrzepliowego u chorych na cukrzycę i z jawną klinicznie CHD, chorobą naczyniowo-mózgową lub innymi klinicznymi przejawami procesu miażdżycowo-zakrzepowego [453]. Autorzy po przeanalizowaniu danych uzyskanych od ok. 4500 pacjentów z cukrzycą uczestniczących w tych próbach klinicznych stwierdzili, że stosowanie leków przeciwplateletowych (głównie ASA) spowodowało istotną (o 25%) redukcję ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Rola ASA w prewencji pierwotnej nie została udowodniona. W badaniu HOT dawka 75 mg ASA spowodowała dalsze zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą i dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ale wśród osób otrzymujących ASA istotnie częściej występowały poważne krwawienia nieprowadzące do zgonu [440]. Kolejna analiza przeprowadzona przez *Antiplatelet Trialists' Collaboration* wykazała nieistotne (o 7%) zmniejszenie ryzyka incydentów naczyniowych u pacjentów, którzy należeli do grupy dużego ryzyka z powodu obecności cukrzycy [454]. W niedawnej metaanalizie 6 RCT nie stwierdzono istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych ani umieralności ogólnej, kiedy porównano stosowanie ASA z podawaniem placebo lub niestosowaniem ASA u chorych na cukrzycę bez współistniejącej CVD [443]. Kwas acetylosalicylowy istotnie zmniejszał ryzyko MI u mężczyzn, ale nie u kobiet. Dowody dotyczące ewentualnej szkodliwości tego leczenia były niespójne.

#### 4.8.9. Mikroalbuminuria i interwencja wieloczynnikowa

Mikroalbuminuria (wydalanie albumin z moczem 30–300 mg/d.) pozwala przewidywać rozwój jawnej nefropatii u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2, natomiast obecność jawnego białkomoczu ( $> 300$  mg/d.) zasadniczo wskazuje na już występujące uszkodzenie mięszu nerek. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zarówno z cukrzycą, jak i bez cukrzycy, mikroalbuminuria, nawet poniżej obecnie przyjmowanych wartości progowych, pozwala przewidywać występowanie incydentów sercowo-naczyniowych, a w kilku badaniach stwierdzono ciągłą zależność między stosunkiem stężenia białka do stężenia kreatyniny w moczu a umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych niż sercowo-naczyniowe. Mikroalbuminuria może być wykrywana w przygodnych próbkach moczu (odradza się posługiwanie próbkami pochodzącymi z całodobowych lub nocnych zbiórek moczu ze względu na niedokładność zbierania moczu przez pacjentów), w których oblicza się stosunek stężenia albumin do stężenia kreatyniny. Pacjenci z mikroalbuminurią lub białkomoczem powinni być leczeni inhibitorem ACE lub ARB niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego na początku obserwacji.

W badaniu *Steno-2* uczestniczyło 160 pacjentów z grupy dużego ryzyka z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią, których przypisano losowo do konwencjonalnej terapii, jaką zwykle prowadzi się w ramach praktyki ogólnej, lub do intensywnej wieloczynnikowej interwencji obejmującej leczenie hiperglikemii, podawanie statyn, inhibitorów ACE, innych leków hipotensyjnych i ASA, a także modyfikacje stylu życia (zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej i dieta) [455]. Wykazano korzyści z zastosowania tej intensywnej wieloczynnikowej interwencji, ponieważ spowodowała ona istotne zmniejszenie częstości występowania powikłań mikronaczyniowych po 4 latach i znamiennej (o 53%) redukcję



ryzyka powikłań makronaczyniowych po 8 latach [455]. Po dalszej 5-letniej obserwacji stwierdzono istotne zmniejszenie umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych [456]. U pacjentów z grupy dużego ryzyka uzyskanie maksymalnej redukcji ryzyka wymaga więc interwencji wieloczynnikowej.

### Najważniejsze nowe informacje

- Zalecane zwykle docelowe stężenie HbA<sub>1c</sub> podczas leczenia zostało zwiększone z < 6,5% do < 7,0%.
- Nie zaleca się już stosowania ASA w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę.

### Luki w dowodach

- Nie ustalono, jaki jest najwłaściwszy sposób osiągania docelowego stężenia HbA<sub>1c</sub> bez wywoływania wzrostu masy ciała lub wzrostu ryzyka hipoglikemii.
- Aktualnie w RCT ocenia się możliwe sercowo-naczyniowe korzyści ze stosowania nowych leków przeciw-cukrzycowych stwarzających małe ryzyko hipoglikemii,

takich jak inhibitory dipeptydylopeptydazy typu 4, które wywierają neutralny wpływ na masę ciała, oraz agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego typu 1, których stosowanie wiąże się ze zmniejszeniem masy ciała.

## 4.9. LIPIDY

### Główne przesłania

- Zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego i LDL-C w osoczu należą do głównych czynników ryzyka CVD.
- Hipertriglicydemia i małe stężenie HDL-C są niezależnymi czynnikami ryzyka CVD.
- Leczenie statynami korzystnie wpływa na rokowanie w CVD o etiologii miażdżycowej.

#### 4.9.1. Wprowadzenie

Na podstawie badań genetycznych, patologicznych, obserwacyjnych i interwencyjnych wykazano zasadniczą rolę zaburzeń lipidowych, zwłaszcza hipercholesterolemii, w rozwoju CVD.

Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
U osób z grupy małego lub umiarkowanego ryzyka zalecane docelowe stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu wynosi < 5 mmol/l (< ok. 190 mg/dl), a LDL-C < 3 mmol/l (< ok. 115 mg/dl).	I	A	Silne	[457, 458]
U pacjentów z grupy dużego ryzyka CVD zaleca się docelowe stężenie LDL-C < 2,5 mmol/l (< ok. 100 mg/dl)	I	A	Silne	[459–461]
U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CVD zaleca się docelowe stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l (< ok. 70 mg/dl) lub jego zmniejszenie o ≥ 50%, jeżeli nie udaje się uzyskać tego celu terapii	I	A	Silne	[459, 462, 463]
Wszyscy pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną muszą być traktowani jak chorzy z grupy dużego ryzyka i należy stosować u nich leczenie hipolipemizujące	I	A	Silne	[464, 465]
U osób z ostrym zespołem wieńcowym terapię statynami w dużych dawkach należy rozpoczynać podczas pobytu pacjenta w szpitalu	I	A	Silne	[466–468]
Prewencja udarów innych niż krwotoczne: leczenie statynami należy rozpoczynać u wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą o etiologii miażdżycowej, a także u osób z grupy dużego ryzyka CVD. Leczenie statynami trzeba rozpoczynać u osób z wywiadem udaru niedokrwiennego w mechanizmie innym niż zatorowość sercowopochodna	I	A	Silne	[469, 470]
Choroba tętnic kończyn dolnych i choroba tętnic szyjnych wiążą się z ryzykiem równoważnym ryzyku w chorobie wieńcowej i w takich sytuacjach zaleca się leczenie hipolipemizujące	I	A	Silne	[471, 472]
Statyny należy rozważać jako leki pierwszego rzutu u pacjentów po transplantacji z zaburzeniami lipidowymi	IIa	B	Silne	[473]
Przewlekłą chorobę nerek (w 2.–5. stadium, tj. z GFR < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) uznaje się za stan związany z ryzykiem równoważnym ryzyku w chorobie wieńcowej, a docelowe stężenie LDL-C u tych pacjentów powinno być dostosowane do stopnia niewydolności nerek	IIa	C	Silne	[474]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; LDL-C — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; GFR — filtracja kłębuszkowa

Lipidy, takie jak cholesterol i TG, wiążą się w osoczu krwi z różnymi białkami (apoproteinami), tworząc lipoproteiny; HDL nie wywołują miażdżycy; wręcz przeciwnie, mają właściwości antyaterogenne, natomiast LDL, a zwłaszcza małe gęste LDL są aterogenne. Chylomikrony i lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) nie są aterogenne, ale duże stężenie tych lipoprotein bogatych w TG może być przyczyną zapalenia trzustki.

#### **4.9.2. Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości**

Większość cholesterolu znajdującego się w osoczu krwi jest normalnie przenoszona przez LDL i w szerokim zakresie stężenia cholesterolu obserwuje się silną dodatnią zależność między stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL-C a ryzykiem CVD [457]. Zależność ta występuje zarówno u osób bez CVD (kobiet i mężczyzn), jak i u pacjentów z jawną chorobą.

Uzyskano jednoznaczne dowody, że redukcja stężenia LDL-C zmniejsza ryzyko CVD: wyniki badań epidemiologicznych, a także prób klinicznych z angiograficznymi lub klinicznymi punktami końcowymi potwierdzają, że zmniejszanie stężenia LDL-C ma zasadnicze znaczenie w prewencji CVD [42].

Metaanalizy licznych prób klinicznych dowodzą jednoznacznej zależności dawka–reakcja między zmniejszeniem stężenia LDL-C a redukcją ryzyka CVD. Każde obniżenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l wiąże się ze zmniejszeniem umieralności z powodu CVD i częstości występowania nieprowadzących do zgonu MI o 20–25%. Ostatnio w próbach klinicznych potwierdzono, że redukcja stężenia LDL-C do  $\leq 1,8$  mmol/l (ok. 70 mg/dl) wiąże się z najmniejszym ryzykiem ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej [459]. U osób z grupy dużego ryzyka celem leczenia powinno zatem być zmniejszenie stężenia LDL-C  $< 1,8$  mmol/l (ok. 70 mg/dl) lub o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości początkowej.

#### **4.9.3. Apolipoproteina B**

Ponieważ stężenie apoB (główniej apoproteiny aterogennych lipoprotein) było tak często oznaczane razem ze stężeniem LDL-C w badaniach z oceną klinicznych wyników leczenia, można posługiwać się stężeniem apoB zamiast stężenia LDL-C [475], ale nie ma ono dodatkowej wartości w ocenie ryzyka. Na podstawie dostępnych danych można przypuszczać, że stężenie apoB jest podobnym wskaźnikiem ryzyka jak stężenie LDL-C i lepszym wskaźnikiem adekwatności leczenia powodującego obniżenie stężenia LDL-C [476]. Wydaje się również, że oznaczanie stężenia apoB jest mniej narażone na błędy laboratoryjne niż stężenia LDL-C, zwłaszcza u pacjentów z hipertriglicerydemią, a laboratoria mogłyby łatwo i niewielkim kosztem wprowadzić wystandaryzowane oznaczenia apoB. Obecnie stężenie apoB nie jest oznaczane w większości laboratoriów, ale jeżeli się je określa, to u pacjentów z grupy bardzo dużego lub dużego

ryzyka CVD powinno ono wynosić odpowiednio  $< 80$  mg/dl i  $< 100$  mg/dl.

#### **4.9.4. Triglicerydy**

Hipertriglicerydemia jest istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka CVD, ale wydaje się, że ten związek nie jest tak silny jak w przypadku hipercholesterolemii [55]. Ryzyko wiąże się silniej z umiarkowaną niż bardzo ciężką hipertriglicerydemią ( $> 10$  mmol/l lub ok. 900 mg/dl), która z kolei jest czynnikiem ryzyka zapalenia trzustki. Nie przeprowadzono jednak randomizowanych prób klinicznych, które dostarczyłyby wystarczających dowodów, aby można było określić docelowe stężenie TG.

Obecnie wciąż uważa się, że stężenie TG na czczo  $> 1,7$  mmol/l (ok. 150 mg/dl) jest wskaźnikiem zwiększonego ryzyka, ale stężenia  $\leq 1,7$  mmol/l nie stanowią celu leczenia opartego na dowodach naukowych. Uzyskano dane wskazujące, że stężenie TG nie na czczo może być nawet lepszym parametrem pozwalającym przewidywać ryzyko CHD, ponieważ ludzie przez większość czasu nie są na czczo, tylko po posiłkach [477]. Nie zaleca się jednak oznaczania stężenia TG nie na czczo ze względu na brak standaryzacji.

#### **4.9.5. Cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości**

Małe stężenie HDL-C wykazuje niezależny związek z większym ryzykiem CVD i dlatego zostało uwzględnione w nowych tablicach ryzyka SCORE [478]. Współwystępowanie umiarkowanie zwiększonego stężenia TG i małego stężenia HDL-C jest bardzo częste u chorych z grupy dużego ryzyka z cukrzycą typu 2, otyłością brzuszną, opornością na insulinę, a także u osób nieaktywnych fizycznie. Jest to część triady zaburzeń składu lipoprotein osocza, która obejmuje zwiększone stężenie TG, obecność małych, gęstych i bardzo aterogennych cząsteczek LDL i małe stężenie HDL-C. Małe stężenie HDL-C może nawet dorównywać hipercholesterolemii (ze względu na jednoczesne duże stężenie LDL-C) jako czynnik ryzyka CHD [479]. Wciąż nie ma jednak wystarczających dowodów naukowych, aby uznać jakąś wartość stężenia HDL-C za cel leczenia, chociaż stężenie HDL-C  $< 1,0$  mmol/l (ok. 40 mg/dl) u mężczyzn i  $< 1,2$  mmol/l (ok. 45 mg/dl) u kobiet może być uznawane za wskaźnik zwiększonego ryzyka.

#### **4.9.6. Lipoproteina(a)**

Lipoproteina(a) jest lipoproteiną o małej gęstości zawierającą dodatkowe białko zwane apolipoproteiną(a). Duże stężenie Lp(a) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CHD i udaru niedokrwinnego, ale nie ma randomizowanych interwencji, które wykazałyby, że redukcja stężenia Lp(a) zmniejsza ryzyko CVD [480]. Obecnie nie ma uzasadnienia dla przesiewowego oznaczania stężenia Lp(a) w populacji ogólnej, a także dowodów, że jakąś wartość tego parametru należałoby uznać za cel leczenia.

#### 4.9.7. Stosunek stężenia apolipoproteiny B do apolipoproteiny A1

Apolipoproteina A1 (apoA1) jest główną apoproteiną HDL. Nie ulega wątpliwości, że stosunek stężenia apoB do stężenia apoA1 jest jednym z najsilniejszych wskaźników ryzyka [475, 481]. Wciąż nie ustalono jednak, czy ten parametr powinien być wykorzystywany jako cel leczenia. Ponieważ oznaczenia apolipoprotein nie są dostępne wszystkim lekarzom w Europie, są droższe niż obecne wykorzystywane parametry lipidowe oraz nie dostarczają więcej informacji, ich stosowanie nie jest jeszcze powszechnie zalecane.

#### 4.9.8. Obliczanie parametrów lipidowych

##### **Cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości**

Stężenie LDL-C można oznaczać bezpośrednio, ale zwykle oblicza się je za pomocą wzoru Friedewalda [482]:

- w [mmol/l]:  $LDL-C = \text{cholesterol całkowity} - HDL-C - (0,45 \times TG)$ ;
- w [mg/dl]:  $LDL-C = \text{cholesterol całkowity} - HDL-C - (0,2 \times TG)$ .

Te obliczenia są miarodajne tylko wtedy, gdy stężenie TG wynosi  $< 4,5$  mmol/l (400 mg/dl), ponieważ stosunek zawartości TG do zawartości cholesterolu w lipoproteinach transportujących TG (VLDL i chylomikrony) zwiększa się stopniowo wraz ze wzrostem ciężkości hipertriglicydemii.

##### **Cholesterol innych frakcji poza lipoproteinami o dużej gęstości (nie-HDL)**

Pojęcie cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C) obejmuje cholesterol zawarty w cząsteczkach LDL, lipoprotein o pośredniej gęstości i VLDL. Stężenie nie-HDL-C pozwala przewidywać ryzyko CVD w podobnym stopniu lub nawet lepiej niż stężenie LDL-C [483]. Punkty odcięcia stężenia LDL-C mogą być przenoszone na stężenie nie-HDL-C przez dodanie 0,8 mmol/l (30 mg/dl). Stężenie nie-HDL-C oblicza się, odejmując po prostu wartość stężenia HDL-C od stężenia cholesterolu całkowitego, i w przeciwieństwie do szacowania stężenia HDL-C nie jest konieczne, aby stężenie TG wynosiło  $< 4,5$  mmol/l (ok. 400 mg/dl). Jest to zatem lepszy wskaźnik niż oszacowane stężenie LDL-C, zwłaszcza u osób z dużym stężeniem TG nie na czczo. Podobnie jak stężenie apoB, stężenie nie-HDL-C jest miarą stężenia aterogennych lipoprotein w osoczu, ale parametr ten jest łatwiej dostępny niż oznaczenia stężenia apoB i apoA1.

#### 4.9.9. Wykluczanie wtórnych zaburzeń lipidowych

Przed rozpoczęciem leczenia, zwłaszcza farmakoterapii, trzeba wykluczyć zaburzenia lipidowe wtórne do innych stanów, ponieważ leczenie choroby podstawowej często zmniejsza hiperlipidemię i żadna inna terapia hipolipemizująca nie jest potrzebna, w szczególności dotyczy to niedoczynności tarczycy.

Wtórne zaburzenia lipidowe mogą również być spowodowane przez nadużywanie alkoholu, cukrzycę, zespół Cushinga, choroby wątroby i nerek, a także kilka leków (np. kortykosteroidy, izotretinoinę i etretinat, cyklosporynę). Pacjenci, u których mogą występować genetycznie uwarunkowane zaburzenia lipidowe, takie jak hipercholesterolemia rodzinna, powinni być w miarę możliwości kierowani do specjalistycznej oceny, która może obejmować ustalenie rozpoznania metodami genetyki molekularnej.

#### 4.9.10. Kto powinien być leczony i jakie są cele terapii?

Uogólniając, stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu powinno wynosić  $< 5$  mmol/l (ok. 190 mg/dl), a stężenie LDL-C  $< 3$  mmol/l (ok. 115 mg/dl). U osób z większym ryzykiem CVD wartości docelowe powinny być mniejsze (patrz niżej).

