

Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej – wersja skrócona

Czwarta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw do spraw prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: Ian Graham¹, przewodniczący, Dan Atar¹, Oslo (Norwegia), Knut Borch-Johnsen^{2,3}, Gentofte (Dania), Gudrun Boysen⁴, Kopenhaga (Dania), Gunilla Burell⁵, Uppsala (Szwecja), Renata Cifkova⁶, Praga (Czechy), Jean Dallongeville¹, Lille (Francja), Guy De Backer¹, Gent (Belgia), Shah Ebrahim¹, Londyn (Wielka Brytania), Bjørn Gjelvik⁷, Oslo (Norwegia), Christoph Herrmann-Lingen⁵, Marburg (Niemcy), Arno Hoes⁷, Utrecht (Holandia), Steve Humphries¹, Londyn (Wielka Brytania), Mike Knapton⁸, Londyn (Wielka Brytania), Joep Perk¹, Oskarshamn (Szwecja), Silvia G. Priori¹, Pawia (Włochy), Kalevi Pyörälä¹, Kuopio (Finlandia), Zeljko Reiner⁹, Zagrzeb (Chorwacja), Luis Ruilope¹, Madryt (Hiszpania), Susana Sans-Menendez¹, Barcelona (Hiszpania), Wilma Scholte Op Reimer¹, Rotterdam (Holandia), Peter Weissberg⁸, Londyn (Wielka Brytania), David Wood¹, Londyn (Wielka Brytania), John Yarnell¹, Belfast (Wielka Brytania), José Luis Zamorano¹, Madryt (Hiszpania)

Inni eksperci, którzy współpracowali przy powstawaniu wytycznych: Edmond Walma, Schoonhoven (Holandia), Tony Fitzgerald, Dublin (Irlandia), Marie Therese Cooney, Dublin (Irlandia), Alexandra Dudina, Dublin (Irlandia)

Komisja ESC ds. Wytycznych Dotyczących Postępowania (CPG): Alec Vahanian (przewodniczący) (Francja), John Camm (Wielka Brytania), Raffaele De Caterina (Włochy), Veronica Dean (Francja), Kenneth Dickstein (Norwegia), Christian Funck-Brentano (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Irene Hellems (Holandia), Steen Dalby Kristensen (Dania), Keith McGregor (Francja), Udo Sechtem (Niemcy), Sigmund Silber (Niemcy), Michal Tendera (Polska), Petr Widimsky (Czechy), José Luis Zamorano (Hiszpania)

Recenzenci: Irene Hellems (koordynator) (Holandia), Attila Altiner (Niemcy), Enzo Bonora (Włochy), Paul N. Durrington (Wielka Brytania), Robert Fagard (Belgia), Simona Giampaoli (Włochy), Harry Hemingway (Wielka Brytania), Jan Hakansson (Szwecja), Sverre Erik Kjeldsen (Norwegia), Mogens Lytken Larsen (Dania), Giuseppe Mancina (Włochy), Athanasios J. Manolis (Grecja), Kristina Orth-Gomer (Szwecja), Terje Pedersen (Norwegia), Mike Rayner (Wielka Brytania), Lars Ryden (Szwecja), Mario Sammut (Malta), Neil Schneiderman (Stany Zjednoczone), Anton F. Stalenhoef (Holandia), Lale Tokgözoğlu (Turcja), Olov Wiklund (Szwecja), Antonis Zampelas (Grecja)

¹European Society of Cardiology (ESC) including European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) and Council on Cardiovascular Nursing, ²European Association for the Study of Diabetes (EASD), ³International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), ⁴European Stroke Initiative (EUSI), ⁵International Society of Behavioural Medicine (ISBM), ⁶European Society of Hypertension (ESH), ⁷European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA), ⁸European Heart Network (EHN), ⁹European Atherosclerosis Society (EAS)

Adres do korespondencji:

Ian Graham, Department of Cardiology, The Adelaide and Meath Hospital, Tallaght, Dublin 24, Ireland, tel: +353 1 414 4105
faks: +353 1 414 3052, e-mail: ian.graham@amnch.ie

Niniejszy dokument *European Society of Cardiology* (ESC) przeznaczony jest wyłącznie na użytek osobisty i do celów edukacyjnych. Niedopuszczalne jest wykorzystywanie go dla celów komercyjnych. Bez pisemnej zgody ESC tłumaczenie lub reprodukcja całości dokumentu lub jakiegokolwiek jego części jest zabroniona. O zgodę taką należy wystąpić pisemnie do Oxford University Press, wydawcy *European Heart Journal*, strony upoważnionej w tym zakresie przez ESC.

Oświadczenie: Wytyczne ESC przedstawiają stanowisko ESC, które zostało wypracowane w toku szczegółowej analizy danych naukowych dostępnych w chwili formułowania zaleceń. Zachęca się wszystkich pracowników systemu ochrony zdrowia do uwzględniania w całości ich przekazu przy podejmowaniu decyzji klinicznych. Wytyczne nie zdejmują jednak z lekarzy indywidualnej odpowiedzialności za podejmowanie decyzji u poszczególnych pacjentów, po konsultacji z samymi zainteresowanymi, a gdy to wskazane lub konieczne – z ich opiekunami. Na barkach lekarzy spoczywa też weryfikowanie w chwili podejmowania leczenia zasad i przepisów prawnych odnoszących się do stosowanych leków i urządzeń służących terapii.

© The European Society of Cardiology 2007. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

Niniejsze zalecenia są tłumaczeniem dokonany za zgodą ESC oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* (*Eur Heart J* 2007; 28 (19): 2375-414.)

Spis treści

Wprowadzenie	3	Aktywność fizyczna	23
Wstęp	4	Podstawy naukowe	23
Zakres problemu: przeszłość i przyszłość	6	Ocenianie aktywności fizycznej	23
Podstawy naukowe	6	Aspekty praktyczne: postępowanie	24
Aspekty praktyczne: choroba wieńcowa	6	Częstotliwość rytmu serca	24
Niewydolność serca	7	Podstawy naukowe	24
Tętniak i rozwarstwienie aorty	7	Aspekty praktyczne: postępowanie	24
Choroba tętnic obwodowych	7	Ciśnienie tętnicze	25
Udar	7	Podstawy naukowe	25
Aspekty praktyczne: postępowanie i zapobieganie udarowi	7	Stratyfikacja ryzyka i zmiany narządowe	25
Strategie zapobiegawcze i polityka prewencyjna	8	Aspekty praktyczne: postępowanie w nadciśnieniu	25
Podstawy naukowe	8	Kogo leczyć?	25
Aspekty praktyczne: polityka prewencyjna	8	Jak leczyć?	27
Prewencja w praktyce klinicznej	8	Leki przeciwnadciśnieniowe	27
Jak oceniać dowody naukowe	8	Pożądane wartości ciśnienia tętniczego	28
Podstawy naukowe	8	Czas trwania leczenia	28
Co to są „dowody naukowe”?	8	Lipidy osocza	28
Poziomy wiarygodności danych	9	Podstawy naukowe	28
Problemy związane z dowodami naukowymi i wytycznymi	9	Aspekty praktyczne: postępowanie	28
Aspekty praktyczne	10	Czy należy podawać statyny wszystkim osobom z chorobą sercowo-naczyniową?	28
Priorytety, ocena ryzyka całkowitego oraz cele	10	Cukrzyca	31
Wstęp	10	Podstawy naukowe	31
Priorytety	10	Aspekty praktyczne: postępowanie	31
Ocena ryzyka całkowitego	11	Zespół metaboliczny	31
Jak ocenić ryzyko?	12	Podstawy naukowe	31
Wnioski	12	Aspekty praktyczne: postępowanie	31
Zasady modyfikacji zachowań i postępowanie wobec czynników ryzyka wynikających z zachowania	14	Czynniki psychosocjalne	32
Podstawy naukowe	14	Podstawy naukowe	32
Wzajemne relacje lekarz/opiekun – chory jako narzędzie zmiany nawyków	17	Aspekty praktyczne: postępowanie wobec psychosocjalnych czynników ryzyka w praktyce klinicznej	33
Interwencje specjalistyczne i wielomodalne	17	Markery zapalne oraz czynniki układu krzepnięcia	33
Aspekty praktyczne: postępowanie dotyczące czynników ryzyka wynikających z zachowania	17	Podstawy naukowe	33
Palenie tytoniu	17	Czynniki genetyczne	34
Podstawy naukowe	19	Wywiad rodzinny: podstawy naukowe	34
Aspekty praktyczne: zaprzestanie palenia tytoniu	19	Wywiad rodzinny: aspekty praktyczne	34
Odżywianie	19	Fenotypy: podstawy naukowe	34
Podstawy naukowe	20	Genotypy: podstawy naukowe	34
Aspekty praktyczne: postępowanie	20	Testy predykcji ryzyka oparte na analizie DNA	35
Nadwaga i otyłość	20	Aspekty praktyczne	35
Podstawy naukowe	20	Testy predykcji ryzyka oparte na analizie DNA	35
Masa ciała i ryzyko	20	Farmakogenetyka	35
Który ze wskaźników otyłości jest najlepszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – indeks masy ciała, obwód w talii czy stosunek obwodu w talii do obwodu w biodrach?	20	Ciężkie rodzinne dyslipidemie a choroba wieńcowa	35
Obrazowanie i dystrybucja tłuszczu	21	Rodzinna hipercholesterolemia	35
Aspekty praktyczne: postępowanie w otyłości i nadwadze	21	Rodzinna hiperlipidemia mieszana	36
Aktywność fizyczna i masa ciała	22	Rodzinne zespoły niedoborów lipoprotein o wysokiej gęstości	36
Dieta i interwencje behawioralne	22	Nowe metody obrazowania stosowane do identyfikacji osób bezobjawowych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych	36
Farmakoterapia nadwagi	23	Podstawy naukowe	36
		Zagadnienia dotyczące ptci: prewencja chorób sercowo-naczyniowych u kobiet	37
		Podstawy naukowe	37
		Aspekty praktyczne	38

Upośledzenie funkcji nerek jako czynnik ryzyka			
w aspekcie prewencji chorób sercowo-naczyniowych	38	Beta-adrenolityki	39
Podstawy naukowe	38	Inhibitory ACE	39
Aspekty praktyczne: postępowanie	38	Blokery kanału wapniowego	39
Farmakoterapia kardioprotekcyjna	38	Diuretyki	39
Podstawy naukowe	38	Leczenie przeciwkrzepliwe	39
Leczenie przeciwplatekcyjne	38	Strategie implementacji	40
Beta-adrenolityki	39	Podstawy naukowe	40
Inhibitory ACE	39	Bariery na drodze implementacji zaleceń	40
Leczenie przeciwzakrzepowe	39	Stosunek lekarz – chory	41
Aspekty praktyczne: postępowanie	39	Aspekty praktyczne	41
Leczenie przeciwplatekcyjne: ASA	39	Istotne zagadnienia szkoleniowe	41
Leczenie przeciwplatekcyjne: klopidogrel	39	Strategie implementacji	41
		Piśmiennictwo	42

Wprowadzenie

Wytyczne dotyczące postępowania oraz uzgodnienia ekspertów służą podsumowaniu i ocenie wszelkich dostępnych danych dotyczących danego zagadnienia, tak by pomóc lekarzom wybrać najlepsze możliwe strategie terapeutyczne u typowych chorych cierpiących na określoną chorobę, biorąc pod uwagę nie tylko wynik leczenia, ale także potencjalne korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem poszczególnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Dokumenty zawierające wytyczne postępowania nie zastępują podręczników. Implikacje prawne z nimi związane zostały omówione wcześniej.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology, ESC*) oraz różne organizacje i stowarzyszenia wydały bardzo wiele dokumentów zawierających zalecenia dotyczące postępowania i uzgodnienia ekspertów. Ponieważ wywierają one istotny wpływ na praktykę kliniczną, sformułowano kryteria jakości dotyczące sposobu opracowywania wytycznych, tak by wszelkie podejmowane decyzje były zrozumiałe dla osób z nich korzystających. Zalecenia ESC na temat tworzenia i ogłaszania wytycznych dotyczących postępowania oraz uzgodnień ekspertów dostępne są na stronie internetowej ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Mówiąc krótko, wyznaczeni w danej dziedzinie eksperci dokonują szczegółowego przeglądu literatury dotyczącej postępowania i/lub prewencji w danej sytuacji klinicznej, a także krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych oraz stosunku korzyści i ryzyka. Gdy są podstawy naukowe, szacują też spodziewany wpływ wymienionych działań na stan zdrowotny większych społeczności. Stopień wiarygodności danych i siła zaleceń odnoszących się do danej opcji terapeutycznej są oceniane wg zdefiniowanej uprzednio skali, zaprezentowanej w przedstawionych poniżej tabelach.

Eksperti uczestniczący w pracach komitetów redakcyjnych złożyli pisemne oświadczenia, wyjaśniające ewentualne związki mogące rodzić faktycznie lub potencjalnie konflikt interesów. Zostały one zdeponowane w archiwum *European Heart House*, siedzibie władz ESC. Jakakol-

wiek zmiana w zakresie konfliktu interesów pojawiająca się w czasie prac nad dokumentem musi być zgłoszona organom ESC. Dokument opracowany przez grupę roboczą został w całości sfinansowany przez ESC, bez jakiegokolwiek udziału przemysłu.

Komitet ds. Wytycznych Dotyczących Postępowania (*ESC Committee for Practice Guidelines, CPG*) powołany przez ESC nadzoruje i koordynuje opracowywanie nowych dokumentów przez grupy robocze, grupy ekspertów i komisje wspólne. Komitet jest także odpowiedzialny za rozpowszechnianie przekazu wytycznych dotyczących postępowania oraz uzgodnień ekspertów. Dokument ukończony i zatwierdzony przez wszystkich ekspertów z grupy roboczej przedkładany jest zewnętrznym ekspertom z prośbą o dokonanie recenzji. Następnie dokument jest poddawany ponownemu przeglądowi i ostatecznej akceptacji przez CPG i publikowany.

Po publikacji dokumentu kluczowe staje się rozpowszechnienie jego przekazu. Pomocne w tym zakresie są wytyczne w wersji kieszonkowej oraz elektronicznej przeznaczonej na PDA (ang. *personal digital assistant* – palmtop, mikrokomputer osobisty z ekranem dotykowym). Badania ankietowe pokazują jednak, że osoby, do których skierowane są zalecenia dotyczące postępowania, często są nieświadome ich istnienia lub po prostu nie stosują ich w praktyce. Dlatego niezbędne są programy implementacji, stanowiące ważne ogniwo w szerzeniu wiedzy. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne organizuje w tym celu spotkania adresowane do towarzystw kardiologicznych w poszczególnych krajach członkowskich i najważniejszych środowisk opiniotwórczych w Europie. Spotkania takie organizuje się również na szczeblu krajowym, ponieważ wytyczne przyjmowane są za obowiązujące przez poszczególne towarzystwa narodowe, a w razie potrzeby dokonuje się ich przekładu na język lokalny. Programy wprowadzania wytycznych w życie są niezbędne, ponieważ wykazano, że zastosowanie w praktyce klinicznej zaleceń postępowania może skutecznie złagodzić przebieg choroby.

Tak więc tworzenie zaleceń i uzgodnień ekspertów to nie tylko syntetyczna analiza najnowszych wyników badań, ale także konstruowanie narzędzi edukacyjnych oraz odpowiednich programów wdrożeniowych. Proces przej-

ścia od badań klinicznych przez formułowanie zaleceń dotyczących postępowania do ich wprowadzenia w życie tylko wtedy jest kompletny, gdy organizuje się badania ankietowe i rejestry oceniające zgodność praktyki klinicznej z takimi zaleceniami. Ankiety i rejestry umożliwiają ponadto określenie wpływu ścisłego przestrzegania wytycznych na poprawę rokowania chorych. Wytyczne i zalecenia powinny być pomocne w codziennej praktyce lekarskiej przy podejmowaniu decyzji klinicznych, jednak ostatecznej oceny przydatności różnych sposobów postępowania w konkretnym przypadku musi dokonać lekarz prowadzący.

Klasy zaleceń

Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody
Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody
Klasa III	Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy

Poziomy wiarygodności

Poziom A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
Poziom C	Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów

Wstęp

Uzasadnienie aktywnego podejścia do prewencji chorób sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular disease*, CVD) na podłożu miażdżycowym opiera się pięciu punktach:

Dlaczego należy rozwijać strategię prewencyjną w praktyce klinicznej?

1. Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną przedwczesnych zgonów w Europie. Przyczyniają się też istotnie do niezdolności do pracy oraz narastania kosztów opieki zdrowotnej.
2. Leżąca u ich podłoża miażdżycza tętnic przez wiele lat rozwija się podstępnie i zwykle osiąga etap zaawansowany przed wystąpieniem objawów.
3. Zgon z powodu CVD często występuje nagle, zanim pomoc medyczna jest dostępna, z tego też względu wiele interwencji terapeutycznych albo nie ma zastosowania, albo ma charakter paliatywny.
4. Większość przypadków CVD wiąże się ściśle ze stylem życia oraz modyfikowalnymi czynnikami fizjologicznymi i biochemicznymi.
5. Wykazano, że możliwa jest redukcja zachorowalności i umieralności z powodu CVD przez modyfikację czynników ryzyka, zwłaszcza u chorych wysokiego ryzyka.

Aż do wczesnych lat 90. XX wieku istniało wiele zbliżonych lub pozornie odmiennych krajowych i międzynarodowych rekomendacji dotyczących prewencji CVD. W celu określenia płaszczyzn porozumienia podjęto współpracę pomiędzy ESC, Europejskim Towarzystwem Miażdżycy oraz Europejskim Towarzystwem Nadciśnienia, co zaowocowało opublikowaniem w 1994 r. zestawu rekomendacji dotyczących prewencji choroby wieńcowej (ang. *coronary heart disease*, CHD) [1]. Wytyczne te zostały zrewidowane w 1998 i w 2003 r. przez Drugą i Trzecią Wspólną Grupę Roboczą [2, 3]. Zaletą tych wytycznych jest podkreślanie od samego początku faktu, iż CVD jest zwykle następstwem wzajemnego oddziaływania wielu czynników ryzyka. Doprowadziło to do powstania tabel ryzyka, będących próbą uproszczenia oceny ryzyka całkowitego, a także uświadomiło konieczność zwrócenia uwagi na wszystkie modyfikowalne czynniki ryzyka.

Dostrzeżono potrzebę wsparcia twórców poprzedniego opracowania przez inne ciała naukowe i ekspertów, w szczególności w zakresie medycyny behawioralnej i cukrzycy. Ponadto przyjmuje się, że większość praktycznych porad profilaktycznych jest udzielanych przez lekarzy rodzinnych, pielęgniarki oraz za pośrednictwem organizacji wolontariackich, jak Fundacje na Rzecz Serca. Rozważania te znajdują swoje odbicie w poszerzonym gronie współpracowników reprezentowanych w obecnych wytycznych dotyczących postępowania, a także w liście ekspertów, o których wkład zabiegano.

Wytyczne Trzeciej Wspólnej Grupy Roboczej odznaczają się zmianą podejścia – od prewencji CHD do prewencji CVD, podkreślając, że każda część układu naczyniowego może być dotknięta procesem miażdżycowym. Na podstawie 12 europejskich badań kohortowych opracowano nową tabelę oceny ryzyka, nazwaną SCORE (ang. *Systematic CORonary Risk Evaluation*), pozwalającą na oszacowanie 10-letniego ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych. Oddzielne tabele stworzono dla regionów niskiego i wysokiego ryzyka w Europie. Opracowano w sposób bardziej precyzyjny priorytetowe zagadnienia kliniczne. Mniejszą uwagę poświęcono pojęciom profilaktyki „pierwotnej” i „wtórnej”, jako że ryzyko jest zjawiskiem ciągłym – wykładniki choroby wieńcowej mogą być obecne u osoby bezobjawowej. Dane zostały poddane rygorystycznemu przeglądowi zewnętrznemu.

Czwarta Wspólna Grupa Robocza poświęciła szczególną uwagę opiniom zwrotnym na wielu płaszczyznach:

- (1) Starano się pozyskać bardziej szczegółowe wskazówki od Światowej Organizacji Narodowych Kolegiów, Akademii oraz Akademickich Towarzystw Lekarzy Ogólnych/Rodzinnych (WONCA, w skrócie Światowa Organizacja Lekarzy Rodzinnych) oraz Grupy Roboczej ESC do spraw Pielęgniarstwa Sercowo-Naczyniowego, jako że gremia te są poważnie zaangażowane w rozpowszechnianie porad prewencyjnych w wielu krajach europejskich.