Grupą, w której leczenie jest najbardziej priorytetowe, są pacjenci z CVD niezależnie od stężenia lipidów [484]. U tych pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz str. 22) docelowe stężenie LDL-C wynosi  $< 1,8$  mmol/l (ok. 70 mg/dl), a jeżeli nie można osiągnąć tego celu leczenia, to należy dążyć do zmniejszenia stężenia LDL-C o  $\geq 50\%$ .

U chorych z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz str. 22) należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C  $< 2,5$  mmol/l (ok. 100 mg/dl).

U osób z grupy umiarkowanego ryzyka (ryzyko w skali SCORE od  $\geq 1\%$  do  $< 5\%$ ) należy rozważyć docelowe stężenie LDL-C  $< 3,0$  mmol/l (ok. 115 mg/dl).

U bezobjawowych osób pierwszym krokiem jest ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i identyfikacja tych elementów składowych ryzyka, które można zmodyfikować [42]. Ocenę ryzyka należy powtarzać w odstępach 5-letnich, jeżeli bezwzględne ryzyko sercowo-naczyniowe jest małe i/lub nie ma istotnych odchyżeń od zalecanych wartości głównych czynników ryzyka.

Ocena ryzyka całkowitego nie odnosi się do pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, ponieważ stężenie cholesterolu całkowitego  $> 8$  mmol/l (ok. 320 mg/dl) i stężenie LDL-C  $> 6$  mmol/l (ok. 240 mg/dl) z definicji zalicza tych pacjentów do grupy dużego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Hipercholesterolemia rodzinna jest stanem dziedzicznym w sposób dominujący, który występuje u ok. 1 na 500 osób pochodzenia europejskiego (w postaci heterozygotycznej), jest najczęściej spowodowana mutacją receptora LDL i charakteryzuje się bardzo dużym stężeniem LDL-C (zwykle 5–10 mmol/l, czyli ok. 200–400 mg/dl) [42].

Korzyści z leczenia hipolipemizującego zależą od początkowego ryzyka — im większe ryzyko, tym większe korzyści (tab. 16). Nie stwierdza się różnic korzyści ze zmniejszania stężenia cholesterolu między mężczyznami a kobietami oraz między młodszymi a starszymi grupami wiekowymi, nawet

**Tabela 16.** Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i stężenia cholesterolu frakcji LDL [42]

Łączne ryzyko sercowo-naczyniowe (SCORE, %)	Stężenie cholesterolu frakcji LDL				
	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	70 do < 100 mg/dl (1,8 do < 2,5 mmol/l)	100 do < 155 mg/dl (2,5 do < 4,0 mmol/l)	155 do < 190 mg/dl (4,0 do < 4,9 mmol/l)	> 190 mg/dl (> 4,9 mmol/l)
< 1	Bez interwencji dotyczącej parametrów lipidowych	Bez interwencji dotyczącej parametrów lipidowych	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię w przypadku braku odpowiedniej kontroli
Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 do < 5	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię w przypadku braku odpowiedniej kontroli	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię w przypadku braku odpowiedniej kontroli	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię w przypadku braku odpowiedniej kontroli
Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 do < 10 lub duże ryzyko	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii
Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 lub bardzo duże ryzyko	Modyfikacja stylu życia, rozważyć farmakoterapię	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii	Modyfikacja stylu życia i natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii
Klasa <sup>a</sup> /Poziom <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

LDL — lipoproteiny o małej gęstości

u osób w wieku > 75 lat, chociaż korzyści u zdrowych kobiet nie zostały udowodnione [485].

Mimo że małe stężenie HDL-C jest niezależnym czynnikiem ryzyka CVD, nie zdefiniowano dotychczas celów terapii w odniesieniu do tego parametru, chociaż leczenie można rozważać, jeżeli stężenie HDL-C wynosi < 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) u mężczyzn i < 1,2 mmol/l (ok. 45 mg/dl) u kobiet. Podobnie, aby rozważyć terapię, stężenie TG na czczo powinno wynosić > 1,7 mmol/l (ok. 150 mg/dl).

#### 4.9.11. Pacjenci z chorobą tętnic obwodowych

Choroba tętnic kończyn dolnych i choroba tętnic szyjnych wiążą się z ryzykiem równoważnym ryzyku w CHD, a więc leczenie hipolipemizujące jest zalecane u tych pacjentów niezależnie od stężenia lipidów [472, 486]. Sama zwiększona IMT w tętnicach szyjnych bez obecności blaszek miażdżycowych nie jest jednak wskazaniem do terapii hipolipemizującej u osób bez udokumentowanej CVD ani innych czynników ryzyka.

Mimo że obecność tętniaka aorty brzusznej również wiąże się z ryzykiem równoważnym ryzyku w CHD, nie ma jednoznacznych dowodów, że leczenie statynami zmniejsza u tych pacjentów okołooperacyjną chorobowość i umieralność z powodu CVD [220, 487]. Dotychczas nie udowodniono korzyści z terapii hipolipemizującej w przypadku miażdżycy w innych tętnicach (np. w tętnicach siatkówki) [488].

#### 4.9.12. Prewencja udaru mózgu

W przeciwieństwie do wcześniejszych obserwacji, wyniki niedawnych badań wykazały, że duże stężenie cholesterolu jest czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego, ale nie udaru krwotocznego [489]. W głównych próbach klinicznych z użyciem statyn stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka udaru mózgu u pacjentów z CHD lub z grupy dużego ryzyka ze względu na redukcję częstości występowania udarów niedokrwiennych [469]. Zwiększone stężenie TG i małe stężenie HDL-C również wiążą się z występowaniem udarów innych niż niedokrwienne [490, 491]. U osób z niedokrwienną cho-

robą naczyniowo-mózgową należy zwracać równie baczna uwagę na leczenie nieprawidłowych stężeń lipidów w osoczu jak u pacjentów z CHD.

W prewencji udaru mózgu leczenie statynami należy rozpocząć u wszystkich osób z rozpoznaną chorobą o etiologii miażdżycowej, a także u pacjentów z grupy dużego ryzyka CVD. Po wystąpieniu incydentu naczyniowo-mózgowego podawanie statyn w celu zapobiegania dalszym incydentom sercowo-naczyniowym należy rozpocząć u osób z wywiadem udaru niedokrwiennego w mechanizmie innym niż zatorowość sercowopochodna lub incydentu przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, natomiast należy unikać stosowania statyn po udarze krwotocznym, chyba że stwierdza się chorobę o etiologii miażdżycowej lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe.

#### 4.9.13. Pacjenci z chorobą nerek

Przewlekła choroba nerek charakteryzuje się dyslipidemią mieszaną (duże stężenie TG, duże stężenie LDL-C i małe stężenie HDL-C [492]. Mikroalbuminuria jest czynnikiem ryzyka CVD, które zwiększa się progresywnie od prawidłowej GFR do schyłkowej niewydolności nerek. Przewlekłą chorobę nerek (w 2.–5. stadium, tj. z GFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uznaje się za stan związany z ryzykiem równoważnym ryzyku w CHD, a docelowe stężenie LDL-C u tych pacjentów zostało dostosowane do stopnia niewydolności nerek (patrz str. 22) [42].

Dawka statyny powinna być modyfikowana w zależności od GFR. Leczenie statyną korzystnie wpływa na rokowanie sercowo-naczyniowe w przewlekłej chorobie nerek 2. i 3. stopnia, a także spowalnia tempo pogarszania się czynności nerek [493].

#### 4.9.14. Pacjenci po transplantacji

Zaburzenia lipidowe są częste u pacjentów po przeszczepieniu narządu ze względu na współwystępowanie czynników związanych z chorobą podstawową, stylem życia i stosowanym leczeniem, w tym immunosupresją. Zmniejszenie ryzyka CVD jest jednym z priorytetów w tej populacji i często konieczna jest farmakoterapia. Jako leki pierwszego rzutu zaleca się statyny.

Leczenie należy rozpocząć od małych dawek, które następnie można ostrożnie zwiększać, zwracając uwagę na potencjalne interakcje lekowe, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących cyklosporynę. U chorych, którzy nie tolerują statyn lub u których występuje istotna dyslipidemia i duże resztkowe ryzyko pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, można rozważyć alternatywne lub dodatkowe leczenie: ezetimibem u pacjentów, u których głównym zaburzeniem lipidowym jest duże stężenie LDL-C, natomiast fibratem (z zachowaniem ostrożności, jeżeli lek ten stosuje się w połączeniu ze statyną) lub niacyną u osób z hipertriglicerydemią i/lub małym stężeniem HDL-C [494].

#### 4.9.15. Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym

U wszystkich pacjentów z ACS należy jak najwcześniej — jeszcze podczas hospitalizacji — rozpocząć leczenie dużą dawką statyny, dążąc do osiągnięcia stężenia LDL-C < 1,8 mmol/l (ok. 70 mg/dl) [466,467]. Wczesna farmakoterapia powinna być połączona ze skutecznymi zmianami stylu życia, zwłaszcza poradnictwem żywieniowym po wypisie ze szpitala. Stężenia lipidów we krwi należy skontrolować po 4–6 tygodniach od wystąpienia ACS, aby ustalić, czy osiągnięto docelowe wartości i czy trzeba kontynuować przyjmowanie tej samej dawki lub też dawkę należy odpowiednio zmodyfikować.

#### 4.9.16. Leki

Do obecnie dostępnych leków hipolipemizujących należą inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (statyny), fibraty, leki wiążące kwasy żółciowe (żywice jonowymienne), niacyna (kwas nikotynowy) i selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (np. ezetimib).

Poprzez redukcję stężenia LDL-C statyny zmniejszają chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także potrzebę wykonywania interwencji wieńcowych [166, 436]. Wydaje się, że statyny stosowane w dawkach, które zmniejszają stężenie LDL-C o 50%, hamują również progresję miażdżycy tętnic wieńcowych lub nawet przyczyniają się do jej regresji [495]. Leki z tej grupy powinno się zatem stosować jako preparaty pierwszego wyboru u pacjentów z hipercholesterolemią lub hiperlipidemią mieszaną.

Niekiedy podczas leczenia dochodzi do wzrostu aktywności enzymów wątrobowych we krwi, który w większości przypadków jest odwracalny. U 5–10% pacjentów otrzymujących statyny rozwija się miopatia, natomiast rhabdomyoliza jest niezwykle rzadka. Ryzyko miopatii można zminimalizować poprzez identyfikację pacjentów szczególnie narażonych na to powikłanie i/lub poprzez unikanie interakcji statyn z określonymi lekami (tab. 17). Ponieważ statyny stosuje się długoterminowo, należy zwracać szczególną i ciągłą uwagę na możliwe interakcje z innymi lekami, ponieważ u wielu pacjentów farmakoterapię prowadzi się z powodu chorób współistniejących [496].

Uogólniając, profil bezpieczeństwa statyn jest możliwy do zaakceptowania, a wcześniejsze obserwacje, że leczenie hipolipemizujące może przyczyniać się do wzrostu umieralności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (np. nowotwory, samobójstwa, depresja) lub występowania zaburzeń psychicznych, nie zostały potwierdzone. Donoszono o zwiększaniu się stężenia glukozy we krwi i stężenia HbA<sub>1c</sub>, tj. wzroście ryzyka cukrzycy typu 2, jako możliwych niepożądanych następstwach długoterminowego leczenia statyną, ale u ogromnej większości pacjentów korzyści ze stosowania statyn zdecydowanie przeważają zagrożenie związane z tą terapią [497, 498].



**Tabela 17.** Wybrane leki mogące zwiększać ryzyko miopatii i rhabdomyolizy, jeżeli stosuje się je jednocześnie ze statyną (inhibitory/substraty CYP3A4 bądź inne mechanizmy)

Cyklosporyna, takrolimus
Makrolidy (azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna)
Leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych (itakonazol, ketokonazol, flukonazol)
Antagoniści wapnia (mibefradil, diltiazem, werapamil)
Nefazodon
Inhibitory proteazy HIV (amprenawir, indinawir, nelfinawir, ritonawir, sakwinawir)
Sildenafil
Inne (digoksylna, niacyna, fibraty — zwłaszcza gemfibrozyl)

CYP3A4 — izoforma 3A4 cytochromu P450; HIV — ludzki wirus upośledzenia odporności

Jeżeli chodzi o inne leki poza statynami, to selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu nie są stosowane w monoterapii w celu zmniejszania stężenia LDL-C. Leki wiążące kwasy żółciowe również obniżają stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-C, ale na ogół zwiększają stężenie TG. Fibraty i niacynę stosuje się głównie w celu redukcji stężenia TG i zwiększenia stężenia HDL-C, natomiast oleje rybne (kwasy tłuszczowe z grupy omega-3) w dawkach 2–4 g/d. wykorzystuje się w celu zmniejszenia stężenia TG [479, 499].

Jeżeli stężenie TG > 10 mmol/l (ok. 900 mg/dl), w celu zapobiegania zapaleniu trzustki należy je zmniejszyć nie tylko za pomocą leków, ale również poprzez ograniczenie spożycia alkoholu, leczenie cukrzycy insuliną, przerwanie podawania estrogenów itd. W rzadko spotykanych przypadkach pacjentów z ciężką pierwotną hipertriglicerydemią jest konieczne całkowite powstrzymanie się od spożywania alkoholu i znaczne ograniczenie spożycia długołańcuchowych tłuszczów pochodzenia zarówno zwierzęcego, jak i roślinnego. Lekami z wyboru u tych osób są fibraty, a jeżeli nie uda się uzyskać odpowiedniego zmniejszenia stężenia TG, do fibratu można dodać kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 w postaci preparatu przepisywanego na receptę.

#### 4.9.17. Skojarzenia leków

U chorych z zaburzeniami lipidowymi, zwłaszcza u osób z rozpoznaną CVD, cukrzycą lub bezobjawowych pacjentów z grupy dużego ryzyka, nie zawsze udaje się osiągnąć cele terapii. Konieczne może więc być leczenie skojarzone.

Połączenie statyny i leku wiążącego kwasy żółciowe oraz połączenie statyny i ezetimibu można wykorzystywać w celu większego zmniejszenia stężenia LDL-C, niż byłoby to możliwe za pomocą każdego z tych leków osobno. Inną zaletą terapii skojarzonej jest to, że można stosować mniejsze dawki statyn, co zmniejsza ryzyko działań niepożądanych związane

z przyjmowaniem dużych dawek. Zanim jednak zastosuje się leczenie skojarzone, statyny powinny być podawane w największych tolerowanych dawkach, z zamiarem osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C [500].

Połączenie niacyny i statyny zwiększa stężenie HDL-C i zmniejsza stężenie TG bardziej niż każdy z tych leków osobno, ale głównym działaniem niepożądanym niacyny jest zaczerwienienie skóry, co może wpływać na współpracę pacjentów. Dodanie laropirantu do niacyny mogłoby pomóc w redukcji częstości występowania tego działania niepożądanego.

Fibraty, zwłaszcza fenofibrat, nie tylko mogą być przydatne w obniżaniu dużego stężenia TG i zwiększaniu małego stężenia HDL-C, ale również mogą powodować dodatkową redukcję stężenia LDL-C, kiedy stosuje się je razem ze statyną. Kiedy przepisuje się taką kombinację, należy unikać podawania innych leków metabolizowanych przez cytochrom P450. Fibraty najlepiej jest przyjmować rano, a statyny wieczorem, aby zminimalizować nakładanie się na siebie maksymalnych stężeń obu leków i zmniejszyć ryzyko miopatii. Pacjentów należy poinformować o objawach ostrzegawczych (ból mięśniowy), mimo że te działania niepożądane występują bardzo rzadko. Zaleca się unikanie dołączania gemfibrozylu do statyny.

Jeżeli nawet w trakcie stosowania maksymalnych dawek leków hipolipemizujących lub leczenia skojarzonego nie udaje się osiągnąć docelowych wartości parametrów lipidowych, pacjenci wciąż odnoszą korzyści z terapii w stopniu wynikającym ze zmniejszenia zaburzeń lipidowych. U takich osób zwrócenie szczególnej uwagi na inne czynniki ryzyka może ułatwić zmniejszenie całkowitego ryzyka.

#### 4.9.18. Afereza lipoprotein o małej gęstości

Rzadko spotykane przypadki pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, zwłaszcza homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, wymagają specjalistycznej oceny w celu ustalenia potrzeby aferezy LDL. Ta wymagająca i kosztowna, ale skuteczna metoda polega na pozaustrojowym usuwaniu LDL z osocza, a zabiegi te wykonuje się co 1–2 tygodnie. Aferezę LDL należy łączyć ze stosowaniem leków hipolipemizujących.

#### Najważniejsze nowe informacje

- Zaleca się, aby głównym parametrem lipidowym wykorzystywanym do przesiewowej oceny i szacowania ryzyka, a także służącym jako cel leczenia było stężenie LDL-C.
- Stężenie HDL-C również jest silnym czynnikiem ryzyka i zaleca się wykorzystywanie tego parametru do szacowania ryzyka, ale nie jako cel terapii.

#### Luki w dowodach

- Wciąż nie ma wystarczających dowodów, aby uznać jakiegokolwiek stężenie TG lub HDL-C za cel leczenia,

którego osiągnięcie spowodowałoby zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych i umieralności z tego powodu.

- Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających, że zmniejszanie stężenia Lp(a) w sytuacji, w której stosuje się już leczenie statyną, może zmniejszyć ryzyko CVD.
- Stężenie nie-HDL-C jest lepszym wskaźnikiem niż obliczone (oszacowane) stężenie LDL-C, ale na razie nie ma informacji na temat praktycznych skutków tej przewagi.
- Nie ma dowodów, czy pewne produkty żywnościowe zaliczane do tzw. żywności funkcjonalnej (*functional foods*), które działają hipolipemizująco, mogą zmniejszać ryzyko CVD.
- Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających, że skojarzona terapia różnymi lekami hipolipemizującymi może zmniejszyć ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i umieralności z tego powodu.

#### 4.10. LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

##### 4.10.1. Leczenie przeciwplatekcyjne u osób bez jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego

Prewencję pierwotną u osób bez jawnej CVD, w tym choroby naczyniowo-mózgowej, oceniono w systematycznym przeglądzie 6 prób klinicznych z udziałem 95 000 osób, w których porównywano grupę długoterminowo przyjmującą ASA z grupą

kontrolną. W tym przeglądzie *Antithrombotic Trialists' Collaboration* stwierdzono zmniejszenie ryzyka poważnego incydentu naczyniowego o 12%, z 0,57% do 0,51% rocznie [507], które wynikało głównie ze zmniejszenia częstości występowania nieprowadzących do zgonu MI. Zaobserwowano również niewielki wzrost częstości występowania udarów krwotocznych i redukcję częstości występowania udarów niedokrwiennych. Wypadkowy wpływ na występowanie udaru mózgu nie był istotny statystycznie. Częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień pozaczaszkowych zwiększyła się o 0,03% rocznie. Przyjmowanie ASA nie zmieniało ryzyka zgonu z przyczyn naczyniowych. Nie można zalecać stosowania ASA w prewencji pierwotnej ze względu na zwiększone ryzyko poważnych krwawień. W badaniu *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance* (CHARISMA) oceniono kłopidogrel w porównaniu z ASA u osób z wieloma czynnikami ryzyka i nie stwierdzono istotnych korzyści [514].

##### 4.10.2. Leczenie przeciwplatekcyjne u osób z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego

W stanie ostrego niedokrwienia mózgu stosowanie ASA zmniejszyło ryzyko nowych incydentów naczyniowych w ciągu 2–4 tygodni (RR 0,78; 95% CI 0,76–0,80), zapobiegając 4 ponownym udarom i 5 zgonom z przyczyn naczyniowych na 1000 leczonych pacjentów [515].

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmiennictwo
W ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego i przez następne 12 miesięcy zaleca się podwójne leczenie przeciwplatekcyjne nowszym inhibitorem receptora P2Y12 (tikagrelor lub prasugrel) w połączeniu z ASA, chyba że taka terapia jest przeciwwskazana, np. z powodu nadmiernego ryzyka krwawienia	I	B	Silne	[501–503]
U pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg, następnie 75 mg/d.)	I	A	Silne	[504, 505]
W prewencji wtórnej w fazie przewlekłej (> 12 miesięcy) po zawale serca zaleca się ASA	I	A	Silne	[506, 507]
U pacjentów po incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego lub udarze niedokrwiennym w mechanizmie innym niż zatorowość sercowopochodna zaleca się prewencję wtórną za pomocą dipirydamolu w połączeniu z ASA lub samego kłopidogrelu	I	A	Silne	[508–511]
W przypadku nietolerancji dipirydamolu (z powodu bólów głowy) lub kłopidogrelu zaleca się stosowanie samego ASA	I	A	Silne	[506, 507]
U pacjentów z incydentami niedokrwienia mózgu w mechanizmie innym niż zatorowość sercowopochodna leczenie przeciwkrzepliwie nie ma przewagi nad ASA i nie jest zalecane	III	B	Słabe	[512, 513]
Nie można zalecić stosowania ASA lub kłopidogrelu u osób bez CVD, w tym choroby mózgowo-naczyniowej, ze względu na zwiększone ryzyko poważnych krwawień	III	B	Słabe	[507]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

ASA — kwas acetylosalicylowy; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego

Po epizodzie ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego [niestabilna dławica piersiowa, NSTEMI, MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI)] podwójne leczenie przeciwplatek kłopidogrelem i ASA zmniejszyło ryzyko MI, udaru mózgu lub zgonu w ciągu 14 dni z 10,1% do 9,2% ( $p = 0,002$ ) u osób z STEMI [badanie *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)*] [504], a także z 6,4% do 4,5% ( $p = 0,03$ ) w ciągu 8 miesięcy u pacjentów z NSTEMI [badanie *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)*] [505].

U chorych z ACS, u których zaplanowano wczesną strategię inwazyjną, podwójne leczenie przeciwplatek obejmujące nowszy inhibitor receptora P2Y<sub>12</sub> (tikagrelor lub prasugrel) dołączany do ASA miało przewagę nad połączeniem kłopidogrelu z ASA. Wśród pacjentów otrzymujących tikagrelor przez 12 miesięcy złożony punkt końcowy obejmujący zgony z przyczyn naczyniowych, MI i udary mózgu wystąpił u 9,8% osób w porównaniu z 11,7% u pacjentów otrzymujących kłopidogrel (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92;  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania poważnych krwawień [501–503].

W przypadku leczenia prasugrelem główny punkt końcowy w ocenie skuteczności leczenia wystąpił u 9,9% osób w porównaniu z 12,1% u pacjentów otrzymujących kłopidogrel (HR 0,81; 95% CI 0,73–0,90;  $p < 0,001$ ). Ryzyko poważnych krwawień było większe wśród chorych leczonych prasugrelem [501].

W długoterminowej prewencji wtórnej po MI, udarze mózgu lub u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych najlepiej zbadanym lekiem jest ASA. W metaanalizie 16 prób klinicznych z udziałem 17 000 osób, przeprowadzonej przez *Antithrombotic Trialists' Collaboration* w 2009 r. [507], stwierdzono, że wiązało się z występowaniem poważnych incydentów naczyniowych u 6,7% pacjentów rocznie v. 8,2% w grupie kontrolnej; łączne ryzyko udaru mózgu wyniosło 2,08% rocznie v. 2,59% ( $p = 0,002$ ), a ryzyko incydentów wieńcowych 4,3% rocznie v. 5,3% ( $p = 0,0001$ ). Stosowanie ASA wiązało się ze zmniejszeniem umieralności ogólnej o 10% (RR 0,90; 95% CI 0,82–0,99), a także z istotnym wzrostem częstości występowania poważnych krwawień, jednak korzyści z podawania ASA przeważały nad ryzykiem krwawienia.

U pacjentów po przebytych MI, udarze mózgu lub z chorobą tętnic obwodowych kłopidogrel porównano z ASA w badaniu *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)* [509] i wykazano niewielką przewagę kłopidogrelu — częstość występowania poważnych incydentów naczyniowych wyniosła rocznie 5,32% w grupie kłopidogrelu v. 5,83% w grupie ASA ( $p = 0,043$ ). Stosowanie ASA wiązało się z nieco większą częstością występowania krwawień.

Podwójne leczenie przeciwplatek kłopidogrelem i ASA w porównaniu ze stosowaniem samego ASA u pacjentów po incydencie przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego lub udarze niedokrwinnym wiązało się z większą częstością występowania poważnych krwawień w badaniu *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke (MATCH)* [510] i nie jest zalecane w niedokrwieniu mózgu.

U pacjentów po wcześniejszym udarze niedokrwinnym w mechanizmie innym niż zatorowość sercowopochodna podwójne leczenie przeciwplatek dipirydamolem i ASA miało przewagę nad stosowaniem samego ASA [511]. U takich pacjentów doustni antagoniści witaminy K nie mają przewagi nad ASA, natomiast ich stosowanie wiąże się z większym ryzykiem krwawienia [512, 513].

U pacjentów po udarze niedokrwinnym bezpośrednie porównanie połączenia dipirydamolu z ASA i samego kłopidogrelu [508] wykazało, że oba te schematy leczenia wiązały się z podobną częstością występowania ponownych udarów, w tym udarów krwotocznych (916 v. 898; HR 1,01; 95% CI 0,92–1,11). W grupie leczonej dipirydamolem i ASA stwierdzono większą częstość występowania poważnych krwawień (4,1% v. 3,6%). Udar mózgu, MI lub zgon z przyczyn naczyniowych wystąpiły u 13,1% pacjentów w każdej z grup. Oba te schematy terapii można uznać za równoważne.

W niniejszych wytycznych na temat prewencji nie omówiono zaleceń dotyczących stosowania leków kardioprotekcyjnych po ACS — odpowiednie informacje przedstawiono w wytycznych dotyczących leczenia tego stanu.

#### **4.10.3. Leczenie przeciwkrzepliwie w migotaniu przedsionków**

Udar mózgu jest najpoważniejszym powikłaniem migotania przedsionków. U pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego udaru niedokrwinnego arytmia ta pozostaje często nierozpoznana i nieleczona. Zalecenia dotyczące terapii przeciwkrzepliwie powinny się opierać na obecności (lub niewystępowaniu) czynników ryzyka udaru mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Szczegółowe informacje można znaleźć w wytycznych Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. Leczenia Migotania Przed-sionków (*Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology*) [516, 517].

#### **Najważniejsze nowe informacje**

- U pacjentów z ACS podwójne leczenie przeciwplatek nowszym inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> i ASA ma przewagę nad połączeniem kłopidogrelu z ASA.

#### **Luki w dowodach**

- Długoterminowe doświadczenie ze stosowaniem nowych leków przeciwplatekowych jest wciąż ograniczone.

#### 4.11. PRZYJMOWANIE PRZEPISANYCH LEKÓW

##### Główne przesłania

- Stopień przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących farmakoterapii u osób z grupy dużego ryzyka i pacjentów z CVD jest wciąż mały.
- Kilka rodzajów interwencji skutecznie poprawia współpracę pacjentów w zakresie przyjmowania przepisanych leków.

##### 4.11.1. Dlaczego pacjenci nie przyjmują przepisanych leków?

W wielu badaniach wykazano, że stopień przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących farmakoterapii u osób z grupy dużego ryzyka i pacjentów z CVD jest mały, co powoduje pogorszenie rokowania oraz zwiększa koszty opieki zdrowotnej. Na przykład, po miesiącu od wystąpienia MI 25–30% pacjentów nie przyjmuje już co najmniej 1 zaleconego leku, a w miarę upływu czasu stopień przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących farmakoterapii stopniowo się zmniejsza. Po roku mniej niż 50% pacjentów podaje, że wciąż przyjmuje statyny, beta-adrenolityki lub leki hipotensyjne [518, 519].

Przyczyny tej słabej współpracy pacjentów są różne. Jak przedstawiono w tabeli 18, WHO podzieliła potencjalne przyczyny nieprzyjmowania zaleconych leków na 5 szerokich kategorii, które obejmują czynniki związane z systemem opieki zdrowotnej, stanem klinicznym, pacjentem, leczeniem i sytuacją społeczno-ekonomiczną [518].

Nieprzyjmowanie zaleconych leków ze względu na koszty jest ważnym problemem w wielu systemach opieki zdrowotnej, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i pacjentów charakteryzujących się niskim statusem społeczno-ekonomicznym. Na przykład, u weteranów w Stanach Zjednoczonych stopień współpracy w zakresie przyjmowania przepisanych leków hipolipemizujących zmniejszył się wraz ze wzrostem płatności ze strony pacjentów [521]. Nawet wprowadzenie części D programu Medicare w celu pokrycia podstawowych

**Tabela 18.** Przyczyny nieprzyjmowania przepisanych leków według Światowej Organizacji Zdrowia [518]

Kategoria przyczyn	Przykłady
System opieki zdrowotnej	Zła jakość relacji lekarz–pacjent; niedostateczna wiedza na temat leku i/lub mała akceptacja wytycznych; niewłaściwe komunikowanie się (np. ograniczone, złożone lub sprzeczne rady); brak dostępu do opieki zdrowotnej; brak ciągłości opieki
Stan kliniczny	Bezobjawowa przewlekła choroba (brak fizycznych wskaźników choroby); współistniejące zaburzenia psychiczne (np. depresja)
Pacjent	Niesprawność fizyczna (np. zaburzenia wzroku lub niesprawność manualna); zaburzenia czynności poznawczych; czynniki psychologiczne/behawioralne (np. brak motywacji, mała sprawność pacjenta, impulsywność); młodszy wiek
Leczenie	Złożony schemat leczenia; działania niepożądane
Czynniki społeczno-ekonomiczne	Słabe umiejętności czytania i pisania; duże koszty leków; niewielkie wsparcie społeczne

wydatków na leki nie spowodowało zmniejszenia stopnia, w jakim najczęściej chorzy świadczeniobiorcy nie przyjmowali zaleconych leków ze względu na koszty. Depresja również zwiększa ryzyko nieprzyjmowania przepisanych leków, powodując jego podwojenie nawet po uwzględnieniu wieku, pochodzenia etnicznego, wykształcenia, wsparcia społecznego i wskaźników ciężkości choroby serca [522].

Przyczyny nieprzyjmowania przepisanych leków wykazują tendencję do grupowania się: np. złożony schemat leczenia może być ważny u osób z przewlekłą, bezobjawową chorobą lub wieloma czynnikami ryzyka, którym brakuje motywacji

Zalecenia dotyczące współpracy pacjentów w zakresie przyjmowania przepisanych leków

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmienictwo
Lekarze muszą oceniać przyjmowanie przepisanych leków i identyfikować przyczyny ich nieprzyjmowania, aby móc dostosowywać dalsze interwencje do potrzeb pacjentów lub osób z grupy ryzyka	I	A	Silne	[518–520]
W praktyce klinicznej zaleca się redukcję do najmniejszego możliwego poziomu liczby dawek, które musi przyjmować pacjent. Ponadto należy wprowadzać regularną kontrolę i zwrotne wsparcie. Jeżeli jest to możliwe, w przypadku utrzymywania się słabej współpracy pacjenta w zakresie przyjmowania przepisanych leków należy oferować interwencje obejmujące wiele sesji lub skojarzone interwencje behawioralne	Ila	A	Silne	[520]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE



i pełnego zrozumienia znaczenia zaleconej terapii. Taka sytuacja stawia duże wymagania lekarzowi, który powinien przedstawić pacjentowi jednoznaczne i zrozumiałe wskazówki oraz zapewnić ciągłość leczenia [519]. Lekarze mogą jednak nie przekazywać ważnych informacji dotyczących stosowania leków (np. na temat możliwych działań niepożądanych, dotyczących częstotliwości lub pory przyjmowania dawek leku oraz czasu trwania leczenia) [523]. Istnieje zatem potrzeba szkolenia lekarzy w zakresie identyfikacji czynników ryzyka nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów i podejmowania działań sprzyjających zwiększeniu stopnia przyjmowania przepisanych leków.

W niedawnym przeglądzie systematycznym wykazano, że kilka rodzajów interwencji skutecznie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów w leczeniu chorób przewlekłych, chociaż wielkość wpływu tych interwencji na stopień przyjmowania przepisanych leków była różna, podobnie jak kliniczne wyniki terapii [520]. Już samo zmniejszenie liczby dawek, które musi przyjmować pacjent, miało duży wpływ (wielkość efektu 0,89–1,20), natomiast dla innych interwencji, takich jak regularna kontrola i zwrotne wsparcie (wielkość efektu 0,27–1,2), informowanie podczas wielu sesji (wielkość efektu 0,35–1,13) i skojarzone interwencje behawioralne (wielkość efektu 0,43–1,20), uzyskano zróżnicowane szacunki wielkości efektu, od małego do dużego [520].

W praktyce klinicznej lekarze powinni oceniać przyjmowanie przez pacjentów przepisanych leków, identyfikować przyczyny możliwego nieprzestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących tej kwestii, a także dążyć do poprawy stopnia współpracy pacjentów w zakresie przyjmowania przepisanych leków, podejmując działania zgodnie z uznanymi zasadami (tab. 19).

Ponadto, ponieważ przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania placebo również zwiększa przeżywalność [524], lekarze powinni zdawać sobie sprawę z tego, że przyjmowanie przepisanych leków zgodnie z zaleceniami może odzwierciedlać ogólnie korzystniejsze zachowania zdrowotne. Należy więc podejmować również bardziej ogólne działania na rzecz zwiększenia stopnia przyjmowania przepisanych leków i poprawy zachowań zdrowotnych (patrz część 4.1).

U osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zmniejszenie liczby przyjmowanych dawek może wymagać stosowania leków złożonych, co zaowocowało pracami nad preparatami wieloskładnikowymi (polypill) [525, 526]. Ostatnio w randomizowanej próbie klinicznej II fazy u osób w średnim wieku bez CVD wykazano, że za pomocą preparatu wieloskładnikowego (Polycap) można w dogodny sposób ograniczać wiele czynników ryzyka jednocześnie [527].

### Najważniejsze nowe informacje

- Dostępne dowody wskazują, że najbardziej skuteczną pojedynczą metodą poprawy współpracy pacjentów

**Tabela 19.** Zalecenia dotyczące zwiększania stopnia współpracy pacjentów w zakresie przyjmowania przepisanych leków

• Należy przekazywać jednoznaczne informacje na temat korzyści ze stosowania leków, ich możliwych działań niepożądanych, a także czasu trwania leczenia i właściwej pory przyjmowania leku
• Należy brać pod uwagę zwyczaje i preferencje pacjentów
• Należy zmniejszać do najmniejszego możliwego poziomu liczbę dawek, które musi przyjmować pacjent
• Należy pytać pacjentów w sposób pozbawiony elementu oceny, jak sprawdza się u nich dany lek, a także omawiać możliwe przyczyny nieprzyjmowania leków (np. działania niepożądane, obawy pacjentów)
• Należy prowadzić regularną kontrolę i zwrotne wsparcie
• Jeśli lekarz nie ma czasu na powyższe działania, należy zaangażować w nie asystentów lekarzy i/lub odpowiednio przeszkolone pielęgniarki, jeżeli tylko jest to potrzebne i możliwe
• W przypadku utrzymywania się słabej współpracy pacjenta w zakresie przyjmowania przepisanych leków należy oferować interwencje obejmujące wiele sesji lub skojarzone interwencje behawioralne

w zakresie przyjmowania przepisanych leków jest zmniejszenie liczby dawek, które musi stosować chory.