- (2) Szczegółowej analizie poddano podejście ESC do stosowanych obecnie poziomów wiarygodności dowodów naukowych. Wyrażono zaniepokojenie, że obecny system, jakkolwiek logiczny, wykazuje tendencję do priorytetowego traktowania farmakoterapii, którą łatwiej ocenić w badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą niż elementy stylu życia, nawet jeśli badania obserwacyjne wskazują na wydatne korzyści płynące np. z zaprzestania palenia tytoniu. Z tego też powodu w aktualnych dokumentach nie zastosowano gradacji danych, zalecając jednakże dalsze dyskusje nad tym zagadnieniem.
- (3) Wszystkie systemy oceny ryzyka, włączając skalę SCORE, będą zawyżać ryzyko w państwach, gdzie osiągnięto redukcję śmiertelności z powodu CVD, oraz zaniżać tam, gdzie ryzyko to wzrosło. Tworzenie zaleceń o zasięgu krajowym było zawsze zalecane przez Grupę Roboczą, podobnie jak zalecane jest dostosowanie tabel systemu SCORE umożliwiające uwzględnienie trendów czasowych rozkładu śmiertelności i zachorowalności w poszczególnych krajach. W Trzecich Wspólnych Wytycznych Dotyczących Postępowania zajęto się zagadnieniem wysokiego względnego, lecz niskiego bezwzględnego ryzyka u osób młodych. Zostało to osiągnięte przez ekstrapolację ryzyka dla młodego wieku na wiek 60 lat, z identyfikacją osób znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka bezwzględnego. Zbyt formalna interpretacja takiego stanowiska prowadziłaby do nadmiernego stosowania farmakoterapii u osób młodych. W obecnych wytycznych podejście to zastąpiła prosta tabela ryzyka względnego do stosowania łącznie z tabelą ryzyka bezwzględnego SCORE.
- (4) Ponowna analiza danych zebranych w systemie SCORE wykazała niedoszacowanie wpływu na kalkulowane ryzyko informacji pochodzących z wywiadu cukrzycy. Większą uwagę zwrócono na zagadnienie predykcji całkowitej liczby zdarzeń, na równi z predykcją samej śmiertelności z powodu CVD, a także kwestie płci, otyłość centralną, cholesterol lipoprotein wysokiej gęstości (HDL), częstotliwość rytmu serca, upośledzenie funkcji nerek, inne manifestacje kliniczne CVD, oprócz CHD.

- więcej danych pochodzących z systemu SCORE dotyczących całkowitej liczby zdarzeń, cukrzycy, poziomu cholesterolu HDL, indeksu masy ciała (BMI),
- nowe rozdziały dotyczące płci, częstotliwości rytmu serca, BMI/obwodu w talii, innych manifestacji klinicznych CVD i upośledzenia funkcji nerek.

Wytyczne Czwartej Wspólnej Grupy Roboczej są próbą znalezienia pól szerokiego porozumienia między różnymi gremiami profesjonalistów i dyscyplinami naukowymi. Z pomocą WONCA starano się szczególnie zharmonizować doradztwo skierowane do specjalistów ochrony zdrowia szczebla podstawowego i wyższego. Zachęca się do tworzenia bardziej szczegółowych wytycznych przez towarzystwa partnerskie. Przykładem są odwołania do wytycznych ESH/ESC dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym [4] oraz do wytycznych ESH/EASD dotyczących cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i CVD [5]. Kompatybilność tych wskazówek ze wspólnymi wytycznymi będzie niewątpliwie efektem procesu partnerskiej współpracy.

Wyraźnie zachęca się także do opracowywania lokalnych wskazówek. Wytyczne wspólne należy postrzegać jako szkielet, na podstawie którego powstają krajowe wytyczne dostosowane do lokalnych warunków politycznych, ekonomicznych, socjalnych i medycznych. Opracowywanie wytycznych jest tylko krokiem w procesie prewencji, zaś w celu ich realizacji zaleca się wielodyscyplinarną partnerską współpracę. Zagadnieniom tym poświęcony jest dział dotyczący implementacji.

Wytyczne Czwartej Wspólnej Grupy Roboczej są przeznaczone dla lekarzy i innych specjalistów ochrony zdrowia zajmujących się praktyką kliniczną, dlatego też priorytetowo traktują osoby obarczone najwyższym ryzykiem CVD, zyskują one bowiem najwięcej z aktywnego postępowania ukierunkowanego na czynniki ryzyka. Niemniej jednak powinny być uzupełnione narodowymi i ogólnoeuropejskimi strategiami zdrowia publicznego obejmującymi całą populację w skoordynowanym i wszechstronnym działaniu dążącym do redukcji ogromnego obciążenia CVD, jakim dotknięte są populacje europejskie. Mamy nadzieję, że tym sposobem wytyczne wypromują wyższą jakość opieki, pomagając w redukcji wspomnianego obciążenia w Europie. Tych spraw dotyczy nowa duża inicjatywa, jaką jest publikacja Europejskiej Deklaracji na Rzecz Zdrowego Serca, dostępnej na stronie www.heartcharter.eu. Deklaracja została stworzona przez ESC, Unię Europejską (EU) oraz Europejską Sieć do Spraw Serca, we współpracy ze Światową Organizacją Zdrowia (WHO). Związek pomiędzy Deklaracją a prezentowanymi wytycznymi można podsumować w następujący sposób:

Co nowego pojawiło się w wytycznych Czwartej Wspólnej Grupy Roboczej na temat prewencji CVD?

- więcej danych pochodzących z praktyki ogólnolekarskiej i struktur opieki pielęgniarskiej nad chorymi z CVD,
- zwiększony nacisk na wysiłek fizyczny, masę ciała i styl życia,
- bardziej szczegółowa dyskusja nad ograniczeniami obecnego systemu poziomów wiarygodności dowodów naukowych,
- ponowne określenie celów i priorytetów,
- rewizja podejścia do ryzyka u osób młodych,
- całkowita liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych rozpatrywana podobnie jak śmiertelność,

Europejska Deklaracja na Rzecz Zdrowego Serca oraz Wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych:

- Europejska Deklaracja na Rzecz Zdrowego Serca wspiera opracowywanie i wprowadzanie wszechstronnych strategii zdro-

wotnych, środków i działań na poziomach ogólnoeuropejskim, krajowym, regionalnym i lokalnym, promujących zdrowie układu sercowo-naczyniowego i prewencję CVD.

- Celem niniejszych wytycznych jest wspomaganie lekarzy i innych specjalistów z zakresu ochrony zdrowia w wypełnianiu ich roli w powyższych dążeniach, szczególnie w odniesieniu do osiągnięcia skutecznych środków zapobiegawczych w codziennej praktyce klinicznej.
- Wytyczne są odzwierciedleniem konsensusu, który jest wynikiem międzydyscyplinarnej współpracy partnerskiej pomiędzy reprezentowanymi głównymi europejskimi gremiami specjalistów.

Zakres problemu: przeszłość i przyszłość

Podstawy naukowe

Choroby układu sercowo-naczyniowego były bezpośrednią przyczyną ponad 4 mln zgonów w Europie w okolicach roku 2000 (1,9 mln w państwach Unii Europejskiej), co stanowiło 43% zgonów wśród mężczyzn oraz 55% wśród kobiet (Tabela 1. ze strony www.ehnheart.org [6]) [7]. Około 2002 r. CVD były także najczęściej stawianym rozpoznaniem przy wypisie ze szpitala, ze średnią częstością wynoszącą 2557 na 100 tys. osób. Spośród tej liczby 695 przypadków na 100 tys. osób było spowodowanych CHD, 375 na 100 tys. udarem, zaś ponad połowę stanowiły inne postacie przewlekłej choroby serca. W 2003 r. w krajach Unii Europejskiej całkowite szacunkowe koszty wynikające z CVD wyniosły 168 757 mln euro [8].

Śmiertelność z powodu CVD zmienia się w zależności od wieku, płci, statusu socjoekonomicznego, grupy etnicznej oraz regionu geograficznego. Wzrasta ona wraz z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn, osób o niskim statusie socjoekonomicznym, w Europie Środkowo-Wschodniej oraz u imigrantów pochodzących z Azji Południowej. Śmiertelność i zachorowalność z powodu CVD w krajach europejskich cechuje gradient socjoekonomiczny, co częściowo tłumaczy się socjoekonomicznymi różnicami w występowaniu konwencjonalnych czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu, ciśnienie

tętnicze krwi (BP), poziom cholesterolu i glukozy we krwi.

W krajach Europy Zachodniej od lat 70. całkowita śmiertelność z powodu CVD stale spada zarówno w średnim, jak i starszym przedziale wiekowym [9]. Tendencja spadkowa w Europie Środkowo-Wschodniej rozpoczęła się dopiero w ostatnich latach, a wartości pozostają wysokie. Nadal istnieje prawie 10-krotna różnica w śmiertelności mężczyzn w wieku 35–74 lat z powodu CHD pomiędzy Europą Wschodnią i Francją i aż 6-krotna różnica śmiertelności z powodu udaru mózgu. Spadek śmiertelności z powodu CVD jest związany ze zmianami zachowań wśród szerokich grup społeczeństwa w zakresie odżywiania i palenia tytoniu zarówno w Europie Wschodniej, jak i Zachodniej. Częstość występowania CHD [10] i udaru także maleje w państwach Europy Zachodniej, lecz wzrasta w innych krajach, głównie w Europie Wschodniej, a także w Hiszpanii.

Aspekty praktyczne: choroba wieńcowa

Zmiany w śmiertelności z powodu CHD w końcu XX wieku wyjaśniono raczej zmianami w częstości występowania aniżeli zmianami w krótkoterminowej śmiertelności z powodu ostrego zawału serca (ang. *acute myocardial infarction*, AMI) [11]. Niezbędny jest większy nacisk na kontrolę czynników ryzyka oraz czynników determinujących wystąpienie CHD. Wzrostowi odsetka osób z nadciśnieniem przyjmujących leki przypisuje się redukcję ciśnienia tętniczego obserwowaną na poziomie populacyjnym tylko częściowo, co sugeruje, że inne sposoby obniżania ciśnienia tętniczego mają większe znaczenie dla całej populacji, pomimo wagi leczenia farmakologicznego poszczególnych osób. Kontrola czynników ryzyka zarówno u osób wysokiego ryzyka, jak i u chorych z ustaloną CHD pozostaje niedostateczna, zwłaszcza jeśli chodzi o otyłość, palenie tytoniu oraz BP; dotyczy to przede wszystkim chorych z cukrzycą. Dzieje się tak, mimo że wydane rekomendacje wskazują na konieczność wzmożenia rozpowszechniania i wdrażania zorganizowanych i opłacalnych działań prewencyjnych [12].

Wraz z poprawą przeżycia po ostrych zdarzeniach sercowo-naczyniowych wzrasta rozpowszechnienie CHD, zwłaszcza wśród starszych kobiet. Wiadomo, że cukrzyca jest silniejszym czynnikiem ryzyka dla kobiet, z tego też względu kontrola czynników ryzyka wśród chorych z cukrzycą staje się sprawą podstawową. Ponieważ na całym świecie wzrasta rozpowszechnienie nadwagi i otyłości, należy się spodziewać wzrostu częstości występowania cukrzycy typu 2 i jej powikłań. Opanowanie rosnącej epidemii otyłości powinno być priorytetem.

Manifestacje kliniczne CVD mogą być bardzo różne. Statystyki szpitalne ujawniają jedynie wierzchołek góry lodowej, gdyż nadal nagły zgon sercowy stanowi znaczny odsetek zgonów z powodów sercowo-naczyniowych poza szpitalem.

Tabela 1. Całkowita liczba zgonów z powodu chorób krążeniowych w Europie. Wszystkie grupy wiekowe. Około roku 2000

Wszystkie przyczyny	mężczyźni	4 519 403
	kobiety	4 336 346
Przyczyny krążeniowe	mężczyźni	1 963 644
	kobiety	2 307 945
CHD	mężczyźni	967 258
	kobiety	983 229
Udar mózgu	mężczyźni	504 307
	kobiety	775 571
Inne	mężczyźni	492 079
	kobiety	637 405

Niewydolność serca

Niewydolność serca jako pompy jest częstą przyczyną zgonu w starszym wieku, aczkolwiek z uwagi na ograniczenia organizacji systemu kodowego statystyki śmiertelności nie zawsze odzwierciedlają ten fakt. Zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie wzrasta odsetek przyjęć szpitalnych z powodu niewydolności serca. Głównymi czynnikami ryzyka są nadciśnienie, otyłość i cukrzyca. Jakkolwiek mały odsetek przypadków jest spowodowany chorobą zastawkową (często powiązaną z CHD) lub kardiomiopatią, badania epidemiologiczne wskazują, że w dobrze rozwiniętych krajach u podłoża większości przypadków leży niedokrwienie [13].

Tętniak i rozwarstwienie aorty

Tętniak aorty również jest schorzeniem o podłożu miażdżycowym, a śmiertelność z nim związana w niektórych krajach europejskich ma tendencję wzrostową [14]. Jest to możliwa do uniknięcia przyczyna zgonu, szczególnie jeśli dotyczy odcinka brzusznej aorty. Częstość występowania tętniaka aorty wynosi 5% u mężczyzn w wieku 60 lat lub więcej oraz 1–2% u kobiet. Jako że 30-dniowa śmiertelność po elektywnym chirurgicznym zabiegu naprawczym wynosi 5–8% w porównaniu z 50% śmiertelnością po operacji pękniętego tętniaka, sugeruje się wykonywanie badań skryningowych pod kątem jego obecności. Program skryningu przeprowadzony w Wielkiej Brytanii przyniósł zachęcające wyniki [15].

Choroba tętnic obwodowych

Wiadomo, że naczynia zarówno wieńcowe, jak i obwodowe są dotknięte tym samym procesem chorobowym, wymagającym tych samych metod terapeutycznych. Choroba naczyń obwodowych (ang. *peripheral arterial disease*, PAD) występuje z taką samą częstością u kobiet jak u mężczyzn [16]. Współzależność PAD z CHD, AMI i udarem odzwierciedla złożoną istotę miażdżycy. Niemniej jednak badania epidemiologiczne ujawniły pewne pomniejsze różnice dotyczące czynników ryzyka tych chorób. Palenie tytoniu wydaje się odgrywać bardziej istotną rolę w patogenezie PAD niż CHD [17]. Z kolei obciążony wywiad rodzinny, nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia obejmująca podwyższony poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu lipoprotein niskiej gęstości (LDL) oraz obniżony poziom cholesterolu HDL, a także podwyższony poziom fibrynogenu i białka C-reaktywnego, zaawansowany wiek i brak aktywności fizycznej wydają się być wspólnymi czynnikami ryzyka.

Podobnie jak w wypadku CHD, skuteczne postępowanie z czynnikami ryzyka ma znaczenie kluczowe. Obniżenie ryzyka można osiągnąć przez modyfikację stylu życia, szczególnie aktywność i ćwiczenia fizyczne, zaprzestanie palenia tytoniu, a także przez wdrożenie leczenia statynami, leczenia przeciwplatekowego, terapii przeciwzakrzepowej, inhibitorami enzymu konwertującego angiotensy-

nę (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACE-I) oraz beta-blokerami [16, 18, 19]. Duże badania kliniczne wykazały korzystne działanie statyn [20], które to nie tylko redukuje ryzyko PAD i zdarzeń naczyniowych, ale także powodują poprawę objawów związanych z PAD. Istnieją też dowody, iż statyny zmniejszają śmiertelność okołoperacyjną oraz wpływają korzystnie na drożność pomostu naczyniowego i uratowanie kończyny u chorych z PAD [21].

Udar

Częstość występowania udaru rośnie wykładniczo wraz z wiekiem. Udar dotyka rocznie ok. 25 na 100 tys. osób w grupie wiekowej 35–44 lat, oraz 1500 na 100 tys. w grupie wiekowej 75–84 lat. Udar jest trzecią przyczyną śmierci w wielu krajach. Krwotoki śródmózgowy i podpajęczynówkowy przyczyniają się odpowiednio do 10 i 5% udarów. Udar niedokrwienno może być spowodowany chorobą dużych lub małych naczyń, materiałem zatorowym pochodzącym z serca lub tętna aorty lub innymi, rzadziej identyfikowanymi przyczynami; znaczny odsetek przyczyn pozostaje nieokreślony [22].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest nadciśnienie, a w dalszej kolejności – palenie tytoniu i cukrzyca. Inne czynniki ryzyka to siedzący tryb życia, nadużywanie alkoholu, stosowanie niedozwolonych substancji, podwyższony poziom cholesterolu, stosowanie doustnej antykoncepcji lub hormonów w okresie pomenopauzalnym, nadwaga, niski status socjoekonomiczny (ang. *socio-economic status*, SES) oraz zwężenie miażdżycowe naczyń zewnątrzczaszkowych.

Aspekty praktyczne: postępowanie i zapobieganie udarowi

Leczenie hipotensyjne redukuje ryzyko zarówno udaru niedokrwienno, jak i krwotocznego. Z tego też względu prewencja udaru jest najważniejszym celem leczenia przeciwnadciśnieniowego. Należy zniechęcać do nałogu palenia tytoniu oraz zachęcać do aktywności fizycznej, natomiast spożycie alkoholu w małych ilościach może nie być szkodliwe. W odniesieniu do terapii statynami, osoby po przebytych udarach powinny być leczone podobnie jak osoby z innymi postaciami CVD. Endarterektomia szyjna u chorych objawowych ze zwężeniem wewnętrznego światła tętnicy >70% zmniejsza ryzyko nawrotu udaru.

Profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe – utrzymanie międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika protrombinowego (ang. *international normalized ratio*, INR) w zakresie terapeutycznym, czyli między 2 a 3, redukuje ryzyko udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków. Terapia przeciwplatekowa jest wskazana u chorych z udarem niedokrwienno niemającym sercopochodnej etiologii zatorowej. Szeroko stosowanym lekiem jest kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawkach 75–150 mg dziennie.

Połączenie ASA z dipirydamolem przynosi dodatkową redukcję ryzyka. Podobny efekt jak ASA u chorych z niedokrwinną chorobą mózgu daje kłopidogrel. Nie zaleca się połączenia kłopidogrelu z ASA u chorych po przebyłym udarze mózgu. Bardziej obszerny przegląd Czytelnicy znajdą w publikacji Europejskiej Inicjatywy na Rzecz Udaru Mózgu [23].

Strategie zapobiegawcze i polityka prewencyjna

Podstawy naukowe

Wyróżnia się trzy rodzaje strategii prewencyjnych CVD: populacyjną, wysokiego ryzyka i prewencję wtórną. Wszystkie trzy wymienione strategie są potrzebne i wzajemnie się uzupełniają. Zasadnicze znaczenie w zmniejszeniu całkowitej częstości występowania CVD ma strategia populacyjna, jako że jej celem jest ograniczenie czynników ryzyka na poziomie populacyjnym przez zmiany stylu życia i otoczenia, obejmujące całą populację, bez konieczności badania poszczególnych osób. Ten rodzaj strategii polega głównie na organizowanych doraźnie działaniach i interwencjach społecznych.

Działania mające na celu zmniejszenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u poszczególnych osób to prewencja pierwotna wysokiego ryzyka i strategii prewencji wtórnej. Pierwsza z nich dotyczy osób zdrowych znajdujących się w górnym zakresie rozkładu ryzyka, druga natomiast odnosi się do chorych z ustaloną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub jej narządowymi powikłaniami. Aby zapobiec jednemu zdarzeniu sercowo-naczyniowemu, konieczne będą interwencje u wielu osób, bez oczywistych dla nich korzyści (paradoks prewencji). Co więcej, liczba osób, u których należy przeprowadzić interwencję, aby zapobiec jednemu zdarzeniu, będzie różna dla różnych populacji lub ich podgrup (np. dla kobiet), w zależności od chorobowości i rozkładu czynników ryzyka, a także częstości występowania choroby.

Aspekty praktyczne: polityka prewencyjna

Czwarta Grupa Robocza utożsamia się i w pełni popiera inicjatywy głównych międzynarodowych organizacji mające na celu wprowadzenie działań na poziomie populacyjnym, takich jak kontrola palenia tytoniu ustanowiona przez Ramową Konwencję na rzecz Ograniczenia Palenia Tytoniu WHO [24], inicjatywa UE przeciw otyłości [25], Światowa Strategia WHO na rzecz żywienia, aktywności fizycznej i zdrowia [26], a także podpisana w Osace Deklaracja na Rzecz Zdrowego Serca [27], którą w skrócie można przedstawić następująco:

1. Zwiększenie świadomości rządów, iż sprawy zdrowia nie należą do wyłącznej kompetencji wydziałów zdrowia.
2. Umożliwienie naukowcom i specjalistom ochrony zdrowia włączenia się w działania marketingowe agencji na rzecz zdrowego serca.

3. Umieszczenie w programach szkół dla specjalistów ochrony zdrowia szkolenia z zakresu metod organizowania społeczności, marketingu społecznego i rzecznictwa.
4. Umożliwienie wydziałom zdrowia, strukturom pozarządowym i wyspecjalizowanym organizacjom opracowania planów mających na celu nadanie rangi politycznej sprawom zdrowego serca.
5. Umożliwienie WHO kontynuowania działań intensyfikujących promocję zdrowego serca we wszystkich obszarach i regionach członkowskich.

Również Rada UE ds. zatrudnienia, polityki socjalnej, zdrowia i spraw konsumenckich w czerwcu 2007 r., a także Deklaracja Luksemburska z 29 czerwca 2005 r., będąca owocem Konferencji na rzecz Zdrowego Serca, zdefiniowały niezbędne działania dla osiągnięcia zdrowego układu sercowo-naczyniowego:

- unikanie palenia tytoniu,
- odpowiednia aktywność fizyczna,
- zdrowe nawyki żywieniowe,
- unikanie nadwagi,
- ciśnienie tętnicze <140/90 mmHg,
- poziom cholesterolu całkowitego poniżej 5 mmol/l (ok. 200 mg/dl).