### Luki w dowodach

- Dostępne są ograniczone dane na temat tego, które interwencje są najbardziej skuteczne w poszczególnych grupach pacjentów (np. u osób młodszych w porównaniu ze starszymi, mężczyzn w porównaniu z kobietami, osób o wysokim lub niskim statusie społeczno-ekonomicznym).
- Preparaty wieloskładnikowe (*polypill*) wymagają dalszej oceny, zanim będzie można uznać, że można je stosować rutynowo.

## 5. Gdzie powinny być oferowane programy prewencji?

### Główne przesłanie

- Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet choroby serca i naczyni są najważniejszą przyczyną zgonów, której często można zapobiegać!

### Wprowadzenie

Jak wspomniano w części 2, prewencję CVD powinno się prowadzić przez całe życie: najlepiej byłoby rozpocząć ją jeszcze przed urodzeniem poprzez edukację młodych rodziców i kontynuować w wieku przedszkolnym, a potem na kolejnych szczeblach systemu szkolnictwa.

W tej fazie należy kłaść nacisk nie na prewencję chorób, ale na przyjemności wynikające ze zdrowego odżywiania się, a także uczucie radości i dobre samopoczucie w związku z aktywnością fizyczną. Począwszy od szóstej klasy (w wieku 11–12 lat lub nawet wcześniej w zależności od środowiska społecznego), należy aktywnie zachęcać młode osoby do niepalenia tytoniu.

W wieku dorosłym, w zależności od systemu opieki zdrowotnej, dostępne są różne możliwości propagowania prewencji dostosowanej do poziomu ryzyka: działania podejmowane przez pielęgniarki, prewencja prowadzona przez lekarzy ogólnych i kardiologów, programy szpitalne i programy ukierunkowane na całe społeczeństwo.

Również działania legislacyjne, takie jak ograniczanie stosowania kwasów tłuszczowych z grupy trans lub ochrona osób niepalących przed biernym paleniem, zakazywanie reklam produktów tytoniowych, a także programy zwiększania świadomości czynników ryzyka prowadzone przez organizacje pozarządowe i towarzystwa medyczne, mogą uzupełniać się wzajemnie w dążeniu do poprawy stanu zdrowia populacji.

Wykazano, że po wystąpieniu incydentu sercowo-naczyniowego szczególnie ważne i efektywne kosztowo są działania z zakresu prewencji wtórnej podejmowane w ramach usystematyzowanego programu rehabilitacji.

Wszystkie te programy odgrywają ważną rolę w prewencji CVD, ale w celu poprawy stanu zdrowia obywateli i całych społeczeństw nie można polegać tylko na systemie opieki zdrowotnej. Jak sformułowali to Brown i O'Connor [529]: „Jako personel opieki zdrowotnej oraz obywatele musimy kształtować zdrowe społeczności i uczynić prewencję elementem codziennego życia”.

### Najważniejsze nowe informacje

- Prawny zakaz palenia w miejscach publicznych spowodował zmniejszenie zapadalności na MI.

## 5.1. PREWENCJA CHORÓB SERCA I NACZYŃ W PODSTAWOWEJ OPIECE ZDROWOTNEJ: ROLA PIELEŃNIAREK

### Główne przesłanie

- Programy prewencji koordynowane przez pielęgniarki są skuteczne w różnorodnych warunkach i miejscach prowadzenia praktyki.

Modele opieki sprawowanej pod nadzorem pielęgniarek przeanalizowano w kilku randomizowanych próbach klinicznych dotyczących prewencji wtórnej, w których wykazano istotną poprawę czynników ryzyka, tolerancji wysiłku fizycznego, kontroli glikemii i właściwego stosowania leków, a także zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowych oraz umieralności z tego powodu, regresję miażdżycy i poprawę postrzegania własnego stanu zdrowia przez pacjentów w porównaniu ze zwykłą opieką [530, 531]. W innych badaniach wykazano skuteczność przychodni prewencji prowadzonych przez pielęgniarki na szczeblu podstawowej opieki zdrowotnej w porównaniu ze zwykłą opieką, przy czym działania te były bardziej skuteczne w prewencji wtórnej niż w prewencji pierwotnej [532–534].

### 5.1.1. Programy prewencji koordynowane przez pielęgniarki są skuteczne w różnych systemach opieki zdrowotnej

Wielodyscyplinarny program prewencji koordynowany przez pielęgniarki, prowadzony zarówno w szpitalach, jak i praktykach podstawowej opieki zdrowotnej, oceniano

Zalecenia dotyczące oferowania programów prewencji

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmienictwo
Działania mające na celu zapobieganie chorobom serca i naczyń powinny być częścią codziennego życia każdej osoby: należy je rozpoczynać we wczesnym dzieciństwie i kontynuować przez cały wiek dorosły aż do starości	Ila	B	Silne	[528]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

Zalecenia dotyczące opieki koordynowanej przez pielęgniarki

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmienictwo
Programy prewencji koordynowane przez pielęgniarki powinny być dobrze zintegrowane w obrębie systemów opieki zdrowotnej	Ila	B	Silne	[35, 530, 531]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

w badaniu EUROACTION, w którym uczestniczyli pacjenci z CHD i osoby z grupy dużego ryzyka CVD w 8 krajach [35]. Zastosowane podejście było ukierunkowane na rodzinę i prowadziło do korzystnych dla zdrowia zmian stylu życia w zakresie diety i aktywności fizycznej, a także skuteczniejszej kontroli czynników ryzyka, takich jak ciśnienie tętnicze, zarówno u pacjentów, jak i ich partnerów w grupie interwencji w porównaniu z grupą zwykłej opieki. Szczególną wartością tego programu było wykazanie praktycznych możliwości tego rodzaju interwencji w szpitalach i praktyce ogólnej, poza ośrodkami specjalistycznymi i w 8 różnych systemach opieki zdrowotnej w Europie.

Obserwuje się różnice w zakresie skuteczności różnych programów prowadzonych przez pielęgniarki, które mogą odzwierciedlać niewystarczającą intensywność interwencji, rozbieżności między elementami składowymi interwencji lub brak doświadczenia w danej dziedzinie, a także naturalne trudności z uzyskaniem istotnych zmian wielu czynników. Najlepsze wyniki leczenia, w tym regresję miażdżycy i zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowych, uzyskano w przypadku programów opieki sprawowanej pod nadzorem pielęgniarek, które były bardziej intensywne i wiązały się z utrzymywaniem kontaktu z pacjentem przez dłuższy czas [535]. Interwencja oceniana w badaniu EUROACTION obejmowała 8 wizyt, w które był zaangażowany wielodyscyplinarny zespół, a także uczestnictwo w grupowych warsztatach i nadzorowanych sesjach wysiłku fizycznego w ciągu 16-tygodniowego okresu, natomiast w innych badaniach oceniano interwencje, które trwały krócej.

### **5.1.2. Długotrwały kontakt jest niezbędny do uzyskania zmian stylu życia**

Strategie wykorzystywane do wywołania zmian behawioralnych i uzyskania zdrowego stylu życia w różnych próbach klinicznych obejmowały indywidualizowaną ocenę, przekazywanie informacji o ryzyku, wspólne podejmowanie decyzji, angażowanie rodzin, wyznaczanie celów, indywidualną i grupową edukację oraz rozmowy motywujące. Ze względu na różną intensywność, czas trwania i dobór poszczególnych elementów interwencji w tych próbach klinicznych, nie wiadomo, jaka jest optymalna „dawka” kontaktu lub jakie są najbardziej skuteczne i efektywne kosztowo komponenty potrzebne do uzyskania długoterminowych wyników, a także w jaki sposób te wymagania mogą się różnić w zależności od charakterystyki pacjentów. Rodzaj i czas trwania szkolenia pielęgniarek, które miały prowadzić interwencję w tych próbach klinicznych, również były zróżnicowane, podobnie jak udział wielodyscyplinarnych zespołów. Powodzenie interwencji mimo tych różnic przemawia za słusznością ogólnej zasady, że do uzyskania zmian stylu życia i poprawy współpracy pacjentów jest konieczne utrzymywanie z nimi kontaktu

przez dłuższy czas. Należy przeprowadzić dalsze badania w celu określenia optymalnego formatu interwencji koniecznych do uzyskania długotrwałego zmniejszenia ryzyka, a także tego, w jaki sposób można indywidualizować i adaptować te interwencje u osób różniących się ryzykiem i potrzebami w zakresie opieki zdrowotnej w różnorodnych warunkach sprawowania tej opieki w danej społeczności. Mimo że uzyskano dowody wskazujące, że te modele są prawdopodobnie efektywne kosztowo [536, 537], wymaga to dalszej oceny, podobnie jak większe wyzwanie, jakie stanowi informowanie o ryzyku i wywoływanie zmian zachowania w prewencji pierwotnej.

W niedawno opublikowanym stanowisku ekspertów Towarzystwa Prewencyjnego Pielęgniarstwa Kardiologicznego (*Preventive Cardiovascular Nurses Association*), Rady ESC ds. Pielęgniarstwa Kardiologicznego i Pokrewnych Profesji (*Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*) i Rady AHA ds. Pielęgniarstwa Kardiologicznego (*American Heart Association Cardiovascular Nursing Council*) zaapelowano o większą aktywność pielęgniarek w dziedzinie prewencji CVD [531]. W tym dokumencie dokonano przeglądu światowych potrzeb w zakresie prewencji, dowodów przydatności programów prowadzonych lub koordynowanych przez pielęgniarki, konieczności prewencji w ciągu całego życia, polityki w zakresie zdrowia publicznego z uwzględnieniem działań politycznych podejmowanych na wielu poziomach, a także przygotowania pielęgniarek do spełniania aktywnej roli w prewencji CVD.

Dostępne dane dowodzą, że modele opieki sprawowanej pod nadzorem pielęgniarek i wielodyscyplinarne programy prewencji koordynowane przez pielęgniarki są bardziej skuteczne niż zwykła opieka pod względem zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego, a także mogą być adaptowane do różnorodnych warunków sprawowania opieki zdrowotnej. Pielęgniarki stanowią znaczną część personelu opieki zdrowotnej, a w wielu krajach podczas ich szkolenia zwraca się uwagę na edukację pacjentów, prowadzenie poradnictwa, komunikowanie się z pacjentami i uzyskiwanie zmian behawioralnych, a umiejętności te są wymagane w programach prewencji. Pielęgniarki są również postrzegane przez społeczeństwo jako wiarygodne źródło informacji i pomocy, a do ich zadań należy również koordynacja opieki i współpraca z wieloma świadczeniodawcami. Wyzwaniami w odniesieniu do tego typu programów w Europie są różnice między poszczególnymi systemami opieki zdrowotnej, zróżnicowanie kształcenia pielęgniarek i ich ról w praktyce klinicznej w różnych krajach, a także akceptacja rozszerzenia zakresu działalności pielęgniarek poza ich typową, mniej autonomiczną rolę. Potrzeba skutecznych programów prewencji jest jednak niezaprzeczalna, a uzyskane dane dowodzą, że pielęgniarki mogą z powodzeniem prowadzić lub koordynować takie programy w różnych warunkach.

### **Najważniejsze nowe informacje**

- Przychodnie prowadzone przez pielęgniarki i wielodyscyplinarne programy prewencji koordynowane przez pielęgniarki są bardziej skuteczne niż zwykła opieka pod względem zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego w różnych warunkach sprawowania opieki zdrowotnej.

### **Luki w dowodach**

- Trzeba określić optymalną (i najbardziej efektywną kosztowo) intensywność i czas trwania poszczególnych komponentów interwencji w celu uzyskania długotrwałego zmniejszenia ryzyka u pacjentów z grupy dużego ryzyka.
- Należy przeprowadzić badania w celu ustalenia zakresu wiedzy i umiejętności potrzebnych do prowadzenia skutecznych programów prewencji, a także zakresu kształcenia wymaganego do zapewnienia kompetencji w tym zakresie.

## **5.2. PREWENCJA CHOROÓB SERCA I NACZYŃ W PRAKTYCE OGÓLNEJ**

### **Główne przesłania**

- Przesiewową ocenę czynników ryzyka, w tym profilu lipidowego, można rozważać u mężczyzn w wieku  $\geq 40$  lat i kobiet w wieku  $\geq 50$  lat lub po menopauzie [42].
- Lekarz prowadzący praktykę ogólną powinien inicjować, koordynować i prowadzić długoterminową obserwację w celu zapobiegania CVD [538].

Lekarze ogólni odgrywają zasadniczą rolę we wprowadzaniu i powodzeniu programów prewencji CVD w Europie. W większości krajów udzielają oni  $> 90\%$  porad lekarskich i są w największym stopniu zaangażowani w działania z zakresu zdrowia publicznego (opieka prewencyjna, przesiewowe wykrywanie chorób, monitorowanie chorób przewlekłych i obserwacja). W przypadku prewencji CVD unikalna rola lekarzy ogólnych polega na identyfikacji zagrożonych pacjentów, u których jeszcze nie rozwinęła się jawna klinicznie CVD, oraz ocenie, czy takie osoby kwalifikują się do interwencji na podstawie swojego profilu ryzyka.

### **5.2.1. Identyfikacja zagrożonych osób**

Mimo ogromnych obciążeń wynikających z CVD wielu pacjentów pozostaje bez diagnozy i leczenia. Nawet wśród osób z rozpoznaną chorobą terapia jest w znacznym stopniu niedostateczna: wśród pacjentów otrzymujących leki modyfikujące parametry lipidowe w Europie 43% osób nie osiąga docelowego stężenia cholesterolu całkowitego ( $< 4,5$  mmol/l, 175 mg/dl) [5], natomiast w Stanach Zjednoczonych 64% osób nie osiąga docelowego stężenia LDL-C [539]. Problem stanowi również niedostateczne leczenie i niewielka poprawa następująca w miarę upływu czasu w odniesieniu do innych czynników ryzyka CVD, takich jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i otyłość [540].

Efektywność pierwotnej prewencji CVD jest jeszcze mniejsza, przynajmniej częściowo z powodu dodatkowych trudności z identyfikacją osób z grupy większego ryzyka, które mogą odnieść korzyść z interwencji terapeutycznych. Obliczanie łącznego ryzyka CVD wiąże się z zastąpieniem „klasycznej” zerojedynkowej klasyfikacji (tak lub nie, czynnik obecny lub nieobecny) koncepcją ciągłego ryzyka występowania incydentów CVD, jak w przypadku tablic ryzyka SCORE (patrz część 3.1.3). Większość obecnie dostępnych kalkulatorów ryzyka wykorzystywanych w prewencji CVD koncentruje się na krótkoterminowym (5- lub 10-letnim) ryzyku i w rezultacie w nieunikniony sposób częściowo powoduje zaliczenie osób w podeszłym wieku do grupy dużego ryzyka, a osób młodych do grupy małego ryzyka. Innym sposobem określania ryzyka CVD, który wykazuje mniejszą zależność od wieku pacjenta, byłoby opracowanie kalkulatorów ryzyka występującego w ciągu całego życia. Jeszcze inną możliwością jest przedstawianie młodszym osobom dorosłym ryzyka względnego, a nie ryzyka bezwzględnego.

### **5.2.2. Posługiwanie się skalami ryzyka w praktyce klinicznej**

Posługiwanie się regułami predykcyjnymi i kalkulatorami ryzyka przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oceniano w wielu badaniach. Badanie ankietowe przeprowadzone przez ESC w 6 krajach europejskich wskazało, dlaczego lekarze polegają na własnym doświadczeniu w prewencji i leczeniu CHD. Mimo że większość kardiologów i lekarzy (85%) wiedziała, że powinna opierać ocenę ryzyka CVD na połączeniu wszystkich czynników ryzyka CVD, 62% wykorzystywało do oceny ryzyka metody subiektywne, a nie kalkulatory ryzyka [541]. Najczęstszymi przeszkodami utrudniającymi wprowadzanie zaleceń w życie były: rządowa lub lokalna polityka zdrowotna (40%), nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjentów (36%) i brak czasu (23%). Propozycje poprawy stopnia realizacji zaleceń obejmowały opracowanie jasnych, łatwych do stosowania i prostszych wytycznych (z odpowiedziami: 46% respondentów, bez odpowiedzi: 23% respondentów) i stosowanie zachęt finansowych (24% respondentów bez odpowiedzi).

Mimo że intuicyjna ocena oparta na osobistym doświadczeniu jest preferowana przez lekarzy, wydaje się, że prowadzi ona do zaniżenia rzeczywistego ryzyka CVD. Lekarze (w tym 110 lekarzy ogólnych i 29 internistów) szacowali ryzyko CVD jako mniejsze niż wynikało to z oceny zgodnie z zasadami przedstawionymi w wytycznych WHO i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*International Society of Hypertension*) [542, 543]. Ponadto lekarze niedostatecznie chętnie przepisywali leki hipotensyjne pacjentom, których na podstawie wytycznych uznano za kwalifikujących się do takiej terapii.