Czwarta Wspólna Grupa Robocza zachęca specjalistów ochrony zdrowia wszystkich krajów do aktywnego udziału w tworzeniu oraz wdrażaniu podobnych działań i interwencji społecznych o zasięgu krajowym i międzynarodowym.

Prewencja w praktyce klinicznej

Nie ma dowodów, że masowy skryning ukierunkowany na wykrycie wczesnych stadiów CHD lub udaru mózgu jest opłacalnym sposobem prewencji tych schorzeń. Dla skutecznego wykrywania biologicznych lub związanych ze stylem życia czynników ryzyka w celu identyfikacji osób, u których ryzyko jest podwyższone, niezbędne są:

- rutynowy dostęp do dokładnych i odpowiednich systemów oceny,
- w zależności od potrzeb prowadzenie na bieżąco poradnictwa lub leczenia,
- ciągłość opieki,
- niezależny od statusu socjoekonomicznego dostęp chorego do opieki zdrowotnej.

Programy prewencji wtórnej CHD dowiodły swej skuteczności w usprawnieniu procedur opieki zdrowotnej, ponownych hospitalizacji, stanu czynnościowego i całkowitej śmiertelności, zwłaszcza jeżeli obejmują one aktywność fizyczną. Ich efekty jednak są raczej skromne, a opłacalność na dużą skalę pozostaje niepewna [27, 28].

Jak oceniać dowody naukowe

Podstawy naukowe

Medycynę opartą na dowodach naukowych (ang. *evidence-based medicine*, EBM) definiuje się jako scalenie indywidualnej ekspertyzy klinicznej i najlepszych dostęp-

nych danych klinicznych pochodzących z systematycznych badań naukowych. Obejmuje ona stawianie odpowiedzialnych pytań, poszukiwanie najlepszych danych naukowych, ich krytyczną ocenę i zastosowanie w opiece medycznej nad indywidualnym chorym oraz ocenę tych działań [29]. Pomimo trwających ponad dekadę działań edukacyjnych, klinicyści rzadko stosują zasady EBM zgodnie z jej założeniami, wielu z nich bowiem uważa, że największy problem stanowi znalezienie danych naukowych [30].

Celem niniejszego raportu jest zaprezentowanie wytycznych pod auspicjami Czwartej Wspólnej Grupy Roboczej ESC i innych europejskich towarzystw prewencji CVD. Dążeniem Czwartej Wspólnej Grupy Roboczej jest poparcie wytycznych dowodami naukowymi w możliwie największym stopniu, albowiem dobre wytyczne są głównym mechanizmem poprawy świadczenia opieki zdrowotnej oraz polepszenia wyników leczenia [31]. Wykazano, iż łatwiej przyjmowane są wytyczne poparte wiarygodnymi danymi naukowymi [32].

Pożądanee właściwości wytycznych klinicznych:

- wiarygodność,
- powtarzalność,
- rzetelność,
- zastosowanie kliniczne,
- elastyczność kliniczna,
- przejrzystość,
- skrupulatna dokumentacja danych,
- planowy, regularny przegląd wytycznych,
- zaangażowanie kluczowych grup, których wytyczne dotyczą.

Co to są „dowody naukowe”?

Ocenie interwencji i metod diagnostycznych może służyć szeroki zakres źródeł danych, obejmujący: doświadczenie, retrospektywny przegląd przypadków, opisy przypadków i serii przypadków, porównania historyczne i geograficzne, badania nad bezpieczeństwem farmakoterapii, farmakoepidemiologiczne bazy danych, badania przekrojowe, badania kliniczno-kontrolne, badania kohortowe, kontrolowane badania z randomizacją, systematyczne przeglądy badań i badania obserwacyjne. Tradycyjnie preferowanym sposobem wyznaczania zaleceń jest hierarchiczność dowodów naukowych. Na szczycie tej hierarchii znajdują się systematyczne przeglądy, natomiast na dole opisy przypadków. Podejście takie może jednak być mylące, jako że jakość dowodów naukowych zależy ostatecznie od stawianych pytań.

Oczywiste jest, że różne problemy wymagają różnych metod badawczych, a opieranie się na jednym źródle danych, z jednoczesnym wykluczeniem innych, może być mylące. Jest to szczególnie wyraźne w wypadku prewencji CVD. Sposoby modyfikacji stylu życia, jak zaprzestanie palenia tytoniu, ćwiczenia fizyczne oraz zdrowe żywienie, w mniejszym stopniu nadają się do oceny na drodze ba-

dań z randomizacją prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w porównaniu z leczeniem farmakologicznym. Bezkrytyczne trzymanie się zasady wyższości badań z randomizacją może doprowadzić do powstania wytycznych propagujących nadmierne stosowanie leków. Zarówno systematyczne przeglądy, jak i badania kliniczne z randomizacją nie są najbardziej odpowiednią metodą identyfikacji rzadkich powikłań związanych z leczeniem. Pierwszych wskazówek dotyczących niebezpieczeństwa związanego z leczeniem mogą dostarczyć opisy przypadków, lecz wymagają one potwierdzenia w dużych prospektywnych badaniach mających na celu określenie bezpieczeństwa terapii.

Poziomy wiarygodności danych

Wykorzystując dowody naukowe do tworzenia wskazówek i rekomendacji dotyczących praktyki klinicznej i publicznej, należy odróżnić „jakość dowodów naukowych” (obszerność, małe prawdopodobieństwo zafałszowania, możliwość uogólnienia itd.) od „siły zaleceń” popartych dowodami. Nie wszystkie dowody naukowe wysokiej jakości przekładają się na zalecenia o dużej sile.

Zespoły tworzące wytyczne stosują zwyczajowo „hierarchizację dowodów naukowych”. Postępowanie się nią wymaga jednoznacznej oceny jakości dowodów (m.in. kompletność, potencjalny błąd, dokładność oceny wyniku). Ostatecznie, formułując wytyczne do zastosowania klinicznego, należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści, jak i ryzyko wynikające z danej interwencji. Podejście takie zapewnia przejrzystość, ale jak podano wyżej, nie jest pozbawione wad. Istnieją również trudności z wprowadzaniem w życie rekomendacji o charakterze stopniowanym. Przykładowo, w procesie wdrażania wytycznych niektóre zalecenia kluczowe z punktu widzenia ogólnej poprawy opieki zdrowotnej mogą mieć słabe poparcie w dowodach naukowych. Jeżeli, zgodnie z zasadą ograniczeń źródłowych, zostanie podjęta decyzja o implementacji zaleceń bazujących wyłącznie na wysokiej jakości dowodach naukowych, może dojść do pominięcia istotnych elementów wytycznych. W związku z tym dużą wagę przywiązuje się do opracowania systemów, które zachowują pożądaną przejrzystość zaleceń, unikając jednocześnie zafałszowań podczas ich implementacji.

Światowa Organizacja Zdrowia ustanowiła grupę roboczą mającą na celu stworzenie takiego systemu, zwanego GRADE. Dowody naukowe są stopniowane na podstawie wyników odnoszących się do stawianych pytań. Ocena obejmuje cztery domeny – projekt badania, jego jakość, logiczność i bezpośredniość (generalizację). Na podstawie punktowej oceny wymienionych właściwości jakości dowodów naukowych dla określonych wyników jest określana jako wysoka, średnia, niska lub bardzo niska [33]. System ten nie rozwiązuje wyżej opisanych problemów implementacji, ale zapewnia jasną ocenę, czy korzyści z danej interwencji przeważają

nad działaniami niepożądanymi, i jest przejrzystą metodą wyznaczania interwencji, które mają zostać wdrożone. W miarę wzrostu doświadczenia w użyciu tego systemu może się on stać narzędziem szeroko wykorzystywanym przy tworzeniu wskazówek klinicznych.

Problemy związane z dowodami naukowymi i wytycznymi

Staraliśmy się upewnić, że rekomendacje są poparte najbardziej odpowiednimi dowodami naukowymi. Dla programów prewencji o zasięgu populacyjnym pierwszym ważnym krokiem, biorąc pod uwagę przyczynowość, są wyniki obserwacyjno-epidemiologiczne. W porównaniu z leczeniem farmakologicznym, zachowania takie jak palenie tytoniu czy wysiłek fizyczny w mniejszym stopniu nadają się do oceny za pomocą badań klinicznych z randomizacją. Niewątpliwie, preferowanym sposobem przytaczania pojedynczych badań obserwacyjnych są ich systematyczne przeglądy. Niemniej jednak istotna jest świadomość, że podwyższona precyzja uzyskana przez użycie danych pochodzących z wielu źródeł może być złudna, jeżeli kontrola pod kątem czynników zakłócających jest mało skuteczna w badaniach indeksowych [34].

Narastającym problemem w epidemiologii jest nieprawidłowe przypisanie uwarunkowań przyczynowo-skutkowych w zakresie pewnych związków. Przykładem są tu witaminy antyoksydacyjne, w wypadku których wyniki badań obserwacyjnych sugerowały umiarkowany efekt ochronny, natomiast badania kontrolne z randomizacją wykazały nawet szkodliwość takiej interwencji [35, 36]. Kolejną sprawą jest charakter dostępnych dowodów naukowych. Większość z nich dotyczy raczej leczenia farmakologicznego niż interwencji polegających na modyfikacji stylu życia czy działaniach usprawniających system opieki zdrowotnej.

Oceniając efekty interwencji, na pierwszym miejscu postawiliśmy systematyczne przeglądy bazy *Cochrane*, prowadzone zgodnie z rygorystycznymi standardami i okresowo aktualizowane. Korzystaliśmy również z innych istniejących systematycznych przeglądów, w których cytowano badania kliniczne o istotnym znaczeniu lub które były dostatecznie obszerne, aby dostarczyć jasnych odpowiedzi na postawione pytania kliniczne. Jeśli dowody były skąpe, fakt ten sygnalizowaliśmy.

Przy ilościowej ocenie efektów interwencji nie posługiwaliśmy się parametrami w postaci liczby chorych poddanych leczeniu, gdyż nie są one pozbawione znaczących wad [37], co odnosi się szczególnie do kardiologii prewencyjnej, gdzie bazowy poziom CVD waha się znacząco w całej Europie. Z tego względu niezbędne byłyby liczby chorych poddanych leczeniu dla krajów z ryzykiem niskim, umiarkowanym i wysokim. Co więcej, wymagane byłyby podobne liczby dla różnych grup wiekowych, a także dla mężczyzn i kobiet. Względne zmniejszenie ryzyka w wyniku leczenia ma zastosowanie do wszystkich europejskich

populacji, grup wiekowych, mężczyzn i kobiet, jako że większość sposobów leczenia przynosi na ogół podobne względne korzyści na różnych poziomach ryzyka.

Aspekty praktyczne

W prezentowanym raporcie staraliśmy się opierać na dowodach naukowych. Postawiliśmy następujące pytania:

- Jakie są dowody, że poszczególne czynniki ryzyka powodują CVD?
- Jakie są dowody, że znaczenie tychże czynników ryzyka zmienia się u osób z lub bez ustalonej CVD?
- Jakie są dowody, że interwencje na poziomie populacyjnym prowadzą do redukcji czynników ryzyka i wpływają na przebieg CVD?
- Jakie są dowody, że interwencje w stosunku do poszczególnych osób prowadzą do redukcji czynników ryzyka i wpływają na przebieg CVD?

Aby odpowiedzieć na każde z postawionych pytań, dokonaliśmy systematycznego i krytycznego przeglądu dostępnej literatury dotyczącej omawianej kwestii. Z hierarchicznym systemem oceniania wiążą się pewne problemy. Obecny system ma tendencję do faworyzowania leczenia farmakologicznego, gdyż zasadnicze zmiany stylu życia w mniejszym stopniu nadają się do oceny za pomocą badań klinicznych z randomizacją z podwójnie ślepą próbą. Z tego powodu, po długiej debacie, Grupa Robocza nie załączyła tabeli ocen, którą przygotowała, jakkolwiek przewiduje się, że sprawa ta będzie wymagała dalszych dyskusji.

Podjęto wysiłki mające na celu wdrożenie wytycznych przez poszczególne zaangażowane towarzystwa. Oceny poprzednich wytycznych dokonano w badaniach EUROASPIRE I i II [38, 39].

Priorytety, ocena ryzyka całkowitego oraz cele

Wstęp

Na wstępie należy podkreślić, że są to wyłącznie wskazówki dotyczące postępowania, a nie reguły dydaktyczne. Klinicysta powinien je interpretować w świetle własnej wiedzy i oceny, przy uwzględnieniu opinii chorego, lokalnych możliwości, a także dostępu do aktualnej wiedzy. Rzeczywiście, duży nacisk kładzie się na rozwój narodowych wytycznych, których cele, priorytety i programy implementacji są dostosowywane do lokalnych możliwości medycznych oraz ekonomicznych.

Sugerowane priorytety obejmują wsparcie lekarzy w ich postępowaniu z indywidualnymi osobami. Ogólnie przyjmują oni do wiadomości, że największej korzyści z oddziaływania na czynniki ryzyka odnoszą chorzy, u których ryzyko to jest na poziomie najwyższym. Jak wspomniano w innym miejscu, mimo że ci chorzy zyskują dużo, większość zgonów w społeczeństwie notuje się wśród osób

z niższym poziomem ryzyka. Prostim wyjaśnieniem tego faktu jest większa liczba osób w grupach niskiego ryzyka w porównaniu z grupami wysokiego ryzyka. Paradoksalnie, w tych ostatnich liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych w wartościach bezwzględnych jest niższa. Zjawisko to nosi nazwę paradoksu Rose'a. Dlatego też strategia ukierunkowana na osoby z grupy wysokiego ryzyka wymaga uzupełnienia działaniami publicznej ochrony zdrowia mającymi na celu, na ile to możliwe, redukcję czynników ryzyka na poziomie populacyjnym oraz wspieranie zdrowego stylu życia.

Zalecanie oceny ryzyka całkowitego jako głównego narzędzia w postępowaniu z chorym jest podstawą wytycznych, począwszy od ich pierwszej edycji (1994) [1]. Klinicyści bowiem leczą całego chorego (a nie poszczególne czynniki ryzyka), którego ryzyko sercowo-naczyniowe zwykle odzwierciedla złożone skutki wpływu wielu czynników ryzyka, mogących wzajemnie oddziaływać na siebie, czasem w sposób synergiczny.

Mimo częstych pytań klinicyistów o wartości progowe dla wdrożenia interwencji, jest to zagadnienie problematyczne, jako że ryzyko ma charakter ciągły i nie istnieje konkretny punkt, w którym, na przykład, wprowadzenie leku jest automatycznie wskazane. Problemem tym zajęto się bardziej szczegółowo, podobnie jak zagadnieniem poradnictwa dla osób młodych o niskim bezwzględnym, lecz wysokim względnym ryzyku, a także faktem, że wszyscy ludzie w wieku podeszłym ostatecznie znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka zgonu oraz mogą być w sposób nadmierny poddani farmakoterapii.

Ogólne cele prewencji sercowo-naczyniowej obejmują redukcję śmiertelności i zachorowalności wśród osób wysokiego bezwzględnego ryzyka oraz wspieranie osób niskiego bezwzględnego ryzyka w utrzymaniu tego statusu przez zdrowy tryb życia. Pomocne są tu tabele ryzyka – jeżeli na przykład trudno jest osiągnąć pełną kontrolę BP, nadal można obniżyć ryzyko całkowite przez zaprzestanie palenia tytoniu lub być może redukcję poziomu cholesterolu w dalszym etapie. Mimo że wartości progowe całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego zawarte w obecnych wytycznych są ustanowione arbitralnie, jeszcze bardziej problematyczne są cele dla poszczególnych czynników ryzyka, bowiem zawsze będą one dyskusyjne, nie zawsze są osiągalne i w znacznym stopniu wydają się promować podejście do prewencji oparte na pojedynczych czynnikach ryzyka. Jednak klinicyści pytają o wskazówki, więc podjęto próbę zdefiniowania pożądanych poziomów poszczególnych czynników ryzyka w kontekście bliżej określonych celów.

Priorytety

Najwięcej korzyści z działań prewencyjnych odnoszą osoby z grupy najwyższego ryzyka, co pociąga za sobą następujące priorytety:

Jakie są grupy priorytetowe prewencji CVD w praktyce klinicznej?

1. Chorzy z potwierdzoną CVD na podłożu miażdżycowym
2. Osoby bezobjawowe wysokiego ryzyka CVD z powodu:
 - 2.1. obecności wielu czynników ryzyka prowadzących do podwyższonego ryzyka całkowitego CVD (10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD $\geq 5\%$)
 - 2.2. cukrzycy typu 2 lub typu 1 z mikroalbuminurią
 - 2.3. znacząco podwyższonego pojedynczego czynnika ryzyka, zwłaszcza w powiązaniu z krańcowym uszkodzeniem narządowym
3. Bliscy krewni osób, u których przedwcześnie wystąpiła CVD na podłożu miażdżycowym, lub krewni osób szczególnie wysokiego ryzyka

Jakie są cele prewencji chorób sercowo-naczyniowych?

Cele prewencji chorób sercowo-naczyniowych:

1. Wsparcie osób z grupy niskiego ryzyka w utrzymaniu tego statusu w ciągu całego życia oraz pomoc tym, u których ryzyko jest najwyższe, w jego redukcji
2. Osiągnięcie następujących cech przez osoby dążące do utrzymania zdrowia:
 - 2.1. niepalenie tytoniu
 - 2.2. zdrowe nawyki żywieniowe
 - 2.3. aktywność fizyczna: 30 min umiarkowanej aktywności fizycznej dziennie
 - 2.4. BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ oraz unikanie otyłości centralnej
 - 2.5. BP $< 140/90 \text{ mmHg}$
 - 2.6. cholesterol całkowity $< 5 \text{ mmol/l}$ ($\approx 190 \text{ mg/dl}$)
 - 2.7. cholesterol LDL $< 3 \text{ mmol/l}$ ($\approx 115 \text{ mg/dl}$)
 - 2.8. poziom glukozy we krwi $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\approx 110 \text{ mg/dl}$)
3. Uzyskanie bardziej rygorystycznej kontroli czynników ryzyka u osób z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza z ustaloną CVD lub cukrzycą:
 - 3.1. ciśnienie krwi $< 130/80 \text{ mmHg}$, jeżeli to możliwe
 - 3.2. cholesterol całkowity $< 4,5 \text{ mmol/l}$ ($\approx 175 \text{ mg/dl}$), opcjonalnie $< 4 \text{ mmol/l}$ ($\approx 155 \text{ mg/dl}$), jeżeli to możliwe
 - 3.3. cholesterol LDL $< 2,5 \text{ mmol/l}$ ($\approx 100 \text{ mg/dl}$), opcjonalnie $< 2 \text{ mmol/l}$ ($\approx 80 \text{ mg/dl}$), jeżeli to możliwe
 - 3.4. poziom glukozy na czczo we krwi $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\approx 110 \text{ mg/dl}$) oraz HbA_{1c} $< 6,5\%$, jeżeli to możliwe
4. Rozważenie kardioprotekcyjnego leczenia farmakologicznego u chorych z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza z ustaloną CVD na podłożu miażdżycowym

Ogólnie, osobę w średnim wieku z 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu CVD wynoszącym 5% lub więcej należy uznać za należącą do grupy wysokiego ryzyka. Analiza danych pochodzących z badania FINRISK MONICA (wnoszącego zasadniczy wkład w tabele SCORE dla populacji wysokiego ryzyka) sugeruje, że równoważne ryzyko całkowite (zdarzeń zakończonych oraz niezakończonych zgonem) wynosi ok. 10% – więcej u młodych mężczyzn i mniej u kobiet oraz w wieku starszym. Prawdopodobieństwo dodatkowego wdrożenia leczenia farmakologicznego wzrasta wraz ze wzrostem ryzyka.

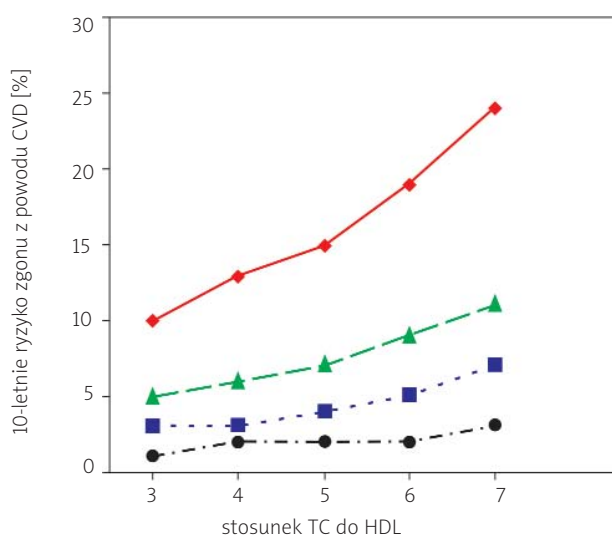
Ocena ryzyka całkowitego

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe wg obecnych wytycznych oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia u danej osoby zdarzenia sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym w danym okresie.

Znaczenie oceny ryzyka całkowitego, zanim zostaną podjęte decyzje dotyczące postępowania, przedstawiają Tabela 2. oraz Rycina 1. Jak obrazuje rycina, wpływ poziomu lipidów na ryzyko jest niewielki u kobiet z grupy niskiego ryzyka, przy czym korzyści związane z płcią żeńską zanikają w wypadku połączenia palenia tytoniu i umiarkowanego nadciśnienia. Tabela 2. pokazuje, iż osoba z poziomem cholesterolu całkowitego 8 mmol/l może mieć 10-krotnie mniejsze ryzyko w porównaniu z osobą z poziomem cholesterolu 5 mmol/l, która jest palaczem, płcią męską, chorującą na nadciśnienie. Przeprowadzone z randomizacją badania kontrolne leków dotyczące poje-

dynczych czynników ryzyka nie dostarczają danych w pełni odnoszących się do tych zagadnień. Podczas gdy badania kontrolne, takie jak EuroAspire [38, 39], sugerują nieadekwatne postępowanie z czynnikami ryzyka u osób, u których jest ono najwyższe, prawdopodobne jest również to, że istnieje możliwość znaczącego nadużycia leków u osób niskiego ryzyka bez przebytego epizodu naczyniowego. Jest to skutek niewłaściwego przeniesienia wyników badań, przeprowadzonych głównie na populacji mężczyzn wysokiego ryzyka, na osoby należące do grupy ryzyka niskiego. Ogólnie – kobiety, osoby starsze i młode są niedostatecznie reprezentowane w klasycznych badaniach klinicznych, na których opierały wytyczne do chwili obecnej.

Powyższe rozważania mają znaczenie dla praktyki klinicznej, bowiem dla klinicysty istotna jest zdolność szybkiej i wystarczająco dokładnej oceny ryzyka, umożliwiającej podjęcie logicznych decyzji co do postępowania.



- ◆— mężczyźni palący, SBP=160 mmHg
- ▲— mężczyźni niepalący, SBP=120 mmHg
- kobiety palące, SBP=160 mmHg
- kobiety niepalące, SBP=160 mmHg

Rycina 1. Zależność stosunku cholesterolu całkowitego (TC) do cholesterolu HDL i zgonu z powodu CVD w ciągu 10 kolejnych lat u 60-letnich kobiet i mężczyzn z lub bez czynników ryzyka, na podstawie funkcji ryzyka uzyskanej z danych systemu SCORE

SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*)

Tabela 2. Wpływ kombinacji czynników na ryzyko

Płeć	Wiek [lata]	Cholesterol [mmol/l]	BP [mmHg]	Palenie tytoniu	Ryzyko [%]
Kobiety	60	8	120	nie	2
Kobiety	60	7	140	tak	5
Mężczyźni	60	6	160	nie	8
Mężczyźni	60	5	180	tak	21

Jak ocenić ryzyko?

Jak szybko i prosto ocenić ryzyko CVD?

- **Chorzy:**
 - ze znaną CVD,
 - z cukrzycą typu 2 lub typu 1 z mikroalbuminurią,
 - z wysokim poziomem pojedynczych czynników ryzyka już znajdujących się w grupie WYSOKIEGO RYZYKA CVD i wymagających postępowania ukierunkowanego na wszystkie czynniki ryzyka.
- **U innych osób** ocenę całkowitego ryzyka można przeprowadzić z zastosowaniem tabel ryzyka SCORE – jest to szczególnie istotne, ponieważ u wielu osób występuje kilka umiarkowanie nasilonych czynników ryzyka, których kombinacja daje nieoczekiwanie wysoki poziom całkowitego ryzyka CVD.

Potrzeba szybkiej i łatwej oceny ryzyka całkowitego doprowadziła do opracowania tabeli ryzyka zastosowanej w wytycznych z lat 1994 i 1998 [1, 2, 41]. Wiązało się z nią wiele problemów. Po pierwsze, źródłem były dane amerykańskie pochodzące z badania *Framingham*, których zastosowanie do populacji europejskich nie jest pewne. Po drugie, zastosowany zbiór danych jest zbyt mały. Po trzecie, definicje zdarzeń CHD niezakończonych zgonem różniły się od zastosowanych w innych badaniach, co utrudnia weryfikację wiarygodności tabeli. Wreszcie, niemożliwa była ocena ryzyka wystąpienia innych manifestacji klinicznych miażdżycy tętnic, takich jak udar lub tętniak aorty brzusznej.

Wytyczne z 2003 r. wprowadziły nowy system oceny ryzyka, zwany SCORE [42]. Bazuje on na danych pochodzących z 12 europejskich badań kohortowych, obejmujących 205 178 osób zbadanych wyjściowo pomiędzy rokiem 1970 a 1988, 2,7 mln osobolat obserwacji i 7934 zgonu z powodów sercowo-naczyniowych.

Zadaniem tabel ryzyka, takich jak SCORE, jest ułatwienie oceny ryzyka u pozornie zdrowych osób. Pacjenci po przeżytym epizodzie klinicznym, takim jak ostry ze-

spół wieńcowy (ACS) lub udar, chorujący na cukrzycę typu 2 lub typu 1 z mikroalbuminurią lub z istotnie wysokim poziomem pojedynczego czynnika ryzyka są już uznawani za obarczonych znacząco podwyższonym ryzykiem i automatycznie kwalifikują się do intensywnej oceny ryzyka i podjęcia odpowiedniego postępowania.

System SCORE różni się od wcześniejszych systemów oceny ryzyka w wielu zasadniczych kwestiach i uległ pewnym modyfikacjom na potrzeby obecnych wytycznych:

- System SCORE służy do oceny 10-letniego ryzyka pierwszego śmiertelnego zdarzenia na podłożu miażdżycowym – MI, udaru, tętniaka aorty lub innych. System obejmuje wszystkie pozycje kodowe ICD (ang. *International Classification of Diseases*, Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób), co do których istnieje przypuszczenie, że ich etiologia jest w dużym stopniu miażdżycowa. Większość innych systemów ocenia jedynie ryzyko CHD.
- Wybór parametru śmiertelności z powodu CVD, a nie całkowitej liczby (zakończonych i niezakończonych zgonem) zdarzeń, był zamierzony, lecz nie ogólnie przyjęty. Odsetek zdarzeń niezakończonych zgonem zależy istotnie od zastosowanych definicji i metod użytych w jego ocenie. Odkąd gromadzono badane kohorty do systemu SCORE, zaszło wiele uderzających zmian zarówno w zakresie metod diagnostycznych, jak i terapeutycznych. Zastosowanie parametru odsetka zgonów umożliwia rekalkulację uwzględniającą trendy czasowe śmiertelności z powodu CVD. Ryzyko oceniane wg jakiegokolwiek systemu będzie zawyżone w krajach, w których nastąpiło zmniejszenie śmiertelności, natomiast zaniżone tam, gdzie śmiertelność wzrosła. Przy dostępności dobrej jakości aktualnych danych dotyczących śmiertelności i rozpowszechnienia czynników ryzyka możliwe jest przeskalowanie pozwalające na prześledzenie trendów sekularnych. Z uwagi na jakość danych nie można tego dokonać w wypadku zdarzeń niezakończonych zgonem. Z tego powodu stworzono tabele ryzyka śmiertelności z powodu CVD, które faktycznie dostosowano do użytku w wielu krajach europejskich. Wersje *HeartScore* dostosowane dla danych państw dostępne są dla Belgii, Niemiec, Grecji, Holandii, Polski, Hiszpanii i Szwecji. Tym niemniej istotne jest odniesienie się do kwestii ryzyka całkowitego.

Według wytycznych z roku 2003 [3], 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD wynoszące 5% lub więcej było arbitralnie uważane za kwalifikujące do grupy wysokiego ryzyka. Oznacza to 95% szans na uniknięcie śmierci w okresie 10 lat, co nie jest wartością efektywną, gdy się prowadzi poradnictwo dla chorych. Według nowej nomenklatury wytycznych 2007 r., każda osoba z 10-letnim ryzykiem zgonu wynoszącym 5% lub więcej ma *podwyższone ryzyko*. Oczywiście, całkowite ryzyko zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem jest wyższe, a klinicyści naturalnie oczekują jego oszacowania. Największy wkład w tabele

wysokiego ryzyka systemu SCORE wniosło badanie FINRISK. Zawiera ono dane obejmujące zdarzenia niezakończone zgonem, zdefiniowane wg projektu MONICA [43]. Jeśli obliczamy całkowity odsetek zdarzeń na podstawie danych FINRISK, okazuje się, iż na poziomie (5%), przy którym należy oczekiwać intensyfikacji poradnictwa i działań ukierunkowanych na czynniki ryzyka, całkowite ryzyko wynosi 10% więcej (15%) u młodych mężczyzn, nieco mniej natomiast u kobiet. Wskaźnik przeliczający śmiertelność z powodu CVD na całkowitą liczbę zdarzeń jest mniejszy także u osób starszych. Powodem jest przypuszczalnie fakt, że w tej grupie istnieje większe prawdopodobieństwo, że pierwsze zdarzenie skończy się zgonem.

Jak wspomniano na wstępie, klinicyści często pytają o wartości progowe dla wdrożenia określonych interwencji. Jest to jednak problematyczne, albowiem ryzyko ma charakter ciągły i nie istnieją progi, po przekroczeniu których wskazana jest, na przykład, farmakoterapia. Szczególnym problemem jest ocena ryzyka ludzi młodych z wysokim poziomem czynników ryzyka – niskie ryzyko bezwzględne może maskować wysoki stopień ryzyka względnego. W wytycznych z roku 2003 [3] sugerowano ekstrapolację ryzyka na 60. rok życia, aby podkreślić możliwość wystąpienia wysokiego bezwzględnego ryzyka w razie niepodjęcia środków zapobiegawczych. Zamierzeniem nie było poddawanie osób młodych takiemu leczeniu, jak gdyby mieli oni 60 lat, choć dosłowna interpretacja powyższej sugestii mogłaby prowadzić do nadmiernego stosowania leczenia farmakologicznego u osób młodych. Ta część tekstu została przeredagowana, a do tabel ryzyka bezwzględnego dodano elementy dotyczące ryzyka względnego. Pokazuje to, że modyfikacja stylu życia może istotnie zmniejszyć ryzyko, redukując również jego narastanie związane ze starzeniem.

- Osobną sprawą jest ocena ryzyka u osób starszych. W pewnych grupach wiekowych, a dotyczy to ogromnej większości, szczególnie mężczyzn, szacunkowe ryzyko przekroczy próg 5–10%, co wynika jedynie z wieku (i płci), podczas gdy inne czynniki ryzyka CVD pozostają na niskim poziomie. Fakt ten może prowadzić do nadużywania farmakoterapii w wieku starszym. O ile nie ma jasnych wskazań, leczenie zapobiegawcze musi tu być poparte dowodami naukowymi.
- Dotychczas przedstawiono tabele zarówno dla cholesterolu całkowitego, jak i stosunku cholesterolu do cholesterolu HDL. Wyglądają one podobnie, niemniej jednak dalsze, nieopublikowane dotąd prace z wykorzystaniem bazy danych systemu SCORE wykazały, że cholesterol HDL jako niezależna zmienna może być istotnym czynnikiem predykcji ryzyka.
- Uwzględnienie wpływu dodatkowych czynników ryzyka, takich jak cholesterol HDL, masa ciała, wywiad rodzinny i nowsze markery ryzyka, jest trudne z uwagi na ograniczenia, jakie niesie ze sobą drukowana forma tabel. Ograniczeń tych w dużym stopniu nie ma elektroniczna, inter-

aktywna wersja systemu SCORE, zwana *HeartScore* (dostępna za pośrednictwem strony escardio.org). W obecnej formie jest to elektroniczna replika SCORE, z możliwością wykorzystania rezultatów nowych analiz systemu SCORE, takich jak dotyczące cholesterolu HDL, w miarę ich sprawdzania i zatwierdzania. Należy jednak podkreślić, że mimo identyfikacji wielu czynników ryzyka, innych niż te uwzględnione w tabelach ryzyka (takie jak poziomy CRP i homocysteiny), ich wkład w ocenę ryzyka bezwzględniego u indywidualnych osób jest ogólnie niewielki.

- Ponownie przeanalizowano znaczenie pochodzących z wywiadu informacji dotyczących cukrzycy. Choć istnieją różnice pomiędzy kohortami, w ogólnym zarysie wpływ cukrzycy na poziom ryzyka okazuje się większy niż w systemach oceny ryzyka opartych na badaniu kohortowym *Framingham*, z ryzykiem względnym wynoszącym 5 dla kobiet i 3 dla mężczyzn.

Niektóre korzyści ze stosowania tabeli ryzyka zostały zestawione poniżej:

Zalety tabeli ryzyka SCORE:

- intuicyjne, łatwe w użyciu narzędzie,
- bierze pod uwagę wieloczynnikową naturę CVD,
- służy do oceny ryzyka wszystkich postaci CVD o podłożu miażdżycowym, nie tylko CHD,
- umożliwia elastyczność postępowania – jeżeli nie można osiągnąć idealnego poziomu danego czynnika ryzyka, nadal można zredukować ryzyko całkowite, oddziałując na inne czynniki,
- pozwala na bardziej obiektywną ocenę ryzyka w przedziale czasowym,
- tworzy wspólny język dla klinicystów dotyczący czynników ryzyka,
- ukazuje, jak się zmienia ryzyko wraz z wiekiem,
- nowa tabela ryzyka względnego pomaga zilustrować, w jaki sposób osoba młoda z niskim bezwzględnym ryzykiem może się znaleźć w grupie istotnie wyższego, lecz dającego się zredukować ryzyka.

Jak wykorzystać table systemu SCORE do oceny ryzyka całkowitego CVD u chorych bezobjawowych?

1. W wypadku takich państw, jak: Belgia*, Francja, Grecja*, Włochy, Luksemburg, Hiszpania*, Szwajcaria i Portugalia, zastosuj table niskiego ryzyka; w wypadku innych państw europejskich zastosuj table wysokiego ryzyka.
*Obecnie są dostępne zaktualizowane, ponownie wyskalowane table dla Belgii, Niemiec, Grecji, Holandii, Polski, Hiszpanii i Szwecji
2. Znajdź komórkę najbardziej odpowiadającą danej osobie pod względem wieku, poziomu cholesterolu i wartości BP, pamiętając, że ryzyko będzie wyższe w miarę zbliżania się do kolejnej kategorii wiekowej, wyższego poziomu cholesterolu i wartości BP.
3. Sprawdź kwalifikatory.
4. Ustal bezwzględne 10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD.

Zwróć uwagę, że niskie bezwzględne ryzyko u osób młodych może maskować wysokie ryzyko względne – można to wytłumaczyć danej osobie za pomocą tabel ryzyka względnego. W miarę starzenia, wysokie ryzyko względne będzie przekładać się na wysokie ryzyko bezwzględne. U tych osób niezbędne jest zintensyfikowanie poradnictwa dotyczącego modyfikacji stylu życia.

Ocena ryzyka z zastosowaniem systemu SCORE – kwalifikatory:

- Klinicysta musi się posługiwać tabelami w świetle własnej wiedzy i oceny, ze szczególnym uwzględnieniem uwarunkowań lokalnych.
- Podobnie jak w wypadku innych systemów, ocena ryzyka będzie nadmiernie wysoka w krajach, gdzie śmiertelność z powodu CVD maleje, i zbyt niska w państwach, gdzie ma ona tendencję wzrostową.
- W porównaniu z mężczyznami, u kobiet ryzyko wydaje się niższe w każdej kategorii wiekowej. Jest to mylące, jako że ostatecznie więcej kobiet niż mężczyzn umiera z powodu CVD. Analiza tabel pokazuje, że ryzyko u nich jest jedynie oddalone maksymalnie o 10 lat.
- Poziom ryzyka może być wyższy, niż wskazują table, u:
 - osób prowadzących siedzący tryb życia lub otyłych, zwłaszcza z otyłością centralną,
 - osób z wywiadem rodzinnym obciążonym przedwczesnym występowaniem CVD,
 - chorych z niższych warstw społecznych,
 - chorych z cukrzycą – ryzyko może być pięciokrotnie wyższe u kobiet i trzykrotnie wyższe u mężczyzn z cukrzycą w porównaniu z osobami bez tej choroby,
 - osób z niskim poziomem cholesterolu HDL i wysokim poziomem trójglicerydów,
 - osób bezobjawowych z wykładnikami miażdżycy tętnic w stadium przedklinicznym, na przykład ze zmniejszonym wskaźnikiem kostka-ramię, lub na podstawie badań obrazowych, jak ultrasonografia tętnic szyjnych lub tomografia komputerowa.

Ryciny 2.–6. przedstawiają table systemu SCORE, łącznie z tabelami ryzyka względnego.

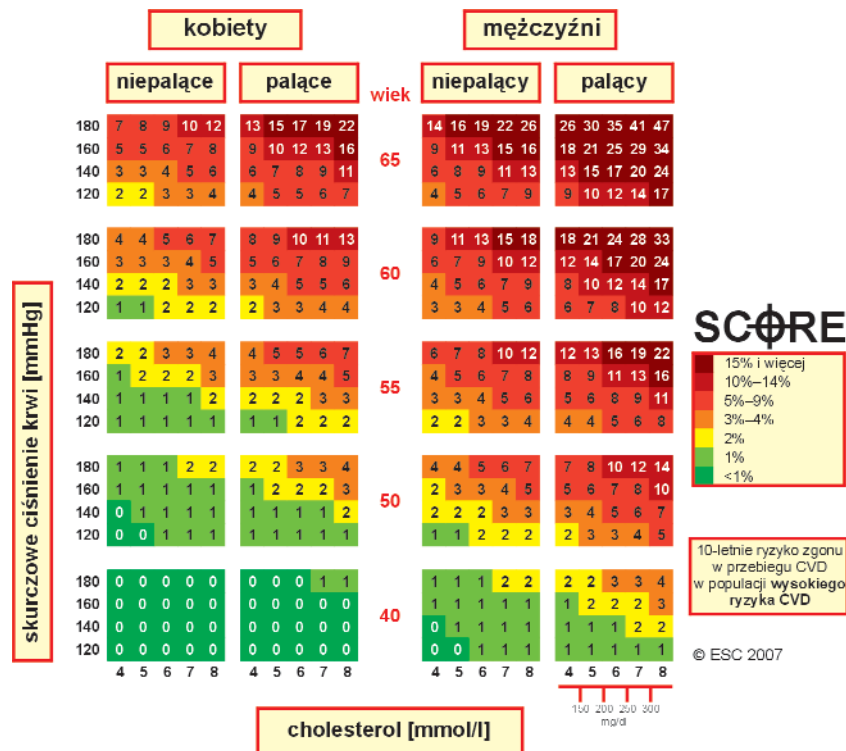
Tabela ryzyka względnego na Rycinie 6. jest użyteczna przy wyjaśnianiu osobie w młodym wieku, że mimo niskiego bezwzględnego ryzyka, może ono być 10–12 razy większe w porównaniu z osobą w podobnym wieku z niskim poziomem czynników ryzyka.

Wnioski

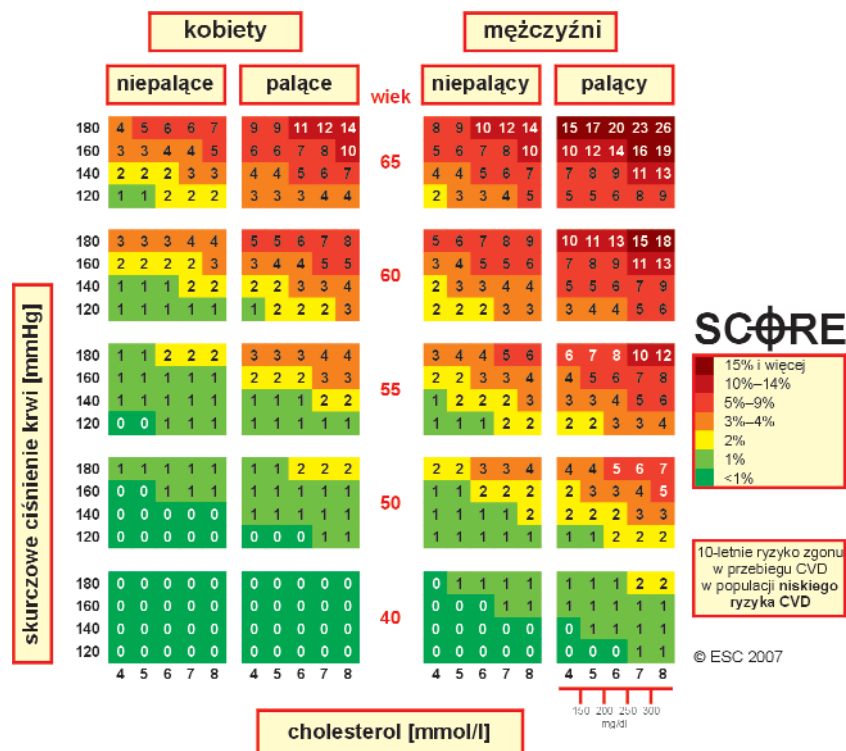
Zdefiniowane w tym rozdziale na użytek kliniczny priorytety odzwierciedlają fakt, iż najczęściej z działań prewencyjnych zyskują osoby znajdujące się w grupie wysokiego ryzyka zdarzeń na podłożu CVD. Podejście to powinno uzupełniać działania publiczne mające na celu redukcję czynników ryzyka w społeczeństwie i promujące zdrowy styl życia.