### 5.2.3. Przeszkody utrudniające wprowadzenie oceny ryzyka do codziennej praktyki

Oprócz ograniczeń dotyczących samej szacunkowej oceny ryzyka lekarze zidentyfikowali też kilka przeszkód utrudniających wykorzystywanie obecnych narzędzi do oceny ryzyka w praktyce klinicznej. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród lekarzy ogólnych i internistów prowadzących praktykę kliniczną w dwóch regionach Szwajcarii ujawniło, że 74% lekarzy rzadko wykorzystywało metody przewidywania ryzyka CVD lub nigdy ich nie stosowało [544] ze względu na obawy o nadmierne uproszczenie oceny ryzyka (58%) lub nadużywanie farmakoterapii (54%). Ponad połowa (57%) lekarzy uważała, że informacje liczbowe uzyskiwane w wyniku zastosowania narzędzi predykcyjnych są często nieprzydatne podczas podejmowania decyzji klinicznych [544]. W holenderskim jakościowym badaniu dotyczącym wykorzystywania tablic ryzyka jako podstawowego elementu składowego oceny ryzyka w prewencji pierwotnej stwierdzono, że znajomość tablic ryzyka przez lekarzy i ich zdolność do przekazywania tej wiedzy pacjentom wpływały na stopień wykorzystywania tablic ryzyka w praktyce klinicznej [545].

Pacjenci mogą w ograniczonym stopniu rozumieć tablice ryzyka oraz to, w jaki sposób pojęcie ryzyka odnosi się do rozwoju choroby [546]. Opracowanie materiałów edukacyjnych dla pacjentów może poprawić ich wiedzę na ten temat i w ten sposób ułatwić komunikowanie się lekarzy z pacjentami. Czas trwania rutynowej konsultacji lekarskiej, która pozostawia niewiele czasu na rozmowę z pacjentem, jest powszechnie postrzeganą przeszkodą utrudniającą ocenę ryzyka [545, 547].

Lekarzy niepokoi również przeszacowywanie ryzyka w skali populacji całych krajów, co mogłoby prowadzić do nadużywania farmakoterapii [545, 547]. Wyniki badania przeprowadzonego w Norwegii wskazują, że ocena ryzyka za pomocą europejskiej skali SCORE spowodowałaby podwojenie liczby pacjentów wymagających stosowania leków w pierwotnej prewencji CVD [548]. Dotyczyłoby to zwłaszcza mężczyzn i osób w podeszłym wieku, u których częściej stwierdza się potrzebę stosowania leków hipolipemizujących. Zwiększenie liczby pacjentów wymagających przyjmowania leków mogłoby spowodować wzrost kosztów opieki zdrowotnej. Kiedy jednak zastosowano strategię modelowania w celu zaplanowania efektywnego wykorzystania dostępnych zasobów i identyfikacji 70% obciążeń wynikających z ryzyka CVD w Wielkiej Brytanii w populacji 4471 osób w wieku 35–74 lat, stwierdzono, że ustalanie priorytetów leczenia pacjentów na podstawie oszacowanego ryzyka CVD mogłaby zmniejszyć koszty opieki zdrowotnej o 45 000 funtów w porównaniu ze strategią leczenia najpierw cukrzycy i nadciśnienia tętniczego [547].

### 5.2.4. Metody zwiększania świadomości istnienia skal ryzyka i ich upowszechniania

Istnieje potrzeba zwiększenia świadomości możliwości szacowania globalnego ryzyka wśród pacjentów, lekarzy świadczących takie usługi zdrowotne, płatników i polityków, w tym również za pośrednictwem prasy niefachowej. Dla wielu pacjentów głównym bodźcem do działania są postrzegane indywidualne korzyści. Poprawę stopnia wykorzystania metod szacowania ryzyka można osiągnąć za pomocą dwóch głównych strategii: zachęt finansowych i komputeryzacji. Skuteczność zachęt finansowych wykazano w Wielkiej Brytanii, gdzie system *Quality and Outcomes Framework* (QOF) wiąże dochody lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej z osiąganiem określonych celów w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych, które są oparte na dowodach naukowych [549]. W ramach QOF, będącego formą systemu wynagradzania za jakość świadczeń zdrowotnych, w 2009 r. wprowadzono płatności za szacowanie łącznego ryzyka w ramach prewencji pierwotnej u zarejestrowanych pacjentów z nowym rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.

Komputeryzacja może przybierać postać 3 różnych strategii, a idealnie byłoby, gdyby wykorzystywać je wszystkie. Pacjenci mogą samodzielnie oceniać swoje ryzyko za pomocą narzędzi do oceny ryzyka udostępnianych w internecie, takich jak skala SCORE. Internetowe kalkulatory ryzyka mogą być wykorzystywane niezależnie od tego, czy dostępne są informacje na temat stężenia cholesterolu lub wartości ciśnienia tętniczego. Wadą tej metody jest to, że wymaga ona od pacjentów dużej motywacji i umiejętności posługiwania się komputerem.

Oceny pacjentów z grupy dużego ryzyka można również dokonywać na podstawie już dostępnych danych na temat populacji chorych leczonych w przychodniach, generując listy osób uszeregowanych w zależności od prawdopodobieństwa uzyskania najbardziej niekorzystnego wyniku formalnej oceny ryzyka CVD, co pozwala lekarzom na zmniejszenie kosztów poprzez kontaktowanie się najpierw z tymi pacjentami, u których będzie to najbardziej zasadne. Takie podejście wymaga posiadania dobrej elektronicznej bazy danych o pacjentach, a także znacznego wsparcia finansowego, ale pozwala ono na uwzględnienie wszystkich osób i stanowi racjonalny sposób identyfikacji tych pacjentów, u których leczenie jest najbardziej priorytetowe ze względu na największe prawdopodobieństwo uzyskania korzyści z terapii.

Można wreszcie posługiwać się wbudowanymi kalkulatorami ryzyka CVD, które szacują je automatycznie na podstawie danych pozyskanych z elektronicznej dokumentacji medycznej pacjenta. Na przykład w Nowej Zelandii systemowe udoskonalenie oprogramowania wykorzystywanego w podstawowej opiece medycznej przyniosło duży sukces w postaci zwiększenia częstości przesiewowej oceny ryzyka CVD z 4,7% do 53,5% w ciągu 12 miesięcy (n = 6570) [550], a zintegrowanie internetowego systemu wspomagania decyzji (PREDICT-CVD) z oprogramowaniem

do prowadzenia elektronicznej dokumentacji medycznej w podstawowej opiece zdrowotnej 4-krotnie zwiększyły częstość formalnego dokumentowania ryzyka CVD w praktyce podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej 3564 pacjentów [551]. Słabości tego podejścia obejmują potrzebę posiadania elektronicznej dokumentacji medycznej, często występujące braki danych, a także niejednorodność stosowanych metod szacowania ryzyka.

### 5.2.5. Lepsze leczenie czynników ryzyka

Praktyka ogólna odgrywa w większości krajów unikalną rolę w przesiewowej ocenie i identyfikacji pacjentów kwalifikujących się do pierwotnej prewencji CVD, ale jej niezwykle ważnym zadaniem są również lepsze monitorowanie i dalsza obserwacja tych pacjentów, u których stwierdzi się duże ryzyko i potrzebę interwencji. Strategie mające na celu poprawę upowszechnienia poradnictwa dotyczącego stylu życia oraz interwencji terapeutycznych są takie same w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej.

### Najważniejsze nowe informacje

- Istnieją liczne przeszkody utrudniające prewencję w zależności od oszacowanego ryzyka: szacowanie ryzyka uważa się za czasochłonne, nadmiernie upraszczające złożoną sytuację i mogące prowadzić do nadużywania farmakoterapii.
- Można oczekiwać, że ukierunkowanie wykorzystania zasobów z uwzględnieniem wyników oceny ryzyka spowoduje zmniejszenie przyszłych kosztów opieki zdrowotnej.

### Luki w dowodach

- Nie wykazano, aby szacowanie łącznego ryzyka w praktyce ogólnej prowadziło do zmniejszenia częstości występowania „twardych” punktów końcowych w porównaniu z leczeniem poszczególnych czynników ryzyka.
- Szacowanie łącznego ryzyka na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej jest obiecujące, ale wymaga przeprowadzenia dalszych badań w warunkach praktyki ogólnej.

## 5.3. PREWENCJA CHORÓB SERCA I NACZYŃ W PRAKTYCE OGÓLNEJ: ROLA KARDIOLOGÓW

### Główne przesłania

- Praktykujący kardiolog powinien być doradcą w przypadkach wątpliwości dotyczących profilaktycznego przyjmowania leków, a także trudności ze stosowaniem zwykłych metod prewencji [82, 437, 552].
- Praktykujący kardiolog powinien systematycznie analizować zalecenia lekarskie dla pacjentów formułowane przy wypisie ze szpitala po wystąpieniu incydentu sercowego lub interwencji [82, 437, 552].

### 5.3.1. Kardiolog w praktyce ogólnej: rola konsultanta

Kardiolodzy pracujący poza szpitalem mają do odegrania zasadniczą rolę w prewencji CVD, działając jako konsultanci lekarzy ogólnych i internistów. Praktykujący kardiolog pełni niezwykle ważną rolę w ocenie pacjentów z problemami dotyczącymi serca i naczyń, którzy są kierowani do niego przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Dokładna ocena kardiologiczna obejmuje często ocenę wydolności fizycznej, pomiar ABL, ocenę budowy i czynności serca za pomocą echokardiografii, a także ocenę przedklinicznego stadium miażdżycy za pomocą ultrasonografii naczyń. U wielu pacjentów, u których ryzyko jest często postrzegane jako małe, spowoduje to znaczną zmianę oszacowanego łącznego ryzyka.

Mimo że identyfikacja i podstawowe leczenie czynników ryzyka, a także poradnictwo dotyczące modyfikacji stylu życia są zadaniami lekarza ogólnego lub internisty, praktykujący kardiolog jest doradcą w przypadku wątpliwości dotyczących profilaktycznego przyjmowania leków, a także trudności ze stosowaniem zwykłych metod prewencji (np. uzależnienie od nikotyny, oporna otyłość, działania niepożądane lub niedostateczna skuteczność leków).

Rada kardiologa jest potrzebna, kiedy dokonuje się bilansu korzyści i ryzyka w związku z hormonalną terapią zastępczą, uwzględniając objawy menopauzy oraz globalne ryzyko sercowo-naczyniowe. Kardiolog doradza również w kwestii leczenia antyagregacyjnego po PCI u osób, u których istnieje dodatkowo potrzeba stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej (np. u pacjentów z przewlekłym migotaniem przedsionków lub mechaniczną protezą zastawki serca).

### 5.3.2. Wykorzystywanie w praktyce klinicznej osiągnięć medycyny opartej na dowodach naukowych

Kardiolog jest tym lekarzem, który na podstawie aktualnych wytycznych dokonuje wraz z pacjentem przeglądu zaleceń lekarskich sformułowanych przy wypisie ze szpitala po wystąpieniu incydentu sercowego lub interwencji, a następnie wdraża dalszą strategię leczenia. Kardiolog ułatwia również pacjentowi przestrzeganie zaleceń lekarskich, dostarczając mu pisemnych informacji, a także dbając o osiągnięcie celów terapii po upływie określonego czasu [82, 552]. Takie podejście istotnie wpływa na średnioterminowe rokowanie [250, 437].

Im wyższy jest poziom opieki opartej na wytycznych i wskaźnikach jakości leczenia, tym większa skuteczność prewencji i wpływ na występowanie kolejnych incydentów [82, 437].

### 5.3.3. Poprawa jakości opieki zdrowotnej poprzez wykorzystywanie elektronicznej dokumentacji medycznej

Zwiększone wykorzystanie elektronicznej dokumentacji medycznej mogłoby korzystnie wpłynąć na prewencję CVD

na poziomie działań podejmowanych przez praktykujących kardiologów. Zdolność systematycznej identyfikacji wszystkich osób z czynnikami ryzyka, dokumentowania przeszkód w leczeniu i przeciwdziałania im, a także kontrola stopnia realizacji celu, jakim jest określona redukcja ryzyka po upływie zaplanowanego czasu, powinny spowodować poprawę wyników terapii. Istnieje związek między dokładnością zapisów elektronicznej dokumentacji medycznej a jakością leczenia i jego zgodnością z wytycznymi [437].

Należy rozważyć szkolenia praktykujących kardiologów w zakresie wykorzystywania elektronicznej dokumentacji medycznej do wprowadzania i podtrzymywania długoterminowych strategii prewencji. Ważne jest zachowywanie poufności danych.

### Najważniejsze nowe informacje

- Im wyższy jest poziom opieki opartej na wytycznych i wskaźnikach jakości leczenia, tym większa skuteczność prewencji i wpływ na występowanie kolejnych incydentów.

### Luki w dowodach

- Korzystny wpływ elektronicznej dokumentacji medycznej na prewencję CVD dzięki poprawie komunikacji między różnymi świadczeniodawcami w opiece zdrowotnej musi zostać oceniony w badaniach naukowych i zestawiony z niebezpieczeństwem utraty kontroli nad poufnością danych.

## 5.4. PROGRAMY SAMOPOMOCY W RAMACH PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

W wielu krajach fundacje kardiologiczne (które wchodzą również w skład EHN) wspierają finansowo programy samopomocy dla pacjentów z chorobami serca, którzy sami organizują się w grupy. Większość z tych programów jest prowadzona przez osoby z CHD, niezależnie od tego, czy przebyli oni MI, PCI, CABG, czy też występuje u nich zastoinowa HF. Należy poinformować tych pacjentów o znaczeniu leczenia prowadzonego zgodnie z wytycznymi, aby kontynuowali optymalną terapię prewencyjną, która jest często zarzucana w ciągu 6 miesięcy po wypisie ze szpitala po MI, PCI lub CABG [250]. Systematyczne sesje ćwiczeń fizycznych, odbywające się co 1–2 tygodnie wg wskazówek fizjoterapeuty i nadzorowane

lub nienadzorowane przez lekarza, ułatwiają uświadomienie pacjentom znaczenia utrzymywania sprawności fizycznej. Z kolei zwiększenie nasilenia dławicy podczas wysiłku o większej intensywności niż w życiu codziennym może być wczesnym sygnałem, że potrzebna jest ocena kardiologiczna.

W przypadku grup samopomocy dla pacjentów z zastoinową HF nacisk kładzie się na kontrolę masy ciała poprzez odpowiednie stosowanie diuretyków, trening fizyczny o małej intensywności, włącznie z treningiem interwałowym, a także utrzymanie siły mięśniowej poprzez indywidualizowany trening siłowy i wytrzymałościowy pojedynczych grup mięśniowych, który pozwala uniknąć nadmiernego wysiłku i przemęczenia. Wszystkie te rodzaje aktywności mogą być również oferowane w ramach usystematyzowanego programu rehabilitacji kardiologicznej [205].

Pacjentów z migotaniem przedsionków lub mechaniczną protezą zastawkową, którzy wymagają dożywotniego doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, można zapoznawać z podstawowymi zasadami tego leczenia. Można ich również nauczyć cotygodniowego oznaczania w warunkach domowych międzynarodowego współczynnika znormalizowanego czasu protrombinowego (INR), a także samodzielnego modyfikowania dawki antagonisty witaminy K w celu utrzymania INR w indywidualnie ustalonym, wąskim docelowym przedziale terapeutycznym wymaganym w celu unikania zarówno krwawień, jak i incydentów zakrzepowo-zatorowych. Mimo że nie stwierdzono różnicy częstości występowania „twardych” punktów końcowych, samodzielne oznaczenie INR przez pacjentów daje im poczucie większej niezależności i poprawia jakość życia [553]. Ponadto po wszczęciu zastawki mechanicznej pacjenci mogą mieć problemy wynikające z konieczności wykonania zabiegów niekardiologicznych, takich jak operacje gruczołu krokowego, endoprotezowanie stawu biodrowego lub kolanowego, operacje nowotworów, ekstrakcje zębów lub inne zabiegi chirurgiczne, które wymagają skomplikowanych modyfikacji leczenia przeciwzakrzepowego w okresie okołoperacyjnym, a także poradnictwa dotyczącego profilaktyki bakteryjnego zapalenia wsierdza.

Regularnie publikowane periodyki skierowane do pacjentów, zwykle wydawane przez fundacje kardiologiczne, mogą ułatwiać utrzymywanie świadomości potrzeby optymalnego

Zalecenia dotyczące programów samopomocy

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmienictwo
Pacjenci z chorobami serca mogą uczestniczyć w programach samopomocy w celu zwiększenia lub podtrzymywania świadomości potrzeby redukcji czynników ryzyka, utrzymywania sprawności fizycznej bądź też dokładnego samodzielnego kontrolowania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego	Ila	B	Silne	[553]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

leczenia poprzez omawianie znaczenia modyfikacji stylu życia mających na celu kontrolę czynników ryzyka lub poprawę innych czynników związanych ze stanem zdrowia, takich jak niepalenie tytoniu, zwiększanie systematycznej aktywności fizycznej i odżywianie się zgodnie z zasadami diety śródziemnomorskiej [554]. W takich periodykach omawia się również nowe osiągnięcia w leczeniu lub działania niepożądane często stosowanych leków, takich jak statyny, leki przeciwplatek i amiodaron. Ideą programów samopomocy jest zwiększenie odpowiedzialności pacjenta za leczenie choroby, a także uczynienie go lepiej wykształconym partnerem dla potrzeb poradnictwa. Programy samopomocy stanowią część sieci powiązań społecznych, która służy jako platforma wzajemnego wsparcia, a także wymiany idei i komunikacji między pacjentami z tą samą chorobą. Programy te mogą usprawniać i ułatwiać terapię, jak również poprawiać jakość życia pacjentów, którzy pomagają sobie wzajemnie w zmaganiach z chorobą w codziennym życiu.

### Najważniejsze nowe informacje

- Grupy samopomocy zwiększają poczucie niezależności i poprawiają jakość życia pacjentów.

### Luki w dowodach

- Nie przeprowadzono randomizowanych badań, w których oceniono by wpływ grup samopomocy na występowanie „twardych” sercowo-naczyniowych punktów końcowych.