Ocena **ryzyka całkowitego** pozostaje zasadniczą częścią obecnych wytycznych. System SCORE zaktualizowano pod kątem oceny ryzyka całkowitego i ryzyka zgonu z powodu CVD. Włączono nowe dane dotyczące cukrzycy. Dodano informacje na temat względnego i bezwzględnego ryzyka w celu ułatwienia poradnictwa dla osób młodych, których niskie ryzyko bezwzględne może maskować istotne i modyfikowalne ryzyko związane z wiekiem.

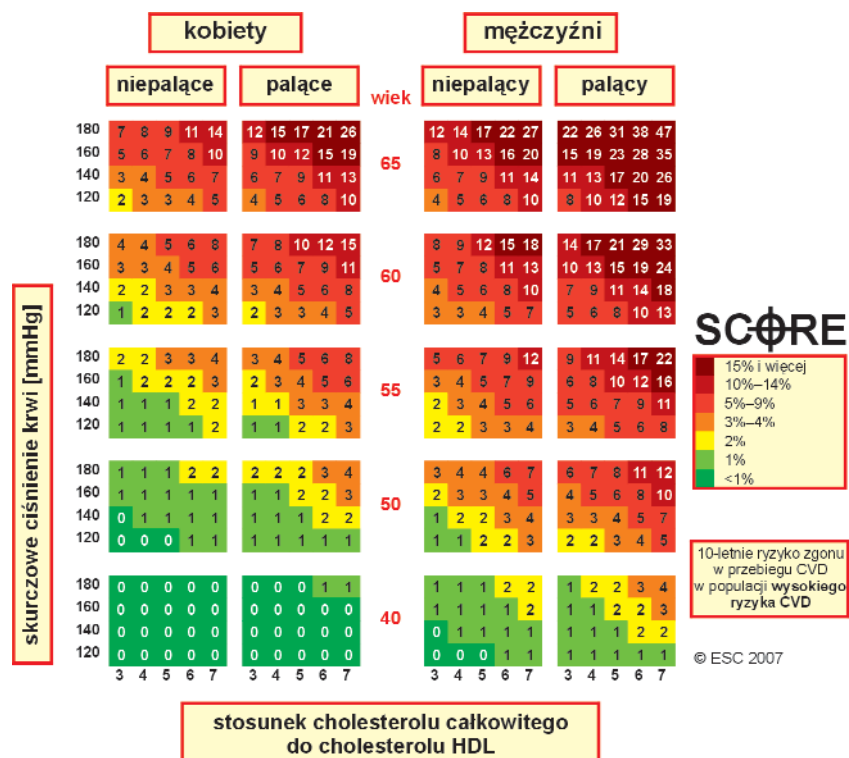
Ogólnie wiadomo, że trudno jest narzucić arbitralnie przyjęte progi lub wartości docelowe dla zmiennych ciągłych, takich jak ryzyko. Niemniej jednak cele definiuje się w kategoriach pożądaných poziomów poszczególnych



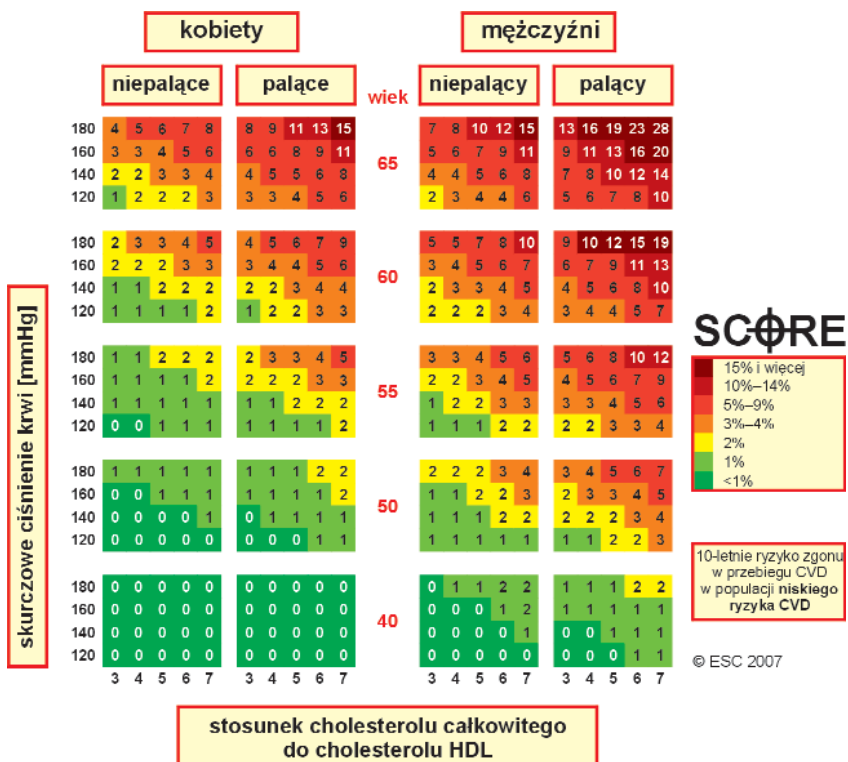
Rycina 2. Tablica SCORE – 10-letnie ryzyko zgonu w przebiegu CVD w populacji wysokiego ryzyka na podstawie następujących czynników: wieku, płci, palenia tytoniu, skurczowego ciśnienia krwi oraz cholesterolu całkowitego



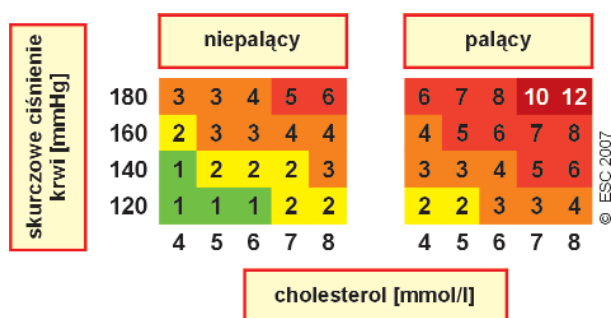
Rycina 3. Tablica SCORE – 10-letnie ryzyko zgonu w przebiegu CVD w populacji niskiego ryzyka na podstawie następujących czynników: wieku, płci, palenia tytoniu, skurczowego ciśnienia krwi oraz cholesterolu całkowitego



Rycina 4. Tablica SCORE – 10-letnie ryzyko zgonu w przebiegu CVD w populacji wysokiego ryzyka na podstawie następujących czynników: wieku, płci, palenia tytoniu, skurczowego ciśnienia krwi oraz stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL



Rycina 5. Tablica SCORE – 10-letnie ryzyko zgonu w przebiegu CVD w populacji niskiego ryzyka na podstawie następujących czynników: wieku, płci, palenia tytoniu, skurczowego ciśnienia krwi oraz stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL



Rycina 6. Tabela ryzyka względnego

czynników ryzyka, co należy postrzegać jako pomoc dla klinicystów w planowaniu strategii postępowania wobec ich chorych. Podkreśla się nadrzędność działań ukierunkowanych na ryzyko całkowite, a nie koncentrowanie się na poszczególnych jego czynnikach.

Wyszczególnienie priorytetów, ocena ryzyka i określenie celów to próba przekazania złożonych problemów w sposób prosty i dostępny. Znaczna prostota czyni je podatnymi na słowa krytyki, przede wszystkim jednak wymagają one interpretacji w świetle szczegółowej wiedzy lekarza na temat swoich chorych i w świetle uwarunkowań i zaleceń lokalnych.

Zamieszczony na str. 18 diagram przedstawia krótkie podsumowanie zaleceń.

Zasady modyfikacji zachowań i postępowanie wobec czynników ryzyka wynikających z zachowania

Podstawy naukowe

Lekarze i inni specjaliści z zakresu ochrony zdrowia w warunkach opieki podstawowej i ambulatoryjnej znajdują się na wyjątkowej pozycji, umożliwiającą istotny wkład w poprawę prewencji i postępowania w przypadku CVD. Lekarze są postrzegani przez ogół jako pewne i wiarygodne źródło informacji o zdrowiu i zasadach postępowania. Chorzy zwykle chcą uzyskać od lekarzy tyle informacji, ile jest to możliwe. Często wolą uzyskać od nich wsparcie w celu zmiany nawyków, takich jak palenie, odżywianie i dieta oraz aktywność fizyczna, niż gdzie indziej uczestniczyć w specjalnych programach.

Wzajemne relacje lekarz/opiekun – chory jako narzędzie zmiany nawyków

Przyjazne relacje lekarz – chory są potężnym narzędziem wspierającym chorego w zmaganiu się ze stresem i chorobą, jak i w stosowaniu się do zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia oraz leczenia.

Wsparcie socjalne udzielane przez świadczeniodawców, włączając lekarzy, oraz współudział w podejmowaniu decyzji może wspomóc chorych w utrzymaniu zdrowych nawyków oraz stosowaniu się do porad lekarskich.

Wcześniejsze nieskuteczne próby modyfikacji zachowań często są przyczyną mniejszej skuteczności w następnych próbach zmian, co prowadzi do kolejnej porażki. Zasadniczym krokiem w zamianie negatywnych doświadczeń na pozytywne jest ustalenie realnych celów, co w połączeniu z samokontrolą wg wybranego modelu zachowań jest głównym narzędziem osiągnięcia wyniku pozytywnego. To z kolei będzie służyć zwiększeniu skuteczności w realizacji wybranego stylu życia, a później pozwoli na ustanowienie nowych celów. Posuwanie się do przodu kolejno stawianymi, małymi krokami jest jednym z kluczowych punktów w długofalowej modyfikacji zachowań.

Interwencje specjalistyczne i wielomodalne

Wykazano pozytywny wpływ wielu strategii obejmujących specjalistyczne interwencje psychosocjalne na czynniki ryzyka, przy czym interwencje te różnią się swym zakresem i rodzajem podejścia. Nawet jeżeli w zamierzeniu ukierunkowane są tylko na pojedynczy czynnik ryzyka związany z nawykami, interwencje behawioralne typu grupowego często zawierają elementy oddziałujące na liczne czynniki ryzyka. Działania uzupełniające standardową opiekę kardiologiczną o komponenty psychosocjalne i psychoedukacyjne mogą istotnie poprawić jakość życia i ograniczyć czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [44–46].

Aspekty praktyczne: postępowanie dotyczące czynników ryzyka wynikających z zachowania

Postępowanie ukierunkowane na całkowite ryzyko związane z CVD.

Wskazówki wspomagające zmianę nawyków:

- poświęć choremu wystarczająco dużo czasu,
- rozmawiaj z chorym, postępując się jego własnym językiem,
- rozwiń życzliwą współpracę z chorym,
- słuchaj uważnie i poznaj silne oraz słabe punkty w postawie chorego dotyczące choroby i zmian stylu życia,
- upewnij się, czy chory rozumie zależność między stylem życia a chorobą,
- zaakceptuj osobiste spojrzenie chorego na chorobę oraz pozwól wyrazić obawy i niepokoje,
- przyznaj, że zmiana długotrwałych nawyków jest trudna, a podtrzymywane stopniowe zmiany są często bardziej trwałe,
- uzyskaj zobowiązanie co do zmiany stylu życia,
- zaangażuj chorego w identyfikowanie czynników ryzyka, których poziom należy zmienić,
- zbadaj potencjalne przeszkody stojące na drodze do zmian,
- zastosuj kombinację strategii, włączając wzmocnienie własnej zdolności chorego do podjęcia zmian,

Kiedy oceniać całkowite ryzyko CVD?

Gdy pacjent o to prosi

Gdy w trakcie konsultacji okazuje się, że:

- pacjent jest palaczem w średnim wieku
- znany jest jeden lub więcej czynników ryzyka, jak podwyższony poziom cholesterolu we krwi

- wywiad rodzinny jest obciążony przedwczesnym wystąpieniem CVD lub poważnym czynnikiem ryzyka, jak hiperlipidemia
- obecne są objawy charakterystyczne dla CVD

Ocenianie ryzyka: co wykonać?

Należy zastosować system SCORE, jeżeli nie ma ustalonej CVD, cukrzycy, bardzo wysokiego czynnika ryzyka CVD

- **Wywiad:** choroby przebyte, przedwczesna CVD w rodzinie, palenie tytoniu, aktywność fizyczna oraz nawyki żywieniowe
- **Badanie:** BP, HR, osłuchiwanie serca i płuc, tętno na kończynach dolnych, wzrost, masa (indeks masy ciała), obwód w talii
- **Badania laboratoryjne:** mocznik, glukoza i białko; cholesterol i lipidy na czczo, jeżeli to możliwe, (cholesterol HDL i LDL, trójglicerydy), glukoza, kreatynina
- EKG i test wysiłkowy przy podejrzeniu duszności bolesnej
- EKG i należy rozważyć echokardiografię u osób młodych lub z ciężkim nadciśnieniem
- Należy rozważyć oznaczenie wysokiej czułości CRP, lipoproteiny (a), fibrynogenu, homocysteiny, skierowanie do specjalisty w razie przedwczesnej postaci CVD lub podobnej sytuacji w rodzinie

Ustalona CVD

Cukrzyca
typu 2 lub typu 1
z mikroalbuminurią

Istotnie
podwyższony
pojedynczy
czynnik ryzyka

Ryzyko
wg SCORE $\geq 5\%$

Ryzyko
wg SCORE $< 5\%$

Zalecenia dotyczące stylu życia

Zakaz palenia

Redukcja masy ciała, jeżeli BMI ≥ 25 kg/m², a w szczególności gdy BMI ≥ 30 kg/m²

Unikanie przyrostu masy ciała, jeżeli WC wynosi 80–88 cm u kobiet oraz 94–102 cm u mężczyzn. Należy zalecić redukcję masy ciała, jeżeli WC wynosi ≥ 88 cm u kobiet i ≥ 102 cm u mężczyzn

30 min umiarkowane energiczne wysiłku przez większość dni tygodnia; ćwiczenia oraz redukcja masy ciała mogą zapobiec rozwojowi cukrzycy

Zdrowa dieta

- urozmaicone produkty żywieniowe
- odpowiednie spożycie energii, aby uniknąć nadwagi
- zachęcać do: owoców, warzyw, pełnoziarnistych zbóż i pieczywa, ryb (zwłaszcza tłustych), chudego mięsa, niskotłuszczowych produktów mlecznych
- zastąpienie nasyconych kwasów tłuszczowych jedno- i wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi (pochodzenia roślinnego lub z ryb)
- ograniczenie spożycia soli przez osoby z nadciśnieniem

- Zalecenia dotyczące stylu życia dla utrzymania niskiego ryzyka

- Ponowna ocena ryzyka całkowitego w regularnych odstępach czasu

Farmakoterapia

Bardziej prawdopodobna, gdy ryzyko wg SCORE przekracza 5%, a szczególnie gdy sięga 10% lub w razie zmian narządowych W wieku starszym farmakoterapia ogólnie nie jest zalecana, gdy ryzyko wynosi $< 10\%$, chyba że istnieją określone wskazania

Rozważenie leków hipotensyjnych, gdy BP $\geq 140/90$

Rozważenie statyn, jeżeli cholesterol całkowity ≥ 5 lub LDL ≥ 3

Chorzy z CVD: u większości ASA, statyny

Chorzy z cukrzycą: rozważenie leków hipoglikemizujących

- upewnij się, że chory rozumiał Twoje rady i dysponuje środkami umożliwiającymi stosowanie się do nich,
- pomóż stworzyć plan modyfikacji stylu życia,
- bądź rozsądny i wspieraj chorego: „jakiegokolwiek zwiększenie aktywności fizycznej jest korzystne i konstruktywne”,
- wzmocnij wysiłki chorego prowadzące do zmian,
- monitoruj postępy podczas wizyt kontrolnych, mogą być potrzebne ponowne starania,
- włącz w działania inny personel medyczny, gdziekolwiek to możliwe,
- u chorych z jawną CVD lub wysokim poziomem czynników ryzyka uzupełnij standardową opiekę kardiologiczną o komponenty psychosocjalne i/lub psychoedukacyjne,
- zastosuj podejście wielospecjalistyczne, włączając ekspertów w dziedzinie medycyny behawioralnej, zdrowia psychicznego, żywienia itp. oraz specjalistę pomagającego przezwyciężyć oczywiste przeszkody stojące na drodze zmiany stylu życia,
- jeśli to możliwe, zindywidualizuj programy interwencyjne.

Postępowanie ukierunkowane na całkowite ryzyko CVD:

Skąd się biorą trudności w zmianie stylu życia?

- status socjoekonomiczny – niski SES, włączając niski poziom wykształcenia i niskie dochody, utrudnia przyjęcie zmian stylu życia,
- izolacja społeczna – ludzie żyjący samotnie częściej prowadzą niezdrowy tryb życia,
- stres – stres w pracy i w domu utrudnia wprowadzenie i utrzymanie zmian stylu życia,
- negatywne emocje – depresja, niepokój i agresja utrudniają zmianę stylu życia,
- skomplikowane i mylące porady.

Zwiększona świadomość powyższych czynników u lekarzy ułatwia empatię i udzielenie życzliwej, prostej i wyraźnej porady.

Palenie tytoniu

Podstawy naukowe

Istnieje bardzo duża liczba faktów naukowych, które dowodzą szkodliwych efektów zdrowotnych palenia tytoniu [47]. Efekty te zależą od liczby wypalanych papierosów dziennie i czasu trwania nałogu. Skutki palenia tytoniu wpływające na CVD działają synergistycznie z innymi czynnikami ryzyka CVD, jak wiek, płeć, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca.

Wykazano, że palenie biernie zwiększa ryzyko CHD i innych chorób zależnych od palenia [48].

Szeroko donoszono o korzyściach płynących z zaprzestania palenia tytoniu [49, 50]. Niektóre z nich pojawiają się niemal natychmiast, inne natomiast wymagają czasu. Zaprzestanie palenia po zawale serca jest najbardziej skutecznym sposobem prewencji, w związku z tym na osiągnięcie tego celu należy skierować odpowiednie wysiłki.

Aspekty praktyczne: zaprzestanie palenia tytoniu

W każdej sytuacji należy ocenić status chorego pod względem palenia tytoniu.

Wszystkich palaczy należy zachęcić do zaprzestania palenia. Nie ma granicy wiekowej dla osiągnięcia korzyści z pozbycia się tego nałogu.

Postępowanie ukierunkowane na całkowite ryzyko związane z CVD:

Palenie tytoniu:

Wszyscy palacze powinni w sposób profesjonalny zostać zachęceni do całkowitego zaprzestania palenia wszystkich form tytoniu.

Pomocna może być reguła 5A:

- A – *ask* (ang. pytaj): systematycznie identyfikuj wszystkich palaczy przy każdej okazji,
- A – *assess* (ang. oceń): ustal stopień uzależnienia danej osoby od tytoniu i jej gotowość do zaprzestania palenia,
- A – *advise* (ang. poradź): jednoznacznie dopinguj wszystkich palaczy do rzucenia nałogu,
- A – *assist* (ang. wspieraj): uzgodnij strategię zaprzestania palenia, włączając poradnictwo behawioralne, nikotynową terapię zastępczą i/lub interwencję farmakologiczną,
- A – *arrange* (ang. aranżuj): ustal schemat wizyt kontrolnych.

Rzucanie palenia jest trudnym i złożonym procesem, bowiem uzależnienie ma charakter zarówno farmakologiczny, jak i psychiczny. Proces ten może ułatwić profesjonalne wsparcie. Najważniejsza jest stanowcza i wyczerpująca informacja lekarza, iż dana osoba musi przestać palić całkowicie. Chęć rzucenia palenia jest szczególnie silna w momencie rozpoznania CVD na podłożu miażdżycowym oraz w związku z leczeniem inwazyjnym, jak pomostowanie tętnic wieńcowych, przezskórna angioplastyka wieńcowa czy też zabieg z zakresu chirurgii naczyniowej. Równie istotne są porady lekarzy dotyczące pozbycia się nałogu przeznaczone dla osób zdrowych wysokiego ryzyka. Ocena, czy chory jest skłonny podjąć próbę rzucenia palenia, krótkie wielokrotne przypominanie zagrożeń związanych z paleniem tytoniu dla układu sercowo-naczyniowego lub innych układów oraz uzgadnianie określonego planu działania w czasie wizyt kontrolnych to decydujące pierwsze kroki, które powinny być zasadniczymi elementami porady wstępnej w celu rzucenia nałogu w codziennej praktyce.

Pomocne z zaprzestaniu palenia są interwencje zarówno indywidualne, jak i grupowe [51], niemniej jednak jakość komunikacji chory–lekarz wydaje się mieć większe znaczenie niż liczba sesji doradczych czy rodzaj interwencji (indywidualne vs grupowe). Bardzo istotne jest wsparcie ze strony partnera i rodziny. Korzystne jest zaangażowanie rodziny oraz włączenie innych palących jej członków do procesu wspólnego rzucania nałogu.

Szeroko stosowanymi środkami, które pomagają przetrwać pierwsze trudne tygodnie lub miesiące bez papie-

rosa, są nikotynowe gumy do żucia lub nikotynowe plastry transdermalne.

Skuteczne w długofalowym wspomaganii zaprzestania palenia okazały się leki przeciwdepresyjne – bupropion i nortryptylina.

Innym, nowym środkiem farmakologicznym, który może pomóc w pozbyciu się nałogu, jest wardeniklina, agonista nikotynowych receptorów cholinergicznym. Wśród długoletnich palaczy leczonych wardenikliną 23% zaprzestało palenia w ciągu 1 roku, w porównaniu z 15 i 10,3% w grupach otrzymujących odpowiednio bupropion i placebo. Doniesienia o większej skuteczności tego środka w porównaniu z bupropionem i placebo wymagają potwierdzenia.

Odżywianie

Podstawy naukowe

Kwasy tłuszczowe regulują gospodarkę cholesterolową i poziom lipoprotein we krwi, a także przez różne mechanizmy wpływają na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, jak BP, hemostaza i masa ciała. Istnieją silne, konsekwentne i stopniowane zależności między spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych, poziomem cholesterolu we krwi i masowym występowaniem CVD. Zależności te są uznawane za powszechne. Kwasy tłuszczowe n-3 przeciwnie – wykazały działanie ochronne wobec zdarzeń zakończonych zgonem u chorych po przebytych MI. Spożycie sodu, zwłaszcza w postaci chlorku, wpływa na tętnicze BP, a co za tym idzie – na ryzyko nadciśnienia, udaru, CHD i niewydolności serca. Badania interwencyjne z suplementacją witamin nie wykazały jakiegokolwiek ochrony przed CHD. Poza mikro i makroelementami, wzorce dietetyczne zawierające owoce i warzywa, oleje bogate w jednonienasycone kwasy tłuszczowe (takie jak olej z oliwek), niskotłuszczowe produkty mleczne wiążą się ze zmniejszoną częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Aspekty praktyczne: postępowanie

Dietetyka jest integralnym elementem postępowania u chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wszyscy chorzy z CVD oraz osoby z grupy wysokiego ryzyka muszą uzyskać profesjonalną poradę dotyczącą żywienia i opcji dietetycznych zmniejszających ryzyko sercowo-naczyniowe. Urozmaicona i zrównoważona pod względem energetycznym dieta oraz regularne ćwiczenia mają podstawowe znaczenie dla zachowania zdrowego układu sercowo-naczyniowego.

Postępowanie ukierunkowane na całkowite ryzyko związane z CVD.

Zdrowe nawyki żywieniowe:

Wszyscy chorzy muszą uzyskać wskazówki dotyczące nawyków żywieniowych wiążących się ze zmniejszeniem ryzyka CVD. W miarę możliwości osoby wysokiego ryzyka powinny uzyskać specjalistyczną poradę dietetyczną.

Ogólne zalecenia powinny być dostosowane do lokalnych zwyczajów:

- należy spożywać żywność urozmaiconą,
- należy dostarczać w pożywieniu tyle energii, aby uniknąć nadwagi,
- należy spożywać: owoce, warzywa, pełnoziarniste zboża i pieczywo, ryby (szczególnie tłuste), chude mięso, niskotłuszczowe produkty mleczne,
- należy zastąpić nasycone kwasy tłuszczowe ww. produktami oraz jednonienasyconymi i wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi pochodzącymi ze źródeł roślinnych i z ryb w celu zmniejszenia całkowitej ilości tłuszczu, tak aby pokrywał <30% zapotrzebowania energetycznego, z czego tłuszcze nasycone <1/3,
- osoby z podwyższonym ciśnieniem tętniczym powinny zredukować spożycie soli przez unikanie soli stołowej i zawartej w gotowych daniach oraz przez spożycie świeżej lub mrożonej niesolonej żywności. Dużą zawartość soli ma wiele przetworzonych i gotowych pokarmów, włączając chleb.

Zalecenia dietetyczne muszą być ustalane indywidualnie, z uwzględnieniem czynników ryzyka występujących u danej osoby – dyslipidemii, nadciśnienia, cukrzycy i otyłości.

Nadwaga i otyłość

Podstawy naukowe

W miarę wzrostu standardu życia społeczeństw śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych początkowo wzrasta, następnie następuje redukcja obu głównych czynników ryzyka – poziomu cholesterolu we krwi i wartości ciśnienia tętniczego, co wraz z poprawą sposobów leczenia przekłada się na obniżenie śmiertelności. Od tych trendów odbiegają masa ciała i cukrzyca, które wykazują tendencję wzrostową. Na całym świecie otyłość staje się epidemią zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [52]. Szacuje się, że obecnie na świecie ponad 1 mld ludzi ma nadwagę, a otyłych jest ponad 300 mln osób. Otyłość i nadwagę ma ponad 1/3 dzieci.

Masa ciała i ryzyko

Obecnie jest oczywiste, że tkanka tłuszczowa, w szczególności wewnątrzbrzuszy tłuszcz trzewny, jest metabolicznie aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym, syntetyzującym i uwalniającym do krwi cały wachlarz peptydów i niepeptydowych związków mogących odgrywać istotną rolę w homeostazie sercowo-naczyniowej. Tłuszcz wiąże się ze zwiększoną sekrecją wolnych kwasów tłuszczowych, hiperinsulinemią, insulinoopornością, nadciśnieniem i dyslipidemią [53, 54]. Oddziałuje to na czynniki ryzyka CVD, a co za tym idzie – na samo ryzyko. Mechaniczne skutki otyłości wpływają na zachowalność i śmiertelność niezwiązaną z przyczynami sercowo-naczyniowymi. Efekty zdrowotne zwiększonej masy ciała podsumowano w Tabeli 3.

Interesujące jest to, że wieloczynnikowe oddziaływanie zależności między poziomami lipidów a ryzykiem oraz między masą ciała a ryzykiem są różne. Podwyższono-

Tabela 3. Wpływ zwiększonej masy ciała na czynniki ryzyka, zachorowalność i śmiertelność

Czynniki ryzyka	Zachorowalność	Śmiertelność
podwyższone BP	cukrzyca typu 2	podwyższona śmiertelność
podwyższony cholesterol całkowity i LDL	insulinooporność	całkowita i o podłożu
obniżony cholesterol HDL	choroba wieńcowa	sercowo-naczyniowym
zwiększony obwód w talii	udar mózgu	
bezdech senny	choroba zwyrodnieniowa stawów (kolana)	
zespół hipowentylacji otyłych	rak	
brak aktywności fizycznej	ból dolnego odcinka kręgosłupa z powodu otyłości	
	duszność	
	zespół policystycznych jajników	
	zaburzenia rozrodu	
	kamica żółciowa	
	astma (nasilenie)	
	zakrzepowe zapalenie żył, zator płucny	
	stany zapalne	
	dysfunkcja układu autonomicznego	

ny poziom cholesterolu we krwi oraz obniżony poziom cholesterolu HDL pozostaje niezależnie związany z ryzykiem po uwzględnieniu innych głównych jego czynników, podczas gdy związek pomiędzy masą ciała a ryzykiem wykazuje tendencję do utraty istotności. Nie należy tego jednak interpretować jako braku znaczenia masy ciała; może to raczej wskazywać, że wywiera ona wpływ na ryzyko poprzez niekorzystne oddziaływanie na liczne pozostałe czynniki ryzyka

Który ze wskaźników otyłości jest najlepszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – indeks masy ciała, obwód w talii czy stosunek obwodu w talii do obwodu w biodrach?

Ostatnie badania wykazały, że regionalna dystrybucja tkanki tłuszczowej może być bardziej istotna w określaniu ryzyka sercowo-naczyniowego niż całkowita masa ciała. Szczególnie nadmierny ośrodkowy (trzewny, brzuszny) tłuszcz ma silny związek z ryzykiem metabolicznym i sercowo-naczyniowym [55]. Obserwacje te zwiększyły zainteresowanie antropometrycznymi pomiarami ryzyka. Większość dostępnych danych dotyczy BMI, stosunku obwodu w talii do obwodu w biodrach (ang. *waist-hip ratio*, WHR), a ostatnio zwykłego obwodu w talii (ang. *waist circumference*, WC). Powyższe miary ryzyka są tanie i ogólnie dostępne. Pomiar WC, choć prosty, może być bardziej narażony na błąd niż BMI. Optymalny poziom pomiaru WC znajduje się w połowie odległości od dolnego brzegu ostatniego żebra do kolca biodrowego przedniego górnego. Dostępne dane przemawiające za każdym sposobem pomiaru są obecnie poddawane analizie.

Indeks masy ciała, wyrażony jako masa [kg] / wysokość do kwadratu [m²], szeroko stosuje się do określania grup pod względem masy ciała, stosując klasyfikację podaną przez narodowe instytuty zdrowia i WHO. U dorosłych nadwagę definiuje się jako podwyższone BMI w zakresie 25–29,9 kg/m², a otyłość jako BMI ≥ 30 kg/m². Wzrastająca wartość BMI wysoce wiąże się z CVD.

Związek pomiędzy wzrastającymi wartościami WC i WHR a zwiększonym ryzykiem rozwoju CVD wykazano w badaniach kohortowych i kliniczno-kontrolnych [56]. Ogólnie biorąc, wykazały one, że pomiar WC jako uzupełnienie BMI daje dodatkowe informacje dotyczące ryzyka CVD. Związek pomiędzy rosnącymi wartościami WC lub WHR i obecnością innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego lub zespołu metabolicznego wykazały liczne badania przekrojowe [57]. Nie ma zgodnych informacji o przewadze jednego z omawianych wskaźników antropometrycznych.

Zarówno raport WHO o otyłości [58], jak i podobny raport zespołu ekspertów amerykańskiego Narodowego Instytutu Serca, Płuc i Krwi (*National Heart, Lung and Blood Institute*, NHLBI) zaleca stosowanie WC jako dodatkowego wskaźnika metabolicznych czynników ryzyka w obrębie każdej kategorii BMI. Spośród różnych definicji [58, 59], w Europie najszerzej są akceptowane wartości graniczne wg WHO. Zalecane są dwa poziomy działania. Pierwszy poziom działania – WC ≥ 94 cm u mężczyzn i ≥ 80 cm u kobiet – reprezentuje wartość progową, przy której nie powinien wystąpić dalszy przyrost masy ciała. Drugi poziom działania – WC ≥ 102 cm u mężczyzn i ≥ 88 cm u kobiet – to próg, przy którym należy zalecić redukcję masy ciała. Wartości graniczne obliczono dla rasy białej. Oczywiście jest, że dla innych ras i grup etnicznych niezbędne są inne punkty końcowe [40].

Podsumowując, nie ma pewnych danych dowodzących przewagi któregokolwiek z parametrów antropometrycznych w predykcji czynników ryzyka. Zaletą WC jest prostota, nieco lepsza wartość w ocenie ryzyka w porównaniu z BMI, parametr ten jest jednak bardziej narażony na błąd pomiaru.

Obrazowanie i dystrybucja tłuszczu

Opisano wiele metod służących ocenie anatomicznej dystrybucji tłuszczu, takich jak tomografia komputerowa (ang. *computer tomography*, CT), ultrasonografia (ang. *ultrasound*, USG) i rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Pozwalają one na monitorowanie zmian wewnątrzbrzuszego tłuszczu, ale są drogie i czasochłonne, a ponadto obecnie traktowane raczej jako specjalistyczne narzędzia badawcze niż metody oceny ryzyka na co dzień.

Pomiary antropometryczne, jak WC i WHR, dostarczają użytecznej oceny proporcji tłuszczu brzuszego lub zawartego w górnej części ciała, lecz nie pozwalają różnicować pomiędzy nagromadzeniem głębokiego tłuszczu brzuszego (trzewnego) i brzuszego tłuszczu podskórnego. Tomografię komputerową można uważać za „złoty standard” nie tylko w ocenie tkanki tłuszczowej, ale także w wielowymiarowym pomiarze ciała [61]. Można tą metodą zmierzyć zarówno całkowitą objętość tkanki tłuszczowej, jak i objętość trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej, z błędem odpowiednio 1,2 i 0,5%.

Rezonans magnetyczny dostarcza podobnych wyników jak CT bez ekspozycji na promieniowanie jonizujące, co jest głównym problemem w obrazowaniu wielowarstwowym. Charakteryzuje się dobrą powtarzalnością w zakresie objętości całkowitej i trzewnej tkanki tłuszczowej [62].

Wiele prac wykazało wysoce istotną korelację między pomiarami wewnątrzbrzusznej tkanki tłuszczowej uzyskanymi w CT i USG [63, 64].

Strzałkowy wymiar brzuszny uzyskuje się zarówno z brzusznych skanów CT, jak i na drodze pomiarów sagittometrem umieszczonym nad brzuchem prostopadle do długiej osi ciała na poziomie grzebienia biodrowego (L4–5). Podczas pomiaru chory leży na sztywnej kozetce ze zgiętymi kolanami [66]. Strzałkowy wymiar brzuszny silnie koreluje z objętością tłuszczu trzewnego, podobnie pomiar za pomocą CT [67]. Obrazowanie za pomocą CT jest drogie i wiąże się z ekspozycją na promieniowanie; jak dotąd nie zaleca się jego wykorzystania w rutynowej klinicznej ocenie ryzyka.

Aspekty praktyczne: postępowanie w otyłości i nadwadze

Zamierzona redukcja masy ciała u chorych otyłych może ograniczyć lub zapobiec wystąpieniu wielu czynników ryzyka CHD związanych z otyłością. Wartość BP obniża się już przed osiągnięciem pożądanej masy ciała.

Postępowanie w odniesieniu do całkowitego ryzyka związanego z CVD.

Masa ciała:

- Nadmierna masa ciała wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i zachorowalnością całkowitą oraz związaną z CVD, na co wpływają po części wzrost BP i poziomu cholesterolu we krwi, obniżony poziom cholesterolu HDL oraz zwiększone prawdopodobieństwo cukrzycy.
- Zaleca się obniżenie masy ciała u osób otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²) oraz u osób z nadwagą (25 \geq BMI < 29,9 kg/m²).
- Mężczyznom z obwodem w talii 94–102 cm oraz kobietom z obwodem w talii 80–88 cm należy poradzić zaprzestanie przybierania na wagę, natomiast gdy obwód w talii wynosi powyżej 102 cm u mężczyzn i 88 cm u kobiet, należy zalecić redukcję masy ciała.
- Podstawą kontroli wagi ciała jest restrykcyjne kontrolowanie liczby przyjmowanych kalorii oraz regularna aktywność fizyczna. Prawdopodobnie poprawa metabolizmu w obrębie centralnej tkanki tłuszczowej następuje nawet przed pojawieniem się obniżenia masy ciała.

Aktywność fizyczna i masa ciała

Istnieją wystarczające dane uzyskane z badań interwencyjnych dowodzące roli aktywności fizycznej oraz umiarkowanego do energicznego wysiłku jako czynników sprzyjających redukcji masy ciała [68]. Wyniki ostatnich badań pokazują, że korzystne efekty mogą się pojawić, zanim skutki treningu będą widoczne [69, 70], a także mogą wpływać na metabolizm brzusznej tkanki tłuszczowej, zanim wystąpi obniżenie masy ciała [69, 70]. Fakt ten może mieć wartość motywacyjną dla osób wysokiego ryzyka rozpoczynających program ćwiczeń.

Dieta i interwencje behawioralne

W celu leczenia otyłości zaproponowano wiele różnych rodzajów diet i interwencji behawioralnych. Kontrola masy ciała zależy od uzyskania właściwej równowagi pomiędzy spożyciem energii i jej wydatkowaniem. Diety różnią się pod względem ilości całkowitej energii przez nie dostarczanej, składu makromolekuł odżywczych (białka, węglowodany i tłuszcze), gęstości energetycznej oraz indeksu glikemicznego [71]. Standardowym sposobem uzyskania redukcji masy ciała jest dieta niskotłuszczowa, oddziałująca korzystnie na poziom cholesterolu HDL. Całkowite spożycie tłuszczu musi być utrzymane na poziomie 25–35% zapotrzebowania energetycznego. Pożądana jest redukcja spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych z uwagi na ich wpływ na profil lipidowy; spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych powinno wynosić <7% [72].

Popularność zyskuje dieta niskowęglowodanowa, powodująca znaczną redukcję masy ciała w krótkim czasie oraz wpływająca korzystnie na poziom trójglicerydów i cholesterolu HDL w osoczu [73]. Niemniej jednak, odległe bezpieczeństwo jej stosowania nadal pozostaje w sferze

badań. Ważną częścią kontroli masy ciała jest ograniczenie spożycia alkoholu, który jest znaczącym źródłem kalorii.

Modyfikacja zachowań, której efektem są długoterminowe zmiany stylu życia prowadzące do stopniowej redukcji masy ciała, jest podstawowym elementem leczenia otyłości. Zgodnie z ostatnim przeglądem bazy danych *Cochrane*, terapia behawioralna i behawioralno-poznawcza pomaga stracić dodatkowe kilogramy, gdy jest uzupełnieniem diety i programów ćwiczeń [74]. Wykazano również, że interwencje behawioralne pomagają utrzymać obniżoną masę ciała [75].

Farmakoterapia nadwagi

Ogólnie biorąc, zastosowanie leków w tej dziedzinie jest niewielkie, a w przeszłości niektóre z substancji wykazywały poważne efekty uboczne.

Orlistat hamuje jelitową lipazę, zapobiegając hydrolizie i wchłanianiu tłuszczu. Spadek masy ciała jest zwykle niewielki, a mogą wystąpić zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Substancja ta powinna być stosowana wraz z pełną i zbilansowaną dietą.

Sibutramina wzmacnia uczucie sytości po posiłku, działając przez metabolity hamujące wychwyty noradrenaliny i serotoniny. Długa jest lista zarówno przeciwwskazań, jak i działań niepożądanych.

Rimonabant jest inhibitorem receptora endokannabinoidowego, który indukuje niewielkie, lecz utrzymujące się zmniejszenie masy ciała przy zastosowaniu w połączeniu z dietą ograniczającą kalorie. Lek ten polepsza tolerancję glukozy, korzystnie wpływa na metabolizm lipidów, jego działanie wiąże się też z niewielkim obniżeniem BP. Badane są możliwe efekty uboczne w postaci depresji. Okaże się jeszcze, czy obiecany wpływ tego leku na masę ciała i inne czynniki ryzyka przełoży się na niepodważalne dowody w postaci obniżonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Aktywność fizyczna

Podstawy naukowe

- Brak regularnej aktywności fizycznej może się przyczynić do wczesnego wystąpienia i progresji CVD.
- Niemal każdy wzrost aktywności fizycznej będzie dawał korzystne efekty zdrowotne.
- Ocena aktywności fizycznej jest kluczowym elementem oceny ryzyka.

Brak aktywności fizycznej jest istotnym problemem zdrowia publicznego w Europie, dzieci stają się mniej aktywne fizycznie i tylko w niektórych krajach mają możliwość wykonania zalecanej dziennej porcji ćwiczeń. Ponad połowa dorastających osób opuszczających szkołę staje się fizycznie nieaktywna.

Dorośli stają w obliczu znaczącego zmniejszenia wymagań fizycznych w miejscu pracy, także mniej ludzi jest aktywnych w czasie wolnym. Siedzący tryb życia

wiąże się z podwojonym ryzykiem przedwczesnego zgonu i z podwyższonym ryzykiem CVD [76, 77]. Unikanie siedzącego trybu życia w wieku dorosłym może zwiększyć całkowitą oczekiwaną długość życia oraz oczekiwaną długość życia bez CVD (o 1,3–3,5 roku) [78].

Trening fizyczny korzystnie wpływa na przebieg miażdżycy, dając redukcję całkowitej śmiertelności o 20–25% [79]. W krajach europejskich mała część chorych z CVD uczestniczy w programach ćwiczeń fizycznych. Jeszcze mniej rekrutuje się do nich chorych z przewlekłą niewydolnością serca (ang. *chronic heart failure*, CHF), mimo że mogą oni odnieść korzyści z zaadaptowanego treningu fizycznego.

Prawie 1/4 populacji osób starszych cierpi z powodu CVD. Fizjologiczne i umysłowe zmiany zachodzące wraz z wiekiem przyczyniają się do braku aktywności fizycznej. Regularne ćwiczenia fizyczne mogą skutecznie spowolnić zmiany związane ze starzeniem, poprawiając funkcjonowanie i wydłużając okres przeżycia wolny od choroby.

Ocenianie aktywności fizycznej

Dostępne są różne metody oceny aktywności fizycznej: metoda podwójnie oznakowanej wody, kalorymetria pośrednia, bezpośrednia obserwacja, monitorowanie aktywności (pedometry, akcelerometry), monitorowanie częstotliwości rytmu serca oraz kwestionariusze lub kalendarze aktywności. Do oceny kondycji fizycznej i tolerancji wysiłku stosuje się test wysiłkowy z narastającym maksymalnym obciążeniem [80].