## 5.5. PROGRAMY NA BAZIE SZPITALNEJ: DZIAŁANIA PODEJMOWANE W SZPITALU

### 5.5.1. Oparte na dowodach naukowych zalecenia terapeutyczne sformułowane w momencie wypisu ze szpitala są konieczne w celu optymalnego leczenia

W wytycznych dotyczących leczenia po wystąpieniu incydentu sercowo-naczyniowego zaleca się stosowanie określonych metod leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia dalszych incydentów sercowo-naczyniowych. W badaniu obserwacyjnym obejmującym 5353 pacjentów z ostrym MI stwierdzono jednak, że tylko ok. 50% pacjentów w momencie wypisu ze szpitala została objęta optymalną tera-

pią zachowawczą zgodnie ze standardami zaproponowanymi w tych wytycznych [555].

Odsetek pacjentów, którym w momencie wypisu ze szpitala zaleca się optymalne leczenie zachowawcze, może różnić się w zależności od rozpoznania, między pacjentami w podobnym wieku a młodszymi pacjentami, między mężczyznami a kobietami, po różnych zabiegach i między poszczególnymi ośrodkami [556]. Wśród pacjentów, którym w momencie wypisu ze szpitala zalecono nieoptymalne leczenie zachowawcze, stwierdzono gorsze rokowanie w rocznej obserwacji [555]. W ramach ogólnokrajowego programu wprowadzonego w Stanach Zjednoczonych przez AHA, „Get with the Guidelines”, oceniono przepisywanie przy wypisie ze szpitala leków mających znaczenie prognostyczne, w tym inhibitorów ACE, ASA, beta-adrenolityków i leków hipolipemizujących, a także poradnictwo dotyczące zaprzestania palenia tytoniu. Odsetek pacjentów, u których leczenie było w pełni zgodne z wytycznymi, był największy wśród osób poddanych PCI (71,5%), natomiast mniejszy wśród chorych poddanych CABG (65,1%) i pacjentów leczonych zachowawczo (62,1%). Analiza wieloczynnikowa, w której uwzględniono 14 parametrów klinicznych, potwierdziła, że zgodność leczenia ze wszystkimi wskaźnikami jego jakości była statystycznie istotnie lepsza wśród pacjentów po PCI niż wśród pacjentów po CABG, a najgorsza wśród osób, u których nie przeprowadzono żadnej interwencji [556]. W nowych wytycznych ESC dotyczących leczenia ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST zamieszczono kontrolną listę działań, które muszą być podejmowane w momencie zakończenia hospitalizacji w celu zapewnienia intensywnej modyfikacji czynników ryzyka i zmian stylu życia. Jednym z zaleceń jest obejmowanie pacjentów sformalizowanym programem prewencji CVD i rehabilitacji kardiologicznej [557].

### 5.5.2. Niezbędne są systematyczne programy poprawy jakości leczenia

Wprowadzenie intensywnej, edukacyjnej i ukierunkowanej na procesy inicjatywy na rzecz poprawy jakości leczenia, opartej na wytycznych dotyczących prewencji wtórnej, które zostały opublikowane w 2001 r. przez Amerykańskie Kolegium Kardiologów (ACC) i AHA [558], spowodowało istotne zwiększenie częstości przepisywania w momencie wypisu ze szpitala ASA, inhibitorów ACE i leków hipolipemizujących,

Zalecenia dotyczące programów szpitalnych

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmien- nictwo
W celu minimalizacji występowania zdarzeń niepożądanych wszyscy pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego w momencie wypisu ze szpitala muszą otrzymywać jednoznaczne zalecenia terapeutyczne oparte na wytycznych	I	B	Silne	[250, 555]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE



a także prowadzenia poradnictwa dotyczącego zaprzestania palenia oraz właściwego żywienia [559].

Mało intensywny program na rzecz poprawy jakości leczenia po CABG, który zbadano w ogólnokrajowym randomizowanym badaniu z udziałem 458 szpitali, obejmował listy kontrolne, materiały aktywujące pacjentów, a także materiały edukacyjne dla pacjentów, w których podkreślono znaczenie przyjmowania leków i modyfikacji stylu życia w ramach prewencji wtórnej. Zaobserwowano istotne zwiększenie częstości optymalnej prewencji wtórnej, z lepszym przestrzeganiem wytycznych we wszystkich podgrupach pacjentów, zwłaszcza wśród kobiet i osób w podeszłym wieku. Upřednio występujące luki w leczeniu zostały niemal całkowicie wyeliminowane, a obserwowana poprawa obejmowała stosowanie leków hipolipemizujących i inhibitorów ACE oraz poradnictwo dotyczące zaprzestania palenia tytoniu. Wydaje się, że występuje krzywa uczenia się: w ciągu 2 lat zaobserwowano stały wzrost stopnia, w jakim zalecenia lekarskie formułowane w momencie wypisu pacjenta ze szpitala były zgodne z wytycznymi [560].

Należy więc proponować usystematyzowane programy wdrażania postępowania zgodnego z wytycznymi w momencie wypisu ze szpitala, ponieważ umożliwia to osiągnięcie największego możliwego odsetka osób poddanych leczeniu zalecanemu w wytycznych — co jest niezbędnym wstępnym warunkiem dobrego długoterminowego przestrzegania przez pacjentów zaleceń lekarskich dotyczących stosowania terapii zgodnej z wytycznymi.

### **Najważniejsze nowe informacje**

— Wprowadzenie programów na rzecz polepszenia jakości leczenia powoduje poprawę w zakresie zaleceń lekarskich formułowanych w momencie wypisu pacjenta ze szpitala.

### **Luki w dowodach**

— Wciąż nie ma dowodów, że działania podejmowane w celu zapewnienia optymalnego leczenia w momencie wypisu ze szpitala poprawiają długoterminową kontynuację działań prowadzonych w ramach prewencji wtórnej i powodują większą redukcję częstości występowania incydentów sercowych.

— Konieczne mogą być również interwencje „przypominające”, podejmowane po upływie odpowiedniego czasu.

## **5.6. PROGRAMY NA BAZIE SZPITALNEJ: WYSPECJALIZOWANE OŚRODKI PREWENCJI**

Po wystąpieniu incydentu sercowo-naczyniowego długotrwałe przyjmowanie przepisanych leków ma podobne znaczenie dla zmniejszenia ryzyka ponownego incydentu niedokrwienego jak kontynuowanie wysiłków w celu poprawy stylu życia. W randomizowanych badaniach, w których stosowano usystematyzowany schemat leczenia z częstymi wizytami kontrolnymi po wystąpieniu ACS, stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów był duży, a częstość występowania incydentów mała [561].

### **5.6.1. Ośrodki rehabilitacji kardiologicznej ułatwiają poprawę stylu życia**

W warunkach zwykłego leczenia przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich dotyczących stylu życia i przyjmowania leków zaczyna zmniejszać się w ciągu 6 miesięcy od zakończenia hospitalizacji. Przestrzeganie zaleceń behawioralnych (dotyczących diety, wysiłków fizycznych i zaprzestania palenia tytoniu) po wystąpieniu ACS wiązało się ze znacznie mniejszą częstością występowania ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z nieprzestrzeganiem zaleceń [250]. Rehabilitacja kardiologiczna prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach po incydencie sercowym lub interwencji ułatwia długoterminowe stosowanie optymalnej terapii poprzez edukację pacjenta i wielokrotne podkreślanie znaczenia, jakie ma kontynuacja przyjmowania przepisanych leków i utrzymywanie zaleconych zmian stylu życia.

### **5.6.2. Rehabilitacja kardiologiczna jest efektywna kosztowo**

Rehabilitację kardiologiczną po wystąpieniu ACS uważa się za interwencję efektywną kosztowo: poprawia ona rokowanie, zmniejszając częstość ponownych hospitalizacji i wydatki na opiekę zdrowotną, a także wydłużając życie [562]. Rehabilitacja kardiologiczna po wystąpieniu incydentu

Zalecenia dotyczące wyspecjalizowanych ośrodków prewencji

Zalecenia	Klasa <sup>a</sup>	Poziom <sup>b</sup>	GRADE <sup>c</sup>	Piśmienictwo
Wszyscy pacjenci wymagający hospitalizacji lub interwencji inwazyjnej po wystąpieniu ostrego incydentu niedokrwienego powinni uczestniczyć w programie rehabilitacji kardiologicznej w celu poprawy rokowania poprzez zmiany stylu życia i zwiększenia stopnia przyjmowania przepisanych leków	Ila	B	Silne	[205, 250]

<sup>a</sup>Klasa zaleceń

<sup>b</sup>Poziom wiarygodności danych

<sup>c</sup>Siła zaleceń w klasyfikacji GRADE

sercowego ma rangę zalecenia klasy I w wytycznych ESC, AHA i ACC [139, 205, 563, 564].

Mimo że zasadnicze elementy składowe oraz cele rehabilitacji kardiologicznej zostały wystandaryzowane i udokumentowane w stanowisku ekspertów [205], struktura i rodzaj ośrodków rehabilitacji kardiologicznej są różne w różnych krajach. Ważną rolę odgrywają tradycje systemu opieki zdrowotnej i kwestie dotyczące kosztów. W niektórych krajach europejskich istnieją ośrodki stacjonarnej rehabilitacji kardiologicznej, do których pacjent przynosi się ze swojego miejsca zamieszkania, aby przez 2–3 tygodnie w wyidealizowanych warunkach zaznajamiać się z niezbędnymi informacjami na temat leków i odbyć szkolenia dotyczące zdrowego stylu życia. Po opuszczeniu takiego ośrodka rehabilitacja jest zwykle kontynuowana w formie ambulatoryjnych sesji szkoleniowych w środowisku domowym. W innych krajach preferuje się ambulatoryjne ośrodki rehabilitacyjne, w których w ciągu kilkumiesięcznego okresu pacjent uczestniczy 1 lub 2 razy w tygodniu w sesjach rehabilitacji i próbuje wprowadzić zalecane zmiany stylu życia w swoim zwykłym środowisku, w tym również po powrocie do pracy zawodowej.

Przeprowadzono 3-letnią, wieloośrodkową RCT w celu oceny długoterminowej, wzmacniającej, wieloczynnikowej interwencji edukacyjnej i behawioralnej koordynowanej przez kardiologa w porównaniu ze zwykłą opieką po standardowym programie rehabilitacji kardiologicznej (stacjonarnej lub ambulatoryjnej), którą prowadzono w ośrodku rehabilitacji kardiologicznej po wystąpieniu MI. Oceniana interwencja okazała się skuteczna pod względem redukcji czynników ryzyka i zwiększenia częstości przyjmowania przepisanych leków, powodując też istotną poprawę w zakresie nawyków związanych ze stylem życia (tj. wysiłku fizycznego, diety, stresu psychospołecznego i masy ciała). Intensywna interwencja spowodowała również zmniejszenie częstości występowania klinicznych punktów końcowych: zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, nieprowadzących do zgonu MI i nieprowadzących do zgonu udarów mózgu o 33% ( $p = 0,02$ ), zgonów z przyczyn sercowych i nieprowadzących do zgonu MI o 36% ( $p = 0,02$ ), wszystkich udarów mózgu o 32%, a umieralności ogólnej o 21% ( $p = NS$ ) [565].

### 5.6.3. Wyzwania w rehabilitacji kardiologicznej: płęć żeńska i choroby współistniejące

Do oczekiwanych wyników wszystkich interwencji podejmowanych w ramach rehabilitacji kardiologicznej należą: poprawa stabilności stanu klinicznego i kontroli objawów, zmniejszenie łącznego ryzyka sercowo-naczyniowego, większa częstość przyjmowania przepisanych leków oraz lepszy profil zachowań zdrowotnych, a wszystkie te efekty prowadzą do poprawy jakości życia i rokowania. W celu utrzymania przestrzegania przez pacjentów zaleceń terapeutycznych dotyczących przyjmowania leków i stylu życia niezbędne są

jednak odpowiednie długoterminowe działania podejmowane po zakończeniu wczesnej fazy rehabilitacji.

Szczególne wyzwania w programach rehabilitacji dotyczą pacjentów w starszym wieku i kobiet [205, 566], a także osób z określonymi chorobami i stanami współistniejącymi, takimi jak przemijające niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego lub udar mózgu, przewlekła obturacyjna choroba płuc i przewlekła niewydolność nerek. Nowym wyzwaniem w całej Europie jest też to, w jaki sposób zaspokoić potrzeby mniejszości etnicznych, które mają czasami odmienne wartości kulturowe, a niekiedy brakuje im biegłości w posługiwaniu się językiem używanym w ich kraju zamieszkania [205]. Powodzenie działań z zakresu rehabilitacji i prewencji wtórnej zależy od wysokiego poziomu indywidualnej opieki i wsparcia, a także dokładnej oceny klinicznej wykraczającej poza samą czynność serca i naczyń, w tym oceny psychospołecznej oraz oceny chorób i stanów współistniejących.

### 5.6.4. Powtarzane sesje poprawiają przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów

Na podstawie wyników dużego badania obserwacyjnego przypuszcza się, że liczba sesji rehabilitacji, w których uczestniczy pacjent (tj. czas trwania i intensywność interwencji oraz motywacja uczestnika), koreluje z poprawą rokowania [67]. Za słusznością tego wniosku przemawiają również rezultaty badania *Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction (GOSPEL)*, w którym długoterminowa interwencja była bardziej skuteczna niż interwencja prowadzona przez krótki czas [565].

Kwestia, czy rehabilitacja odbywa się w warunkach ambulatoryjnych, czy w formie stacjonarnej, ma prawdopodobnie mniejsze znaczenie, natomiast czas trwania programu i poziom edukacyjny oraz motywacja pacjentów mają istotny wpływ na długoterminowe wyniki terapii [205].

Częstość uczestniczenia w programach rehabilitacji po wystąpieniu incydentu sercowego jest o wiele mniejsza od pożądanej: w Europie takim programem objętych jest tylko ok. 30% pacjentów, którzy się do niego kwalifikują, a między poszczególnymi krajami obserwuje się pod tym względem znaczne różnice [5]. Mimo że rehabilitacja kardiologiczna jest efektywna kosztowo z perspektywy społeczeństwa, poprawa tej małej częstości uczestnictwa w programach rehabilitacji w całej Europie będzie w przyszłości poważnym wyzwaniem.

### Najważniejsze nowe informacje

- Rehabilitacja kardiologiczna jest efektywną kosztowo metodą zmniejszania ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

### Luki w dowodach

- Optymalny czas trwania programu rehabilitacji kardiologicznej pozostaje nieznanym.

## 5.7. PROGRAMY ORGANIZACJI POZARZĄDOWYCH

### Główne przesłanie

— Organizacje pozarządowe są ważnymi partnerami personelu opieki zdrowotnej w propagowaniu kardiologii prewencyjnej.

Europejska Sieć Serca (EHN) jest koalicją fundacji kardiologicznych i podobnych organizacji pozarządowych z całej Europy, mającą siedzibę w Brukseli i zrzeszającą organizacje członkowskie z 26 krajów. Odgrywa ona główną rolę w prewencji — zwłaszcza chorób serca i udarów mózgu — poprzez orędownictwo, tworzenie sieci, edukację oraz wspieranie pacjentów, aby choroby te przestały być główną przyczyną przedwczesnych zgonów i inwalidztwa w całej Europie [568].

Aby osiągnąć ten cel, EHN stara się działać na rzecz stylu życia zdrowego dla serca poprzez wpływ na europejskich decydentów politycznych, tworzy i rozwija więzi między organizacjami zajmującymi się propagowaniem zdrowia serca i prewencją CVD, zbiera i upowszechnia informacje istotne dla propagowania zdrowia serca, a także dąży do zwiększenia liczby organizacji członkowskich.

Europejska Sieć Serca działa za pośrednictwem grup ekspertów, które zajmują się następującymi zagadnieniami: żywieniem dla zdrowego serca, polityką dotyczącą stosowania tytoniu i odradzaniem palenia, higieną pracy oraz czynnikami psychospołecznymi i aktywnością fizyczną jako naturalnym elementem życia codziennego.

Organizacja ta ułatwia tworzenie sieci powiązań między swoimi grupami członkowskimi, które działają aktywnie na rzecz wsparcia pacjentów z chorobami serca lub po udarze mózgu. Do tej kategorii należy w przybliżeniu połowa organizacji członkowskich. Stowarzyszenia pacjentów z chorobami serca i naczyń stwarzają swoim członkom możliwość uzyskania wsparcia innych pacjentów, przygotowują informacje w postaci ulotek i materiałów dostępnych w internecie, a także propagują rehabilitację kardiologiczną.

## 5.8. DZIAŁANIA PODEJMOWANE W EUROPIE NA POZIOMIE POLITYCZNYM

### Główne przesłanie

— Europejska Karta Zdrowia Serca wyznacza początek nowej epoki zaangażowania politycznego w kardiologię prewencyjną.

W 2002 r. zarząd ESC zaznaczył swoje przyszłe zaangażowanie w politykę zdrowotną, ogłaszając plan zmniejszenia o 40% umieralności z powodu CVD w krajach członkowskich. Nie ulegało wątpliwości, że aby środowisko medyczne mogło wpływać na decyzje polityczne podejmowane w Unii Europejskiej i jej państwach członkowskich, konieczne będzie stworzenie silnych sojuszy z innymi pozarządowymi organizacjami zdrowotnymi, przede wszystkim EHN, ale również z miejscowymi władzami systemów opieki zdrowotnej i samą Unią Europejską. Działania rozpoczęto od opracowania dokładnych i alarmujących zestawień statystycznych, które wskazały

na ogromne obciążenia wynikające z CVD oraz różnice występujące pod tym względem między różnymi krajami Europy, co spowodowało wezwanie do przeciwdziałania problemowi CVD ze strony krajów członkowskich Unii i Komisji Europejskiej.