W praktyce klinicznej ocena powinna być połączona z oceną ryzyka całkowitego CVD z zastosowaniem systemu SCORE/*HeartScore*. U chorych z grupy niskiego ryzyka wystarczający może być krótki wywiad dotyczący aktywności fizycznej, ale w grupie wysokiego ryzyka należy uzupełnić dane o wynik testu wysiłkowego. Ocena dorosłych z rozpoznaną CVD musi być powiązana z testem wysiłkowym w celu wykrycia niedokrwienia mięśnia sercowego, stratyfikacji ryzyka i uzyskania wskazówek co do dalszego postępowania klinicznego.

Postępowanie ukierunkowane na całkowite ryzyko związane z CVD.

Aktywność fizyczna:

- podkreśl, że pozytywne skutki zdrowotne ma niemal każdy wzrost aktywności; mały wysiłek ma działanie addytywne; aktywność fizyczna jest możliwa także w miejscu pracy – na przykład chodzenie po schodach zamiast korzystania z windy,
- spróbuj znaleźć aktywność w czasie wolnym, która sprawia przyjemność,
- 30 min miarkowanie energicznego wysiłku przez większość dni tygodnia zmniejszy ryzyko oraz poprawi kondycję,
- zwiększeniu motywacji służą wspólne ćwiczenia z rodziną i przyjaciółmi,
- dodatkowe korzyści obejmują dobre samopoczucie, redukcję masy ciała i lepszą samoocenę,
- ciągłe zachęcanie i wsparcie ze strony lekarza może pomóc długoterminowo.

Aspekty praktyczne: postępowanie

W populacji osób młodych za promocję aktywności fizycznej wspólną odpowiedzialność ponoszą rodzina, szkoła, pracownicy ochrony zdrowia, politycy i społeczeństwo jako całość – każde dziecko w państwach europejskich powinno mieć codziennie zapewnioną możliwość aktywności fizycznej. Niezbędne są dalsze badania w celu znalezienia sposobów oceny kondycji i aktywności fizycznej i stworzenia programów zwiększenia i zachowania aktywności fizycznej.

Wybór stylu życia, z włączeniem utrzymania kondycji fizycznej, leży wyłącznie w gestii danej osoby. Źródłem wsparcia może być rodzina, przyjaciele, środowisko pracy, dostęp do atrakcyjnych i osiągalnych rodzajów aktywności w czasie wolnym, a także kampanie prozdrowotne. Zaleca się regularną aktywność fizyczną z wykorzystaniem środków dostępnych w miejscu pracy. Celem jest co najmniej pół godziny ćwiczeń przez większość dni tygodnia, jako że niemal każde zwiększenie aktywności fizycznej wiąże się z wymiernymi korzyściami zdrowotnymi.

Intensywność wysiłku może być zdefiniowana w kategoriach docelowej częstotliwości rytmu serca lub ciężkości odczuwania wysiłku. Preferowaną wartością częstotliwości rytmu serca podczas wysiłku szczytowego jest 60–75% średniej maksymalnej częstotliwości. Można się posługiwać skalą ciężkości odczuwania wysiłku Borga, stosując poziom „umiarkowanego wysiłku”, który może być osiągnięty różnymi rodzajami aktywności, jak energiczny chód lub bieganie, jazda na rowerze, pływanie, praca w ogrodzie, aerobik, tenis, golf lub nawet narciarstwo biegowe [81].

Zalecenia dla chorych z rozpoznaną CVD muszą się opierać na wszechstronnej ocenie klinicznej, włączając w to testy wysiłkowe. Większość chorych odniesie korzyści z programów rehabilitacji kardiologicznej – oprócz wykonywanych pod nadzorem ćwiczeń grupowych, obejmują one również poradnictwo dotyczące modyfikacji stylu życia, wsparcie oraz środki ukierunkowane na redukcję ryzyka. Jeżeli chory woli realizować program w warunkach domowych, niezbędne są jasne zalecenia, zachęta oraz regularne wizyty kontrolne u lekarza prowadzącego. Dla chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca korzystny może być zarówno umiarkowanie intensywne dynamiczne treningi interwałowe, jak i treningi oporowe.

Osobom starszym należy zalecać utrzymanie codziennej aktywności fizycznej na poziomie umiarkowanym do submaksymalnego. Należy wprowadzić podstawowe zmiany behawioralne, włączając pomoc socjalną, samowystarczalność oraz pozytywne wsparcie. Programy ćwiczeń należy rozpoczynać od niskiej intensywności, a następnie stopniowo ją zwiększać do poziomów umiarkowanych. Najistotniejszym elementem w programach aktywności dla ludzi starszych jest połączenie treningu wytrzymałości, siły, równowagi i elastyczności.

Nawet w wieku podeszłym chory może zyskać na programach rehabilitacyjnych – trening fizyczny jest bezpieczny, poprawia siłę, kondycję, wytrzymałość i funkcje fizyczne, bez różnic ze względu na płeć, jeżeli chodzi o wynik.

Tak więc ocenianie, poradnictwo oraz wspieranie w utrzymaniu aktywności fizycznej są zasadniczymi zadaniami stojącymi przed lekarzami i innymi pracownikami ochrony zdrowia zaangażowanymi w prewencję chorób sercowo-naczyniowych.

Częstotliwość rytmu serca

Podstawy naukowe

Wykazano, że podwyższona częstotliwość rytmu serca wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności z różnych przyczyn, śmiertelności z powodu CVD oraz z rozwojem CVD w populacji ogólnej, chorych z nadciśnieniem, cukietyków i u osób z istniejącą wcześniej chorobą wieńcową [82, 83]. Zależność tę zaobserwowano również na modelach zwierzęcych. Levine wykazał u ssaków odwróconą półlogarytmiczną zależność pomiędzy oczekiwaną długością życia a częstotliwością rytmu serca [84]. Ograniczenie rozwoju miażdżycy zaobserwowano u małp, u których stosowano dietę bogatą w cholesterol, po farmakologicznej lub chirurgicznej redukcji częstotliwości rytmu serca [85].

Większość badań epidemiologicznych wykazała silny i stopniowany charakter tej zależności, która okazała się niezależna od innych czynników, włączając BP i aktywność fizyczną. Podczas gdy właściwie wszystkie badania na temat związku śmiertelności z powodu CVD i podwyższonej częstotliwości rytmu serca wykazały istotny wpływ u mężczyzn, w niektórych pracach na podstawie analiz wieloczynnikowych zależność ta u kobiet i u osób starszych okazała się nieistotna. Ryzyko nagłego zgonu sercowego u mężczyzn jest szczególnie związane z podwyższoną spoczynkową częstotliwością rytmu serca [86].

Wpływ niskiej częstotliwości rytmu serca na CVD może być wywołany działaniami antyarytmicznym i przeciwniedokrwiennym. Innym możliwym mechanizmem jest bezpośrednie działanie podwyższonej częstotliwości rytmu serca na układ hemostazy, powodujące progresję miażdżycy.

Żadne z badań nie analizowało wpływu obniżania częstotliwości rytmu serca na rokowanie u osób bezobjawowych. Metaanalizy dotyczące leczenia beta-adrenolitykami oraz blokerami kanału wapniowego u osób po przebyciu MI wykazały korzyści w tej grupie chorych [87, 88]. Badania potwierdziły, że osiągnięte korzyści zależą od poziomu redukcji częstotliwości rytmu serca, jednakże nie jest pewne, czy jest to jedyny mechanizm korzyści płynących z beta-blokady [89].

Aspekty praktyczne: postępowanie

W populacji ogólnej zaleca się zapobieganie podwyższonej częstotliwości rytmu serca za pomocą modyfikacji

stylu życia – regularnej aktywności fizycznej, unikania stresu oraz nadmiernego stosowania substancji stymulujących, np. kofeiny. Nie zaleca się farmakologicznej redukcji częstotliwości rytmu serca u osób bez objawów klinicznych.

Zarówno beta-adrenolityki, jak i selektywne inhibitory kanałów I_f wykazują skuteczność w leczeniu dusznicy [90]. Beta-adrenolityki zaleca się u chorych po przebytych MI oraz, w ostrożnie dobranych dawkach, u chorych z CHF.

Ciśnienie tętnicze

Podstawy naukowe

Podwyższone BP jest czynnikiem ryzyka CHD [91], niewydolności serca, CVD, choroby naczyń obwodowych oraz niewydolności nerek zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [91–94]. Istnieje odwrotna korelacja pomiędzy wartością BP a funkcjami poznawczymi, a ponadto nadciśnienie wiąże się ze zwiększonym odsetkiem występowania demencji [95]. Począwszy od wartości ciśnienia skurczowego 115 mmHg oraz rozkurczowego 75 mmHg progresywnie i liniowo wzrasta śmiertelność z powodu CHD i udaru mózgu [96].

Dodatkowo, dane przekrojowe uzyskane z *Framingham Heart Study* wykazały, że wartości BP w zakresie 130–139/85–89 mmHg wiążą się z ponaddwukrotnym wzrostem ryzyka względnego wynikającego z CVD w porównaniu z wartościami BP poniżej 120/80 mmHg [97].

Utrzymano klasyfikację zastosowaną w wytycznych z roku 2003 i w wytycznych ESH/ESC z roku 2007 (Tabela 4.). Izolowane nadciśnienie skurczowe powinno być stopniowane tak samo jak skurczowe wartości BP wyszczególnione dla nadciśnienia skurczowo-rozkurczowego; niemniej jednak przy niskim ciśnieniu rozkurczowym (np. 60–70 mmHg), wskazującym na szerokie ciśnienie tętna, musi być rozpatrywane w kategoriach wyższego ryzyka.

Stratyfikacja ryzyka i zmiany narządowe

Decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii zależy nie tylko od poziomu BP, lecz również od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, co wymaga starannego wywiadu, badania fizykalnego oraz testów laboratoryjnych w celu identyfikacji: (i) obecności klinicznie jawnej CVD; (ii) współwystępowania innych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka; oraz (iii) obecności subklinicznej CVD lub zmian narządowych – pośredniego stadium w continuum ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecność klinicznie jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego lub choroby nerek znacząco zwiększa ryzyko późniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych na wszystkich poziomach BP (Tabela 5.).

Współwystępowanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (palenie tytoniu, podwyższony poziom cholesterolu w osoczu, wywiad rodzinny przedwczesnej CVD) również znacznie zwiększa ryzyko związane z ła-

Tabela 4. Definicja i klasyfikacja ciśnienia tętniczego

Kategoria	Skurczowe		Rozkurczowe
Optymalne	<120	i	<80
Prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
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

Izolowane nadciśnienie skurczowe należy stopniować (1., 2., 3.) zgodnie z podanymi zakresami wartości ciśnienia skurczowego, zakładając, że wartości rozkurczowe wynoszą <90 mmHg. Stopnie 1., 2. i 3. odpowiadają podziałowi odpowiednio na nadciśnienie tagodne, umiarkowane i ciężkie. Te pojęcia zostały pominięte w celu uniknięcia niejasności przy ilościowym określaniu całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego

godnym podwyższeniem BP (zobacz tabele ryzyka SCORE) [42].

Aspekty praktyczne: postępowanie w nadciśnieniu

Co leczyć?

Termin „leczenie” powinien oznaczać postępowanie kompleksowe. Obejmuje ono szczegółowe poradnictwo dotyczące stylu życia skierowane do wszystkich osób z podwyższonym ciśnieniem oraz, u niektórych, rozważne zastosowanie farmakoterapii. Decyzja o rozpoczęciu leczenia lekami przeciwnadciśnieniowymi zależy od obecności lub braku ustalonej CVD, cukrzycy, choroby nerek, zmian narządowych, a także, co jest istotne u wszystkich pozostałych osób, od szacunkowego całkowitego ryzyka wg systemu SCORE (Tabela 6.). Osoby, u których powtarzane pomiary BP wykazują nadciśnienie 2. lub 3. stopnia (tj. wartości skurczowe ≥160 mmHg lub wartości rozkurczowe ≥100 mmHg) są uważane za kandydatów do leczenia przeciwnadciśnieniowego, ponieważ liczne badania kontrolne z użyciem placebo ostatecznie wykazały, że u osób z tak podwyższonymi wartościami BP obniżenie ciśnienia tętniczego zmniejsza zachorowalność i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych [98–101], jakkolwiek korzyści mogą być niewielkie u chorych należących do grupy niskiego ryzyka CVD. Dane pochodzące z badań klinicznych z randomizacją nie dostarczają wskazówek dotyczących leczenia farmakologicznego na przykład u młodych kobiet bez innych czynników ryzyka. Potencjalne korzyści z zastosowania leków należy rozważyć w świetle ich skutków ubocznych, kosztów, zaangażowania zasobów medycznych oraz zmiany osób zdrowych w „chore”.

Wszystkim osobom z nadciśnieniem 1–3. stopnia zaraz po postawieniu rozpoznania należy zapewnić odpowiednie poradnictwo dotyczące stylu życia, jako że czas

Tabela 5. Czynniki wpływające na rokowanie w nadciśnieniu

Czynniki ryzyka	Zmiany narządowe	Cukrzyca	Ustalona CVD lub choroba nerek
<ul style="list-style-type: none"> • poziomy skurczowego i rozkurczowego BP 	<ul style="list-style-type: none"> • elektrokardiograficzne cechy LVH (wskaźniki Sokolowa-Lyonsa >38 mm; Cornell >2440 mm × ms) 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom glukozy w osoczu na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • choroba naczyniowa mózgu: udar niedokrwienny, krwotok mózgowy; przejściowe niedokrwienie mózgu
<ul style="list-style-type: none"> • poziomy ciśnienia tętna (w starszym wieku) • wiek (M >55 lat, K >65 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> • lub 	<ul style="list-style-type: none"> • lub • poziom glukozy w osoczu po obciążeniu >11,0 mmol/l (198 mg/dl) 	
<ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu • dyslipidemia – TC >5,0 mmol/l (190 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • echokardiograficzne cechy LVH^a (LVMI M ≥ 125 g/m², K ≥ 110 g/m²) • pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT $\geq 0,9$ mm) lub blaszka miażdżycowa 		<ul style="list-style-type: none"> • choroba serca: zawał mięśnia serca, dusznica bolesna, rewaskularyzacja wieńcowa, niewydolność serca
<ul style="list-style-type: none"> lub: – LDL-C >3,0 mmol/l (115 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • prędkość fali tętna na odcinku szyjno-udowym >12 m/s 		
<ul style="list-style-type: none"> lub – HDL-C: M <1,0 mmol/l (40 mg/dl), K <1,2 mmol/l (46 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik kostka-ramię BP <0,9 		<ul style="list-style-type: none"> • choroba nerek: nefropatia cukrzycowa, upośledzenie funkcji nerek (kreatynina w surowicy: M >133 μmol/l i K >124 μmol/l), białkomocz (>300 mg/24 godz.)
<ul style="list-style-type: none"> lub – TG >1,7 mmol/l (150 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • nieznaczny wzrost osoczkowego poziomu kreatyniny: M: 115–133 μmol/l (1,3–1,5 mg/dl), K: 107–124 μmol/l (1,2–1,4 mg/dl) 		
<ul style="list-style-type: none"> • poziom glukozy w osoczu na czczo 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) 			
<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowy wynik testu tolerancji glukozy 	<ul style="list-style-type: none"> • niska szacunkowa filtracja kłębuszkowa^b (<60 ml/min/1,73 m²) 		
<ul style="list-style-type: none"> • otyłość brzuszna (obwód w talii: M >102 cm, K > 88 cm) 	<ul style="list-style-type: none"> • lub klirens kreatyniny^c (60 ml/min) 		<ul style="list-style-type: none"> • choroba tętnic obwodowych
<ul style="list-style-type: none"> • wywiad rodzinny obciążony przedwczesną CVD (M w wieku <55 lat, K w wieku <65 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> • mikroalbuminuria 30–300 mg/24 godz. lub stosunek albumin do kreatyniny: M ≥ 22 mg/g kreatyniny lub K ≥ 31 mg/g kreatyniny 		<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowana retinopatia: krwotoki lub wysięki, obrzęk płamki

Występowanie trzech spośród pięciu następujących czynników: otyłości brzusznej, nieprawidłowego poziomu glukozy na czczo, BP $\geq 140/85$ mmHg, niskiego poziomu cholesterolu HDL [<1,03 mmol/l lub 40 mg/dl (M) i <1,29 mmol/l lub 50 mg/dl (K)], a także wysokiego poziomu trójglicerydów ($\geq 1,7$ mmol/l lub 150 mg/dl), wskazuje na obecność zespołu metabolicznego.

M – mężczyźni, K – kobiety, CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego, IMT – grubość intima-media

^a Maksymalne ryzyko koncentrycznego LVH (przerostu lewej komory): zwiększony LVMI (wskaźnik masy lewej komory) ze wskaźnikiem grubości ściany/promień $\geq 0,42$

^b Według wzoru MDRD

^c Według wzoru Cockrofta-Gaulta

Tabela 6. Postępowanie wobec całkowitego ryzyka CVD – ciśnienie krwi

We wszystkich przypadkach należy poszukiwać oraz podjąć działania wobec czynników ryzyka. Osoby z ustaloną CVD, cukrzycą lub chorobą nerek należą do grupy istotnie podwyższonego ryzyka, a pożądane wartości BP wynoszą <130/80 mmHg, jeżeli jest to osiągalne. U wszystkich innych osób należy ocenić ryzyko wg systemu SCORE. Osoby ze zmianami narządowymi należy traktować jako osoby „zwiększonego ryzyka”

Ryzyko CVD wg SCORE	Ciśnienie krwi [mmHg]				
	prawidłowe <130/85	wysokie prawidłowe 130–139/85–89	stopień 1. 140–159/90–99	stopień 2. 160–179/100–109	stopień 3. ≥180/110
Niskie <1%	modyfikacja stylu życia	modyfikacja stylu życia	modyfikacja stylu życia	farmakoterapia, jeżeli się utrzymuje	farmakoterapia
Umiarkowane 1–4%	modyfikacja stylu życia	modyfikacja stylu życia	+ rozważyć farmakoterapię	farmakoterapia, jeżeli się utrzymuje	farmakoterapia
Podwyższone 5–9%	modyfikacja stylu życia	+ rozważyć farmakoterapię	farmakoterapia	farmakoterapia	farmakoterapia
Istotnie podwyższone ≥10%	modyfikacja stylu życia	+ rozważyć farmakoterapię	farmakoterapia	farmakoterapia	farmakoterapia

wdrożenia leczenia farmakologicznego zależy od wysokości ryzyka całkowitego. Farmakoterapia musi być wprowadzona natychmiast u chorych z nadciśnieniem 3. stopnia, jak również 1. i 2. stopnia w wypadku podwyższonego lub znacząco podwyższonego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. u chorych z nadciśnieniem i ustaloną CVD lub chorobą nerek, uszkodzeniem narządowym (ang. *target organ damage*, TOD), cukrzycą lub z ryzykiem wg systemu SCORE ≥5%. U chorych z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia oraz umiarkowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym można odroczyć leczenie farmakologiczne na pewien czas, który pozwoli na dokonanie oceny efektów zaleconej modyfikacji stylu życia. Nieuzyskanie kontroli BP po odpowiednim czasie stosowania niefarmakologicznych sposobów leczenia powinno doprowadzić do wdrożenia leczenia farmakologicznego, dodatkowo do modyfikacji stylu życia.

Jeżeli wyjściowe wartości BP znajdują się w zakresie wysokich wartości prawidłowych, decyzja o podaniu leków zależy od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. W wypadku cukrzycy, choroby naczyń mózgowych albo choroby wieńcowej dowody naukowe [102–110] usprawiedliwiają zalecenia mówiące o wdrożeniu leczenia przeciwnadciśnieniowego (łącznie z intensywnymi zmianami stylu życia) nawet u chorych z BP w zakresie wartości wysokich prawidłowych.

Jak leczyć?