Następstwem tej inicjatywy była współpraca nawiązana podczas prezydentury irlandzkiej w 2004 r. Stwierdzono, że większości przypadków CVD można zapobiegać poprzez zmiany stylu życia i odpowiednie wykorzystywanie już dostępnych leków. Ogłoszone następnie wnioski Rady Unii Europejskiej na temat CVD były pierwszą deklaracją polityczną na poziomie całej Unii Europejskiej, w której dostrzeżono potrzebę poprawy sytuacji zdrowotnej w kwestii CVD w Europie. Udana współpraca podczas prezydentury luksemburskiej, austriackiej i portugalskiej stworzyła warunki, razem z EHN, do opracowania Europejskiej Karty Zdrowia Serca (*European Heart Health Charter*). Inicjatywa ta została oficjalnie rozpoczęta w czerwcu 2007 r. w Parlamencie Europejskim i zyskała poparcie Komisji Europejskiej oraz Biura Regionalnego WHO dla Europy. Utorowała ona drogę do przyjęcia przez Parlament Europejski rezolucji w kwestii przeciwdziałania CVD (*European Parliament Resolution on Action to Tackle Cardiovascular Disease*), najsilniejszego dotychczasowego porozumienia politycznego dotyczącego potrzeby prewencji CVD w Europie [568]. W Europejskiej Karcie Serca, którą przetłumaczono na 26 języków i oficjalnie przyjęto w 30 krajach członkowskich Unii Europejskiej oraz innych państwach Europy [6], przedstawiono uniwersalne cele prewencji CVD i wyszczególniono działania, które muszą zostać podjęte w celu ich zrealizowania.

W późniejszym okresie ESC uświadomiło sobie, że z perspektywy decydentów politycznych silniejszy i bardziej wpływowy byłby głos odnoszący się również do innych chorób. Aby takie wspólne działania zakończyły się sukcesem, konieczne stało się przezwyciężenie wyzwania politycznego, jakim było zbliżenie stanowisk przedstawicieli różnych dziedzin nauk medycznych w celu opracowania wspólnego przesłania z korzyścią w zakresie wszystkich chorób reprezentowanych w tej grupie. W czerwcu 2009 r. ESC zaprosiła organizacje medyczne zajmujące się cukrzycą, chorobami układu oddechowego i nowotworami do wymiany poglądów na temat wspólnych wyznaczników zdrowia, określenia dziedzin, w których są dostępne wystarczające dowody naukowe, aby można było sformułować wytyczne, a także przedyskutowania przyszłej współpracy. Zidentyfikowano 4 czynniki ryzyka, które mają wystarczająco wiele wspólnych aspektów, aby współdziałanie było uzasadnione: palenie tytoniu, żywienie, spożycie alkoholu i brak aktywności fizycznej. W rezultacie utworzono Europejską Koalicję Chorób Przewlekłych (*European Chronic Disease Alliance*), która obejmuje obecnie 10 europejskich organizacji typu *non-profit*, reprezentujących ponad 100 000 pracowników opieki zdrowotnej. W zakresie jej działania znajdują się wszystkie główne niezakaźne choroby przewlekłe, w tym choroby serca, udar mózgu, nadciśnienie

tętnicze, cukrzyca, choroby nerek, nowotwory, choroby układu oddechowego i choroby wątroby [172]. Koalicja ta może ułatwić kontrolę czynników ryzyka w skali całej populacji, co umożliwi duży wpływ na zdrowie publiczne i zmniejszenie wydatków na opiekę zdrowotną.

Podsumowując, autorzy wytycznych mają nadzieję, że niniejszy dokument stanie się wezwaniem do prawdziwego partnerstwa między politykami, lekarzami, innym persone-

lem medycznym, towarzystwami naukowymi, fundacjami kardiologicznymi, organizacjami ochotniczymi oraz stowarzyszeniami konsumentów, aby wspólnie działać na rzecz zarówno promocji zdrowia na poziomie całej populacji, jak i pierwotnej oraz wtórnej prewencji CVD na poziomie klinicznym, wykorzystując cały zakres dowodów naukowych dostępnych w medycynie, od eksperymentalnych prób klinicznych do obserwacji w populacjach.

Tekst „Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok” uzyskał akredytację EBAC (*European Board for Accreditation in Cardiology*) jako materiał programu kształcenia ustawicznego (podyplomowego) w medycynie (*CME, Continuing Medical Education*). EBAC działa zgodnie ze standardami jakości EACCME (*European Accreditation Council for Continuing Medical Education*), stanowiącej organ EUMS (*European Union of Medical Specialists*). Według zaleceń EBAC/EACCME wszyscy autorzy uczestniczący w tym programie ujawnili potencjalne konflikty interesów, które mogłyby wpłynąć na powyższy dokument. Komitet Organizacyjny odpowiada za to, aby wszystkie potencjalne konflikty interesów odnoszące się do programu zostały ujawnione uczestnikom przed podjęciem działań w ramach programu CME.

Pytania sprawdzające do tego artykułu, które umożliwiają uzyskanie punktów programu CME, są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* ([http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup\\_cme\\_node;ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj)) i ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>).

### Piśmiennictwo

1. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
2. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
3. Last JM ed. A Dictionary of Epidemiology. 4th Ed. Oxford University Press, New York 2001.
4. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ et al. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? *Arch Intern Med*, 2010; 170: 27–40.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*, 2009; 373: 929–940.
6. O’Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16 Suppl 2: S58–S60.
7. Woolf SH, Dickey LL. Differing perspectives on preventive care guidelines: a new look at the mammography controversy. *Am J Prev Med*, 1999; 17: 260–268.
8. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ*, 1998; 317: 858–861.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence strength of recommendations. *BMJ*, 2008; 336: 924–926.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is ‘quality of evidence’ and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336: 995–998.
11. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 2008; 336: 1106–1110.
12. World Health Organization, Regional Office for Europe. The Prevention and Control of Major Cardiovascular Diseases. Report of a Conference. 1973. Report No. Euro 8214.
13. Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart*, 2009; 95: 740–746.
14. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 Edition.
15. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 333–350.
16. Tunstall-Pedoe H (World Health Organization). MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>.
17. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 2128–2132.
18. Vander Stichele C, De Bacquer D et al. Is the decline in coronary attack rates leveling off in Flanders? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008; 15 suppl 1: S1–S31.
19. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*, 1985; 14: 32–38.
20. Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, Mustard CA. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ*, 2006; 332: 659–662.
21. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*, 1999; 319: 1403–1407.
22. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*, 2006; 84: 322–327; quiz 466–327.
23. Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens*, 2003; 16: 549–555.
24. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*, 2010; 28: 1366–1372.



25. Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23:119–127.
26. Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet*, 1997; 349: 570; author reply 572–573.
27. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation*; 2001; 104: 19–24.
28. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1772–1777.
29. Ford ES, Ajani UA, Croft JB et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*, 2007; 356: 2388–2398.
30. Capewell S, O’Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet*, 2011; 378: 752–753.
31. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J*, 2009; 30: 1027–1029.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of Cardiovascular Disease: Costing Report. 2010. Nice Public Health Guidance 25. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13024/49325/49325.pdf>.
33. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 121–137.
34. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 530–540.
35. Wood DA, Kotseva K, Connolly S et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 1999–2012.
36. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*, 2007; 115: 1481–1501.
37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14 Suppl 2: S1–113.
38. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*, 1994; 15: 1300–1331.
39. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Heart Survey Programme. *Eur Heart J*, 2001; 22: 554–572.
40. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancica G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*, 1998; 140: 199–270.
41. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*, 1991; 121: 293–298.
42. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
43. Marmot M. Sustainable development and the social gradient in coronary heart disease. *Eur Heart J*, 2001; 22: 740–750.
44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2003; 10: S1–S10.
45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003; 24: 987–1003.
46. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA*, 2004; 292: 1462–1468.
47. Vartiainen E, Jousilahti P, Alftan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol*, 2000; 29: 49–56.
48. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 304–314.
49. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*, 2009; 206: 611–616.
50. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16: 304–314.
51. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*, 2009; 206: 611–616.
52. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009; 302: 1993–2000.
53. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem*, 2008; 54: 11–13.
54. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*, 2002; 2: 325–333.
55. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, 2007; 115: 450–458.
56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J*, 2010; 159: 612–619 e613.
57. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate ischaemic heart disease sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J*, 1993; 70: 49–55.
58. Jouven X, Empana JP, Escolano S et al. Relation of heart rate at rest and long-term (20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 279–283.
59. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011;306:2579–2587.

60. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 817–821.
61. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2005; 26: 967–974.
62. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999; 318: 1730–1737.
63. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2001; 134: 550–560.
64. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 807–816.
65. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875–885.
66. Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell C. C-reactive protein reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008; 1: 92–97.
67. Ehrental DB, Jurkovitz C, Hoffman M, Kroelinger C, Weintraub W. A population study of the contribution of medical comorbidity to the risk of prematurity in blacks. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 197: 409 e401–406.
68. Li S, Chen SC, Shlipak M et al. Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men. *Kidney Int*, 2008; 73: 637–642.
69. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/ghodata/>.
70. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011; 217 Suppl 1: 1–44.
71. Botkin JR. Informed consent for genetic research. *Curr Protoc Hum Genet* 2010; Chapter 1: Unit 1 16.
72. Paynter NP, Chasman DI, Pare G et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA*, 2010; 303: 631–637.
73. Williams RR, Hunt SC, Heiss G et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol*, 2001; 87: 129–135.
74. Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI et al. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med*, 2010; 12: 228–235.
75. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One*, 2010; 5: e9220.
76. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*, 1999; 99: 1165–1172.
77. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009; 16 Suppl 2: S43–S47.
78. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*, 2003; 326: 1419.
79. Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary age as a risk factor in the modified Framingham risk score. *BMC Med Imaging*, 2004; 4: 1.
80. Weintraub WS, Diamond GA. Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1394–1396.
81. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Sex matters: secular, geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ*, 2001; 323: 541–545.
82. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 123: 1243–1262.
83. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE et al. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010; 3: 128–134.
84. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS et al. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009; 302: 2095–2103.
85. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 600–608.
86. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2611–2620.
87. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*, 2007; 93: 172–176.
88. Stringhini S, Sabia S, Shipley M et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA*, 2010; 303: 1159–1166.
89. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation*, 2005; 111: 3063–3070.
90. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation*, 2006; 114: 2619–2626.
91. Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA*, 2007; 297: 1063–1072.
92. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 1514–1518.
93. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med*, 2005; 67: 869–878.
94. Eller NH, Netterstrom B, Gynzelberg F et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev*, 2009; 17: 83–97.
95. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, Kivimaki M, Marmot MG. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health*, 2007; 61: 513–518.
96. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med*, 2007; 69: 509–513.
97. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA*, 2000; 284: 3008–3014.
98. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*, 2002; 23: 51–61.

99. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*, 2003; 65: 201–210.
100. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2763–2774.
101. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2004; 66: 802–813.
102. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2004; 66: 814–822.
103. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G et al. Social support, depression, mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101: 1919–1924.
104. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1072–1080.
105. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S et al. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64: 1153–1160.
106. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med*, 2009; 71: 798–804.
107. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2008; 65: 62–71.
108. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 2021–2027.
109. Szekeley A, Balog P, Benko E et al. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery — a 4-year follow-up study. *Psychosom Med*, 2007; 69: 625–631.
110. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med*, 2010; 72: 9–15.
111. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 38–46.
112. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2010; 72: 563–569.
113. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 936–946.
114. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2010; 105: 1555–1560.
115. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010; 3: 546–557.
116. Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health*, 1999; 89: 315–321.
117. Chandola T, Britton A, Brunner E et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J*, 2008; 29: 640–648.
118. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 637–651.
119. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 2008; 300: 2379–2388.
120. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J*, 2002; 23: 13–25.
121. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*, 2000; 108: 2–8.
122. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V et al. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ*, 2001; 323: 666–669.
123. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease — recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004; 11: 75–79.
124. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*, 2008; 300: 2161–2171.
125. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1169–1177.
126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375: 132–140.
127. Kaptoge S, White IR, Thompson SG et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol*, 2007; 166: 867–879.
128. Clarke R, Halsey J, Lewington S et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1622–1631.
129. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc*, 2007; 82: 159–165.
130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1999; 340: 14–22.
131. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*, 1997; 146: 483–494.
132. Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol*, 2000; 35: 699–706.
133. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1608–1621.
134. McDermott MM, Greenland P, Liu K et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med*, 2002; 136: 873–883.



135. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA*, 1993; 270:465–469.
136. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 2007; 116: 85–97.
137. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijf JD et al. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart*, 2009; 95: 1607–1611.
138. Mollmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: or is there really no gender difference in acute coronary syndromes? *Eur Heart J*, 2011; 32: 3070–3072.
139. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*, 2003; 107: 149–158.
140. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*, 2009; 301: 2024–2035.
141. Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography — an acceptable alternative? *N Engl J Med*, 2001; 345: 1909–1910.
142. van Geuns RJ, Oudkerk M, Rensing BJ et al. Comparison of coronary imaging between magnetic resonance imaging and electron beam computed tomography. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 58–63.
143. Miao C, Chen S, Macedo R et al. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1708–1715.
144. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S et al. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999; 19: 2756–2761.
145. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation*, 2002; 106: 296–299.
146. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation*, 2000; 101: E16–E22.
147. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol*, 2002; 89: 757–760.
148. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*, 2002; 105: 297–303.
149. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M et al. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;155:499–508.
150. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*, 2002; 347: 5–12.
151. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2002; 106: 1189–1191.
152. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol*, 2002; 82: 297–298; author reply 299.
153. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *RadioLOGY*, 1998; 208: 807–814.
154. Haberl R, Becker A, Leber A et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 451–457.
155. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart*, 2009; 95: 1056–1060.
156. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 1253–1260.
157. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 1506–1511. Joint ESC Guidelines Page 67 of 77.
158. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009; 2: 404–411.
159. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J*, 2002; 23: 1596–1603.
160. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1986–1993, 1993a, 1993b.
161. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease — is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*, 2011; 218: 263–271.
162. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2010; 121: 505–511.
163. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 303: 841–848.
164. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J*, 2004; 45: 333–337.
165. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*, 2010; 121: 357–365.
166. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 685–696.
167. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*, 2010; 122: 352–360.



168. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 1310–1314.
169. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1797–1803.
170. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1685–1695.
171. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1322–1332.
172. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2909–2945.
173. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med*, 2007; 167: 1122–1129.
174. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181–2192.
175. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1230–1235.
176. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*, 2003; 290: 1906–1914.
177. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164: 1910–1913.
178. Milleron O, Pilliere R, Foucher A et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*, 2004; 25: 728–734.
179. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994; 151: 54–61.
180. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 1995; 22: 699–709.
181. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1802–1813.
182. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*, 2000; 30: 328–338.
183. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2613–2614.
184. Araujo AB, Hall SA, Ganz P et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 350–356.
185. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006; 296: 1735–1741.
186. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1000–1006.
187. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 295–307.
188. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 262–267.
189. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1837–1843.
190. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 2007; 356: 911–920.
191. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekblom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ*, 2003; 326: 256–257.
192. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 5119–5125.
193. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med*, 1999; 1: 108–110.
194. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 587–598.
195. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol*, 1999; 18: 506–519.
196. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*, 2005; 55: 305–312.
197. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 659–672.
198. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2008; 117: 3109–3117.
199. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2972–2984.
200. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002902.
201. Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ*, 2010; 340: c1900.
202. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 122: 406–441.
203. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd Ed. Washington, DC: US Department of Health & Human Services; 1996.
204. Balady GJ, Williams MA, Ades PA et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*, 2007; 115: 2675–2682.
205. Piepoli MF, Corra U, Benzer W et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010; 17: 1–17.

206. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med*, 2002; 9: 228–242.
207. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 1994; 309: 901–911.
208. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C et al. Age and the exposure–response relationships between cigarette smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implications for Prevention and Control. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1997. 383–413.
209. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease — a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*, 1999; 340: 920–926.
210. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smokefree laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation*, 2009; 120: 1373–1379.
211. Center for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease. A Report of the Surgeon General. 2010. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobacco-smoke/index.html>.
212. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 4: CD000165.
213. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 1: CD000146.
214. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ*, 2004; 328: 217–219.
215. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*, 1998; 316: 1043–1047.
216. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med*, 2005; 40: 756–764.
217. Giskes K, Kunst AE, Benach J et al. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Community Health*, 2005; 59: 395–401.
218. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med*, 2006; 3: 279–291.
219. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, 2006; 79: 480–488.
220. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health*, 2002; 56: 702–706.
221. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation TobReg. Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. 2005.
222. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol*, 2010; 39: 834–857.
223. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ*, 2009; 339: b3060.
224. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ*, 1997; 315: 973–980.
225. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J*, 2006; 27: 386–392.
226. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect*, 1999; 107 Suppl 6: 859–863.
227. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1731–1737.
228. Armani C, Landini L Jr, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des*, 2009; 15: 1038–1053.
229. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*, 2007; 5: 276–292.
230. Adams MR, Robinson J, McCredie R et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 32: 123–127.
231. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 1993; 88: 2149–2155.
232. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis*, 2001; 156: 109–117.
233. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*, 1998; 14: 1129–1139.
234. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*, 2002; 89: 1117–1119.
235. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 22: 1159–1167.
236. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C et al. Endothelial dysfunction impaired endogenous fibrinolysis cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis myocardial infarction. *Circulation*, 1999; 99: 1411–1415.
237. Newby DE, McLeod AL, Uren NG et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation*, 2001; 103: 1936–1941.
238. Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth NA. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol*, 1997; 97: 208–213.
239. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation*, 1996; 93: 1488–1492.
240. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995; 206: 621–628.
241. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis*, 2004; 172: 259–265.
242. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest*, 2005; 35: 186–193.
243. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*, 1998; 275: H1040–H1045.
244. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 589–594.

245. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006; 47: 348–358.
246. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med*, 1996; 335: 1792–1798.
247. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 2003; 45: 429–441.
248. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Control: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 11. IARC, Lyon 2007.
249. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 1: CD003041.
250. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*, 2010; 121: 750–758.
251. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*, 2005; 142: 233–239.
252. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*, 2007; 131: 446–452.
253. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Public Health Guidance 10. Smoking Cessation Services in Primary Care, Pharmacies, Local Authorities and Workplaces, Particularly for Manual Working Groups, Pregnant Women and Hard to Reach Communities. 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>.
254. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 2: CD000165.
255. Rigotti NA, Munafò MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 1950–1960.
256. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 1991; 86: 1119–1127.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2005; 149: 565–572.
258. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 1: CD000031.
259. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 3: CD006103.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*, 2010; 121: 221–229.
261. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 12: CD006103.
262. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2011; 183: 1359–1366.
263. Hawkes N. Varenicline raises risk of heart problems, analysis indicates. *BMJ*, 2011; 343: d4428.
264. West R, Zatonski W, Cedzynska M et al. Placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1193–1200.
265. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 3: CD000058.
266. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 2: CD001007.
267. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005; 2: CD001292.
268. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 1: CD001188.
269. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 1: CD000009.
270. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr*, 2011; 93: 684–688.
271. He K, Song Y, Daviglius ML et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 2004; 109: 2705–2711.
272. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1601–1613.
273. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*, 2006; 136: 2588–2593.
274. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*, 2006; 367: 320–326.
275. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*, 2004; 38: 613–619.
276. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 2010; 92: 1189–1196.
277. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011.
278. Keys A. Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels. *Lancet*, 1965; 1: 318–319.
279. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2010; 91: 535–546.
280. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr*, 2010; 91: 497–499.
281. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*, 1992; 12: 911–919.
282. He K, Song Y, Daviglius ML et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*, 2004; 35: 1538–1542.
283. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*, 2009; 63 Suppl 2: S22–S33.
284. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*, 2002; 16: 761–770.
285. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH–Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 2001; 344: 3–10.
286. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2010; 362: 590–599.



287. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: beneficial effects of potassium. *BMJ*, 2001; 323: 497–501.
288. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2003; 361: 2017–2023.
289. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 1203–1212.
290. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 4: CD006612.
291. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*, 2010; 303: 2486–2494.
292. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 2010; 341: c6273.
293. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010; 9: 855–865.
294. Abuannadi M, O'Keefe J. Give me sunshine: vitamin D cardiovascular health. *Prim Care Cardiovasc J*, 2011; 4: 59–62.
295. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr*, 2008; 138: 439–442.
296. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington DC: National Academies Press; 2002.
297. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1117–1124.
298. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*, 2006; 296: 1885–1899.
299. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1683–1693.
300. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*, 2010; 121: 1356–1364.
301. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*, 2009; 89: 1037–1042.
302. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ*, 2000; 320: 861–864.
303. Schonfeld G. Plant sterols in atherosclerosis prevention. *Am J Clin Nutr*, 2010; 92: 3–4.
304. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year followup of the seven countries study. *JAMA*, 1995; 274: 131–136.
305. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med*, 2007; 45: 169–176.
306. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008; 15: 239–246.
307. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*, 2009; 30: 213–224.
308. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14: 72–78.
309. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*, 2004; 116: 682–692.
310. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*, 2004; 328: 189.
311. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.
312. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc*, 2004; 36: 1923–1929.
313. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*, 2010; 42: 879–885.
314. US Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2008. <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.
315. Margetts BM, Rogers E, Widhal K, Remaut de Winter AM, Zunft HJ. Relationship between attitudes to health, body weight and physical activity and level of physical activity in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr*, 1999; 2: 97–103.
316. Afonso C, Graca P, Kearney JM, Gibney MJ, de Almeida MD. Physical activity in European seniors: attitudes, beliefs and levels. *J Nutr Health Aging*, 2001; 5: 226–229.
317. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc*, 2005; 64: 359–362.
318. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev*, 2010; 11: 389–398.
319. Vanhees L, McGee HM, Dugmore LD, Schepers D, van Daele P. A representative study of cardiac rehabilitation activities in European Union Member States: the Carinex survey. *J Cardiopulm Rehabil*, 2002; 22: 264–272.
320. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011.
321. Durstine JL, Painter P, Franklin BA, Morgan D, Pitetti KH, Roberts SO. Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Med*, 2000; 30: 207–219.
322. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2001; 104: 1694–1740.
323. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci*, 2008; 13: 424–432.
324. Di Francescomarino S, Sciarilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*, 2009; 39: 797–812.
325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost*, 2009; 35: 269–276.
326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009; 297: H1171–H1193.



327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med*, 2009; 39: 923–935.
328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 2001; 33: 754–761.
329. Tipton CM. *ACSM's Advanced Exercise Physiology*. MD: Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2006.
330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk–protection paradox. *J Cardiopulm Rehabil*, 2005; 25: 189–195; quiz 196–187.
331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 2007; 115: 2358–2368.
332. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E et al. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011; 18: 446–458.
333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 7: CD001800.
334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation*, 2002; 106: 666–671.
335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 2139–2143.
336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation*, 2004; 109: 1371–1378.
337. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*, 2009; 301: 1439–1450.
338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. *Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
339. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8th Ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.
340. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest*, 1998; 114: 902–906.
341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology*, 2005; 103: 113–117.
342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 3: CD003331.
343. Whalley B, Rees K, Davies P et al. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; 8: CD002902.
344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ et al. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med*, 2004; 66: 475–483.
345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62: 792–798.
346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med*, 2004; 66: 466–474.
347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation*, 2003; 108: 32–36.
348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2009; 2: 25–32.
349. Cossette S, Frasere-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med*, 2001; 63: 257–266.
350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Genderspecific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14: 163–171.
351. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA*, 2003; 289: 3106–3116.
352. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*, 2007; 297: 367–379.
353. Freedland KE, Skala JA, Carney RM et al. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2009; 66: 387–396.
354. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*, 2002; 288: 701–709.
355. van Melle JP, de Jonge P, Honig A et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*, 2007; 190: 460–466.
356. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lanctot KL. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry*, 2010; 55: 91–99.
357. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Effects of a home-based intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res*, 2007; 62: 411–418.
358. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*, 2011; 171: 134–140.
359. Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-reduction intervention on male coronary heart disease patients. *Health Psychol*, 1999; 18: 416–420.
360. Bishop GD, Kaur D, Tan VL, Chua YL, Liew SM, Mak KH. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*, 2005; 150: 602–609.
361. Claesson M, Birgander LS, Lindahl B et al. Women's hearts — stress management for women with ischemic heart disease: explanatory analyses of a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil*, 2005; 25: 93–102.

362. Theorell T, Emdad R, Arnetz B, Weingarten AM. Employee effects of an educational program for managers at an insurance company. *Psychosom Med*, 2001; 63: 724–733.
363. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009; 373: 1083–1096.
364. Berrington de Gonzalez A, Hartge P et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*, 2010; 363: 2211–2219.
365. Zheng W, McLerran DF, Rolland B et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*, 2011; 364: 719–729.
366. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*, 2006; 368: 666–678.
367. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*, 2008; 16: 442–450.
368. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2010; 31: 222–226.
369. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1925–1932.
370. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2006; 113: 898–918.
371. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2252–2260.
372. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2105–2120.
373. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*, 2005; 366: 1197–1209.
374. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894. 1998.
375. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)*, 2006; 30: 1775–1781.
376. Freiberg MS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Lanier K, Wilson PW, Vasan RS. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity (Silver Spring)*, 2008; 16: 463–469.
377. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 2005; 366: 1640–1649.
378. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev*, 2007; 29: 115–128.
379. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y et al. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr*, 2010; 91: 547–556.
380. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr*, 2007; 86: 1339–1346.
381. Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med*, 2008; 47: 389–393.
382. Nadas J, Putz Z, Kolev G, Nagy S, Jermendy G. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit*, 2008; 14: CR15–CR18.
383. Nordhamn K, Sodergren E, Olsson E, Karlstrom B, Vessby B, Berglund L. Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24: 652–657.
384. Kramer MS, Martin RM, Sterne JA, Shapiro S, Dahhou M, Platt RW. The double jeopardy of clustered measurement and cluster randomisation. *BMJ*, 2009; 339: b2900.
385. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution — a simple classification based on two circumference measurements. *Int J Obes*, 1982; 6: 143–152.
386. Lohman TG, Roche AF, Martorell R eds. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books, Champaign, IL 1998.
387. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 2009; 120: 86–95.
388. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag*, 2007; 3: 817–821.
389. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 123: 1683–1701.
390. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 2003; 42: 878–884.
391. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*, 2011; 58: 950–958.
392. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens*, 2005; 18: 276–286.
393. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*, 2011; 378: 380–382.
394. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009; 338: b1665.
395. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B et al. Role of blood pressure other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*, 2005; 366: 907–913.
396. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 369: 201–207.
397. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829–840.
398. Turnbull F, Neal B, Algert C et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1410–1419.
399. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002; 106: 672–678.

400. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*, 2010; 31: 883–891.
401. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1751–1762.
402. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*, 2009; 27: 923–934.
403. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*, 2005; 23: 2157–2172.
404. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*, 2004; 363: 2049–2051.
405. Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT et al. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens*, 2007; 25: 1499–1505.
406. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2002; 20: 2301–2307.
407. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*, 2001; 12: 218–225.
408. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 956–965.
409. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990; 335: 765–774.
410. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*, 2003; 108: 711–716.
411. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 1996; 347: 1141–1145.
412. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002; 360: 1903–1913.
413. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2001; 103: 1245–1249.
414. Benetos A, Zureik M, Morcet J et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 673–680.
415. O'Brien E, Asmar R, Beilin L et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*, 2003; 21: 821–848.
416. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 2006; 47: 846–853.
417. Verberk W, Kroon AA, de Leeuw PW. Masked hypertension and white-coat hypertension prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2127; author reply 2127–2128.
418. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med*, 2008; 121: 870–875.
419. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*, 2004; 292: 2343–2349.
420. Taylor HA, Penman AD, Han H et al. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*, 2007; 99: 1413–1420.
421. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*, 2004; 18: 346–349.
422. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 529–535.
423. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*, 2006; 113: 664–670.
424. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2003; 108: 2154–2169.
425. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*, 1992; 10: 495–499.
426. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1565–1576.
427. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*, 2005; 111: 1012–1018.
428. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*, 2009; 122: 290–300.
429. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895–906.
430. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2417–2428.
431. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1547–1559.
432. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
433. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008; 358: 1887–1898.
434. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998; 352: 837–853.
435. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560–2572.



436. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 2005–2016.
437. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 123: 933–944.
438. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 129–139.
439. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998; 352: 854–865.
440. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998; 351: 1755–1762.
441. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ*, 1998; 317: 703–713.
442. Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 2006; 29: 1220–1226.
443. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009; 339: b4531.
444. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1577–1589.
445. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2643–2653.
446. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545–2559.
447. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*, 2009; 373: 1765–1772.
448. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1279–1289.
449. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 2288–2298.
450. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 2009; 151: 394–403.
451. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1575–1585.
452. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 2008; 371: 117–125.
453. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy — I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ*, 1994; 308: 81–106.
454. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71–86.
455. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 383–393.
456. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 580–591.
457. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D et al. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med*, 1992; 152: 1490–1500.
458. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration, mortality. *The Whitehall Study. JAMA*, 1992; 267: 70–76.
459. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010; 376: 1670–1681.
460. Bruggs JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009; 338: b2376.
461. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1769–1781.
462. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 294: 2437–2445.
463. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1425–1435.
464. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*, 2008; 29:2625–2633.
465. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1967; 36: 77–82.
466. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285: 1711–1718.
467. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1405–1410.
468. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004; 292: 1307–1316.
469. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*, 2009; 8: 453–463.
470. Byington RP, Davis BR, Plehn JF et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*, 2001; 103: 387–392.
471. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 2008; 300: 197–208.
472. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 4: CD000123.



473. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 2: CD005019.
474. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17: 2006–2016.
475. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*, 2006; 259: 481–492.
476. McQueen MJ, Hawken S, Wang X et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*, 2008; 372: 224–233.
477. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 2007; 298: 299–308.
478. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1345–1361.
479. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2008; 102: p1K–34K.
480. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2844–2853.
481. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937–952.
482. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; 18: 499–502.
483. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 316–322.
484. Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009; 19: 451–454.
485. Preis SR, Hwang SJ, Coady S et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*, 2009; 119: 1728–1735.
486. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2851–2906.
487. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*, 2009; 361: 980–989.
488. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 1107–1109.
489. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*, 1997; 278: 313–321.
490. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation*, 2001; 104: 2892–2897.
491. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*, 2001; 285: 2729–2735.
492. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 1246–1261.
493. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1395–1407.
494. Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant*, 2009; 23: 249–255.
495. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006; 295: 1556–1565.
496. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijec Vjesn*, 2005; 127: 65–68.
497. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1535–1545.
498. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 144–152.
499. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*, 2008; 5: 319–335.
500. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010; 24: 19–28.
501. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2001–2015.
502. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009; 120: 2577–2585.
503. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1045–1057.
504. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1607–1621.
505. Investigators TCT. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 494–502.
506. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71–86.
507. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849–1860.
508. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1238–1251.

509. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996; 348: 1329–1339.
510. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004; 364: 331–337.
511. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 3: CD001820.
512. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1444–1451.
513. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; 2: CD000248.
514. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1706–1717.
515. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*, 2000; 31: 1240–1249.
516. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133: p546S–592S.
517. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
518. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, 2009; 119: 3028–3035.
519. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005; 353: 487–497.
520. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 540–550.
521. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation*, 2009; 119: 390–397.
522. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 2508–2513.
523. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 1855–1862.
524. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*, 2006; 333: 15.
525. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 593–599.
526. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, registerability of the polypill. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1651–1656.
527. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*, 2009; 373: 1341–1351.
528. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 124: 967–990.
529. Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med*, 2010; 362: 2150–2153.
530. Berra K, Miller NH, Fair JM. Cardiovascular disease prevention and disease management: a critical role for nursing. *J Cardiopulm Rehabil*, 2006; 26: 197–206.
531. Berra K, Fletcher BJ, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs*, 2011; 26: S1–S2.
532. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract*, 2010; 60: 40–46.
533. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans HG, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care. *Heart*, 1998; 80: 447–452.
534. Koelewijn-van Loon MS, van der Weijden T, Ronda G et al. Improving lifestyle and risk perception through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management: a cluster-randomized controlled trial in primary care. *Prev Med*, 2010; 50: 35–44.
535. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*, 1994; 89: 975–990.
536. Mancia G, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertens Suppl*, 2009; 27: S19–S23.
537. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2010; 31: 967–975.
538. Zhao L, Kolm P, Borger MA et al. Comparison of recovery after mitral valve repair and replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133: 1257–1263.
539. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Am Heart J*, 2008; 156: 112–119.
540. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention in Europe: a comparison of EUROPASPIRE I, II, and III surveys. Paper presented at: The 29th Annual Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Austria. 1–5 September, 2007.
541. Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006; 13: 839–845.
542. Persson M, Carlberg B, Tavelin B, Lindholm LH. Doctors' estimation of cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J Hypertens*, 2004; 22: 65–71.
543. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*, 1999; 17: 151–183.
544. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular prediction rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract*, 2007; 8: 1.
545. van Steenkiste B, van der Weijden T, Stoffers HE, Grol R. Barriers to implementing cardiovascular risk tables in routine general practice. *Scand J Prim Health Care*, 2004; 22: 32–37.
546. van Steenkiste B, van der Weijden T, Timmermans D, Vaes J, Stoffers J, Grol R. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: barriers for primary prevention. *Patient Educ Couns*, 2004; 55: 301–307.

547. Marshall T. Estimating the value of information in strategies for identifying patients at high risk of cardiovascular disease. *Inform Prim Care*, 2006; 14: 85–92.
548. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2673–2680.
549. Hedback B, Perk J. 5-year results of a comprehensive rehabilitation programme after myocardial infarction. *Eur Heart J*, 1987; 8: 234–242.
550. Sinclair G, Kerr A. The Bold Promise Project: a system change in primary care to support cardiovascular risk screening. *N Z Med J*, 2006; 119: U2312.
551. Wells S, Furness S, Rafter N et al. Integrated electronic decision support increases cardiovascular disease risk assessment four fold in routine primary care practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008; 15: 173–178.
552. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V et al. AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation*, 2009; 120: 1296–1336.
553. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1608–1620.
554. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 1690–1696.
555. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart*, 2010; 96: 604–609.
556. Hiratzka LF, Eagle KA, Liang L, Fonarow GC, LaBresh KA, Peterson ED. Atherosclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and nonintervention patients in the Get With the Guidelines database. *Circulation*, 2007; 116: 1207–1212.
557. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011; 32: 2999–3054.
558. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*, 2001; 104: 1577–1579.
559. Yam FK, Akers WS, Ferraris VA, Smith K, Ramaiah C, Camp P, Flynn JD. Interventions to improve guideline compliance following coronary artery bypass grafting. *Surgery*, 2006; 140: 541–547; discussion 547–552.
560. Williams JB, Delong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson TB Jr. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation into practice. *Circulation*, 2011; 123: 39–45.
561. Rauch B, Schiele R, Schneider S et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*, 2010; 122: 2152–2159.
562. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercisebased rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; 1: CD001800.
563. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 671–719.
564. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1366–1374.
565. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R et al. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 2194–2204.
566. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1230–1250.
567. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*, 2010; 121: 63–70.
568. European Parliament. Resolution on action to tackle cardiovascular disease. 2007. Procedure: 2007/2601(RSP). <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN>.