Działania dotyczące stylu życia obejmują: redukcję masy ciała u osób z nadwagą/otyłych, zmniejszenie dziennego spożycia chlorku sodu do <3,8 g (spożycie sodu <1,5 g/dobę, tj. 65 mmol/dobę), ograniczenie spożycia alkoholu do nie więcej niż 10–30 g etanolu dziennie u mężczyzn (1–3 standardowe miarki spirytusu, 1–3 kieliszki wina lub 1–3 butelki piwa) oraz 10–20 g etanolu dziennie u kobiet (1–2 jednostek objętości ww. napojów),

a także regularną aktywność fizyczną u osób prowadzących siedzący tryb życia. Chorym z nadciśnieniem należy zalecić spożywanie większej ilości warzyw i owoców (4–5 porcji dziennie, tj. 300 g) [112] oraz obniżenie spożycia tłuszczów nasyconych i cholesterolu.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Wiele badań klinicznych z randomizacją dotyczących leczenia przeciwnadciśnieniowego, porównujących zarówno leczenie aktywne vs placebo, jak i różne schematy leczenia oparte na odmiennych składnikach, potwierdza, że: (i) główne korzyści z leczenia przeciwnadciśnieniowego są spowodowane obniżeniem BP *per se* i w dużej mierze nie zależą od rodzaju zastosowanych leków; (ii) diuretyki tiazydowe (chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, blokery kanału wapniowego, ACE-I oraz antagoniści receptora angiotensynowego mogą obniżyć BP i istotnie zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność związaną z chorobami sercowo-naczyniowymi. Wszystkie wymienione leki są więc odpowiednie dla rozpoczęcia i utrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

Dwa ostatnie badania wielkoskalowe [113–115] oraz metaanalizy [116] doprowadziły do wniosku, że beta-adrenolityki mają mniejszą zdolność do ochrony przed udarem, choć są podobnie skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń wieńcowych i śmiertelności. Co więcej, wykazano korzyści z przyjmowania beta-adrenolityków u chorych z dławicą, niewydolnością serca i przebyłym zawałem [87, 117, 118], dlatego ta grupa leków powinna być brana pod uwagę jako ważna opcja we wstępnych oraz podtrzymujących strategiach leczenia. Niemniej jednak beta-adrenolityki mogą indukować przyrost masy ciała [119], wywierać niekorzystny wpływ na metabolizm lipidów [115] oraz zwiększać (w porównaniu z innymi lekami) częstość nowo powstałej cukrzycy [120]. Choć

efekty te są niewielkie, należy zachować ostrożność u chorych z nadciśnieniem z licznymi czynnikami ryzyka, włączając zespół metaboliczny z jego zasadniczymi elementami [121, 122]. Odnosi się to również do diuretyków tiazydowych, które mogą powodować dyslipidemię oraz działać diabetogennie, szczególnie gdy są zastosowane w wysokich dawkach [120]. W badaniach, w których stwierdzono względny wzrost występowania nowo powstałej cukrzycy, tiazidy często były podawane łącznie z beta-adrenolitykami, toteż rozróżnienie pomiędzy wpływami tych dwóch grup leków jest trudne. Wspomniane efekty metaboliczne mogą być mniejsze w wypadku beta-adrenolityków o właściwościach wazodylatacyjnych [123, 124].

Badania oceniające pośrednie punkty końcowe sugerują inne różnice pomiędzy różnymi lekami lub substancjami: leki z grupy ACE-I oraz antagonistów receptora angiotensynowego są szczególnie skuteczne w redukcji przerostu lewej komory (LV) [125], włączając element włóknienia [126, 127], w mikroalbuminurii i proteinurii [106, 128–130], a także w zachowaniu funkcji nerek i opóźnieniu wystąpienia końcowego stadium choroby nerek [130–133]. Blokery kanału wapniowego, poza wpływem na przerost LV, okazały się szczególnie korzystne w spowalnianiu progresji miażdżycy i przerostu w obrębie tętnicy szyjnej [134–136]. Dane dotyczące korzystnego wpływu pozostałych grup leków przeciwnadciśnieniowych są bardziej ograniczone.

Kontrola ciśnienia tętniczego często wymaga zastosowania leczenia skojarzonego [137]. Preferowane są podawane raz dziennie leki długo działające, o udowodnionej zdolności do skutecznego obniżenia BP utrzymującego się >24 godz. Uproszczenie leczenia poprawia stosowanie się do zaleceń, a efektywna 24-godzinna kontrola ciśnienia tętniczego jest prognostycznie istotna, poza kontrolą ciśnienia tętniczego w gabinecie [139]. Leki długo działające minimalizują ponadto zmienność BP, przez co chronią przed progresją zmian narządowych i zdarzeniami o podłożu sercowo-naczyniowym.

Pożądanane wartości ciśnienia tętniczego

Podstawowym celem leczenia chorego z nadciśnieniem jest uzyskanie maksymalnej długoterminowej redukcji całkowitego ryzyka zachorowania i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wymaga to modyfikacji wszystkich zidentyfikowanych odwracalnych czynników ryzyka, takich jak nałóg palenia tytoniu, dyslipidemia lub cukrzyca, a także odpowiedniego postępowania wobec towarzyszących stanów klinicznych i leczenia podwyższonego BP *per se*.

W miarę możliwości, u wszystkich chorych z nadciśnieniem kwalifikujących się do farmakoterapii, BP powinno być zredukowane do wartości 140/90 mmHg i niższych, jeśli pozwala na to brak efektów ubocznych. Bardziej intensywne leczenie jest wskazane u chorych z cukrzycą, u których zaproponowane docelowe wartości wynoszą <130/80 mmHg. Podobne wartości odpowiednie są również dla osób z ustaloną CVD.

Czas trwania leczenia

Ogólnie biorąc, leczenie przeciwnadciśnieniowe musi być utrzymane przez czas nieokreślony. W ogólnej praktyce lekarskiej nadciśnienie nie jest leczone skutecznie i jedynie mniejsza część chorych osiąga wartości BP <140/90 mmHg [143]. Zwiększenie podatności na leczenie hipotensyjne oraz uzyskanie lepszej kontroli BP w populacji to główne zadanie dla praktyki klinicznej w przyszłości.

Lipidy osocza

Podstawy naukowe

Zależność pomiędzy podwyższonym poziomem cholesterolu i miażdżycą naczyń ma charakter przyczynowo-skutkowy. Dowody na redukcję ryzyka przez obniżenie zawartości cholesterolu w osoczu są jednoznaczne. Im wyższe ryzyko, tym korzyści z tego obniżenia są większe. Obniżenie osoczkowego poziomu cholesterolu o 10% pociąga za sobą redukcję częstości choroby wieńcowej po 5 latach o 25%, natomiast zmniejszeniu poziomu cholesterolu LDL o 1 mmol/l towarzyszy obniżenie odsetka zdarzeń związanych z CHD o 20% [144]. Choć jest silny związek pomiędzy obniżonym poziomem cholesterolu HDL a ryzykiem, dane pochodzące z badań klinicznych nie pozwalają na określenie docelowych wartości cholesterolu HDL. Podwyższony osoczkowy poziom trójglicerydów sygnalizuje potrzebę poszukiwania innych czynników mogących mieć związek z tak zwanym zespołem metabolicznym.

Aspekty praktyczne: postępowanie

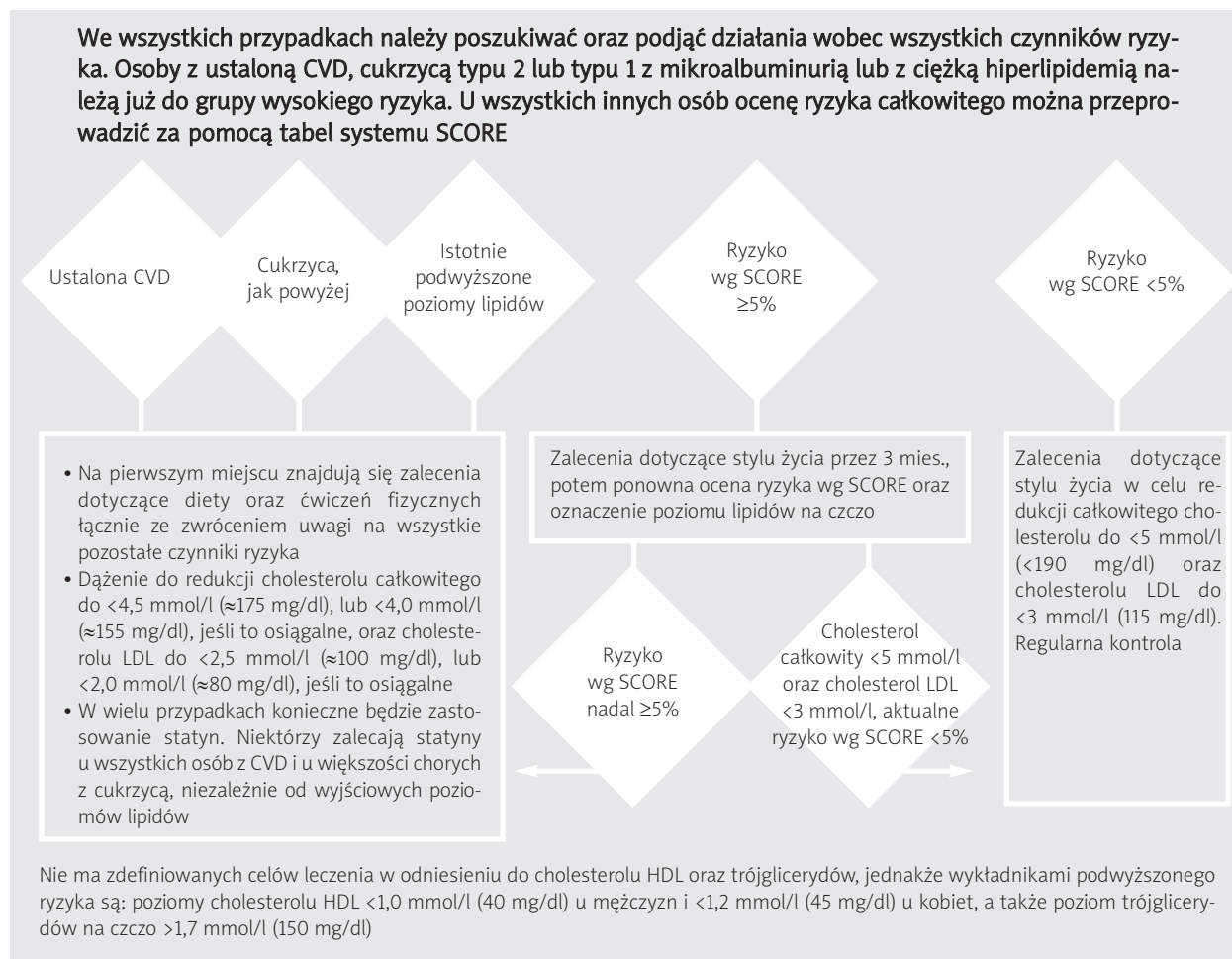
Podobnie jak w wypadku podwyższonego BP, główną zasadą postępowania jest ocena i kontrola wszystkich elementów całkowitego ryzyka CVD, przez właściwą poradę dotyczącą palenia, ćwiczeń fizycznych, odżywiania i kontroli BP.

Ogólnie, poziom cholesterolu całkowitego w osoczu powinien wynosić <5 mmol/l (190 mg/dl), a cholesterolu LDL <3 mmol/l (115 mg/dl). U osób z grupy najwyższego ryzyka, szczególnie z ustaloną klinicznie CVD na podłożu miażdżycowym oraz z cukrzycą, docelowe wartości muszą być niższe: cholesterol całkowity <4,5 mmol/l (≈175 mg/dl), alternatywnie <4 mmol/l (≈155 mg/dl), jeżeli jest to osiągalne; cholesterol LDL <2,5 mmol/l (≈100 mg/dl), alternatywnie 2 mmol/l (≈80 mg/dl), jeżeli jest to osiągalne. Jeżeli uzyskanie podanych poziomów nie jest możliwe, nadal można obniżyć ryzyko całkowite przez zwiększenie wysiłków ukierunkowanych na kontrolę innych czynników ryzyka.

Czy należy podawać statyny wszystkim pacjentom z chorobą sercowo-naczyniową?

Względna redukcja ryzyka wydaje się być stała na wszystkich poziomach wartości lipidów, lecz u chorych, u których poziomy te są niskie, bezwzględny spadek ryzyka jest niewielki i mało jest danych dowodzą-

Tabela 7. Postępowanie wobec całkowitego ryzyka CVD – lipidy



cych redukcji śmiertelności całkowitej. Powszechne stosowanie statyn może być nierealne w pewnych warunkach ekonomicznych.

Nie określono szczegółowych wartości docelowych dla cholesterolu HDL oraz trójglicerydów, lecz poziom cholesterolu HDL $< 1,0$ mmol/l (≈ 40 mg/dl) u mężczyzn oraz $< 1,2$ mmol/l (≈ 45 mg/dl) u kobiet, a także poziom trójglicerydów na czczo $> 1,7$ mmol/l (≈ 150 mg/dl) są traktowane jako markery podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Poziomem cholesterolu HDL oraz trójglicerydów należy się także kierować przy wyborze terapii lekowej.

Osoby bezobjawowe z wieloma czynnikami ryzyka rozwoju CVD, u których wartości cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL bez leczenia są bliskie odpowiednio 5 i 3 mmol/l, wydają się odnosić korzyści z dalszego ich obniżenia za pomocą leków hipolipemizujących: cholesterolu całkowitego do poziomu $< 4,5$ mmol/l (175 mg/dl) i, jeżeli to możliwe, niższego, oraz cholesterolu LDL do poziomu $< 2,5$ mmol/l (100 mg/dl) i, jeżeli to możliwe, niższego.

Tabela 7. podsumowuje postępowanie w praktyce klinicznej w odniesieniu do osoczowych poziomów lipidów.

Pierwszym krokiem jest ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i identyfikacja tych jego składowych, które są modyfikowalne. Jeżeli 10-letnie ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych wynosi $< 5\%$ oraz nie przekroczy 5% po ekstrapolacji zespołu czynników ryzyka danej osoby na 60. rok życia, w celu zachowania ryzyka na niskim poziomie należy udzielić specjalistycznej porady dotyczącej diety, regularnej aktywności fizycznej oraz zaprzestania palenia. Ocena ryzyka powinna być przeprowadzana co 5 lat.

Należy zwrócić uwagę, że powyższa ocena ryzyka całkowitego nie odnosi się do chorych z rodzinną hipercholesterolemią, ponieważ wartości całkowitego cholesterolu > 8 mmol/l (≈ 320 mg/dl) oraz cholesterolu LDL > 6 mmol/l (≈ 240 mg/dl) z definicji klasyfikują te osoby do grupy wysokiego całkowitego ryzyka CVD, zwłaszcza gdy podwyższone poziomy cholesterolu są obecne od wieku dziecięcego. Status wysokiego ryzyka uzasadnia wprowadzenie leczenia hipolipemizującego nawet u młodych, bezobjawowych osób.

Jeżeli 10-letnie ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych wynosi $\geq 5\%$ lub będzie wynosiło $\geq 5\%$ po eks-

trapolacji zespołu czynników ryzyka danej osoby na 60. rok życia, należy dokonać pełnej analizy osoczowych poziomów lipoprotein (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL oraz trójglicerydów) oraz zalecić intensywne zmiany stylu życia, dotyczące zwłaszcza diety oraz aktywności fizycznej. Jeśli uda się uzyskać spadek poziomu cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL poniżej odpowiednio 5 mmol/l (\approx 190 mg/dl) oraz 3 mmol/l (\approx 115 mg/dl), zaś szacunkowe ryzyko całkowite CVD przyjmie wartość $<$ 5%, konieczna jest coroczna kontrola w celu upewnienia się, czy ryzyko sercowo-naczyniowe utrzymuje się na niskim poziomie bez stosowania leków. W sytuacji przeciwnej, gdy całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe pozostaje \geq 5%, należy rozważyć wprowadzenie leczenia hipolipemizującego w celu dalszego obniżenia poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. U osób z utrzymującym się wysokim ryzykiem należy dążyć do obniżenia cholesterolu całkowitego do wartości $<$ 4,5 mmol/l (\approx 175 mg/dl), alternatywnie $<$ 4 mmol/l (\approx 155 mg/dl), w miarę możliwości, oraz do obniżenia cholesterolu LDL do $<$ 2,5 mmol/l (\approx 100 mg/dl), alternatywnie $<$ 2 mmol/l (\approx 80 mg/dl), w miarę możliwości. Jak zaznaczono wcześniej, te podane niższe wartości nie są celami terapii dla chorych z wysokimi poziomami bez leczenia. Należy podkreślić, że korzyści z obniżenia poziomu cholesterolu zależą od wyjściowego poziomu ryzyka – im wyższe ryzyko, tym korzyści większe.

Ryzyko CVD w ciągu całego życia u chorych z cukrzycą, szczególnie gdy współistnieją inne czynniki ryzyka lub mikroalbuminuria, może być takie samo jak u osób bez cukrzycy z wcześniej rozpoznaną CVD. Dlatego w tej grupie konieczna jest wcześniejsza i bardziej intensywna prewencja z wykorzystaniem leków hipolipemizujących, nawet u chorych z cukrzycą typu 2 i umiarkowanym ryzykiem [145, 146].

Wcześniejsze badania obserwacyjne wskazywały na brak związku pomiędzy osoczym poziomem cholesterolu całkowitego a ogólnym odsetkiem udarów mózgu oraz na brak obniżenia ryzyka udaru mózgu w następstwie redukcji cholesterolu. Mimo to w większości dużych badań nad statynami stwierdzono istotne zmniejszenie odsetka udarów mózgu u chorych z chorobą wieńcową lub z wysokim ryzykiem jej wystąpienia [147–149] spowodowane zmniejszeniem częstości udaru niedokrwiennego [150]. Dlatego chorzy z chorobą naczyniową mózgu, jak również chorzy z PAD, ze względu na osoczowe poziomy lipidów wymagają podobnej uwagi jak osoby z chorobą wieńcową.

U wszystkich chorych z ACS leczenie statynami należy rozpocząć już podczas pobytu w szpitalu [151–153]. Niemniej jednak tak wczesne leczenie musi być połączone ze skutecznymi zmianami trybu życia, a szczególnie interwencją dietetyczną po wypisaniu ze szpitala.

Korzyści ze stosowania statyn dotyczą obu płci i większości grup wiekowych [145], choć nie dowiedziono pozy-

tywnego efektu ich stosowania u zdrowych, bezobjawowych kobiet.

Obecnie arsenat leków hipolipemizujących zawiera inhibitory reduktazy hydroksyl-3-metyl-glutarylo-CoA (statyny), fibraty, środki wiążące kwasy żółciowe (żywnice jonowymiennie), niacynę (kwas nikotynowy) oraz selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (np. ezety-mib). Okazało się, że statyny nie tylko redukują poziom lipidów, ale także zmniejszają liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność, podobnie jak konieczność pomostowania tętnic wieńcowych i różnych typów angioplastyki. Leki te podawane w najwyższych dawkach wydają się ponadto blokować progresję lub indukować regresję blaszek miażdżycowych [105, 154], z tego też względu powinny być stosowane jako leki z wyboru. Statyny są łatwe w użyciu i w dużych badaniach klinicznych dowiedziono bezpieczeństwa ich stosowania [144]. Sporadycznie pojawia się odwracalna dysfunkcja wątroby, rzadkim powikłaniem jest rabdomioliza. Wskazaniem do natychmiastowego zaprzestania leczenia jest ostry ból mięśni. Ponieważ statyny przyjmowane są długoterminowo, na uwagę zasługują potencjalne interakcje z innymi lekami (jak cyklosporyna, makrolidy, azolowe leki przeciwgrzybicze, antagoniści wapnia, inhibitory proteazy, sildenafil, warfaryna, digoksyna, kwas nikotynowy, fibraty i in.), ponieważ wielu chorych podczas leczenia statynami będzie wymagało farmakoterapii z powodu schorzeń współistniejących [155].

Selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu mogą być zastosowane w połączeniu ze statynami u chorych, u których nie udało się uzyskać zamierzonego celu terapeutycznego za pomocą statyn. Środki wiążące kwasy żółciowe również obniżają poziom cholesterolu całkowitego oraz LDL, wykazują jednak tendencję do podwyższania poziomu trójglicerydów. Fibraty i kwas nikotynowy są stosowane w redukcji poziomu trójglicerydów oraz podwyższaniu poziomu cholesterolu HDL, natomiast oleje pochodzenia rybnego (kwasy tłuszczowe omega-3) obniżają poziom trójglicerydów.

Niektórzy chorzy wymagają terapii skojarzonej różnymi lekami hipolipemizującymi w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego. Zestawienie statyn z fibratami wiąże się z umiarkowaniem podwyższonym ryzykiem miopatii i sporadycznej rabdomiolizy. W związku z tym do tego rodzaju terapii chorzy muszą być ostrożnie kwalifikowani i szczegółowo poinformowani o objawach ostrzegawczych. Tego typu objawy niepożądane są bardzo rzadkie i nie powinny być powodem odmówienia tego schematu leczenia chorym, którzy go rzeczywiście potrzebują.

U niektórych chorych nie jest możliwe osiągnięcie celów, nawet mimo stosowania maksymalnej terapii hipolipemizującej. Nadal jednak chorzy ci będą uzyskiwali korzyści z leczenia, zależnie od poziomu, do jakiego udało się obniżyć wartości cholesterolu. Dodatkowym

Tabela 8. Cele leczenia u chorych z cukrzycą typu 2

	Jednostka	Wartość docelowa
HbA _{1c} (dostosowane wg DCCT)	HbA _{1c} [%]	≤6,5, jeśli to osiągalne
Poziom glukozy w osoczu	na czczo/przed posiłkiem mmol/l (mg/dl)	<6,0 (110), jeśli to osiągalne
	po posiłku mmol/l (mg/dl)	<7,5 (135), jeśli to osiągalne
Ciśnienie krwi	mmHg	≤130/80
Cholesterol całkowity	mmol/l (mg/dl)	<4,5 (175)
	mmol/l (mg/dl)	<4,0 (155), jeśli to osiągalne
Cholesterol LDL	mmol/l (mg/dl)	<2,5 (100)
	mmol/l (mg/dl)	<2,0 (80), jeśli to osiągalne

sposobem obniżenia ryzyka całkowitego u tych osób jest poświęcenie większej uwagi pozostałym czynnikom ryzyka.

Cukrzyca

Podstawy naukowe

Obszerna literatura dotycząca cukrzycy i stanów przedcukrzycowych oraz CVD została poddana gruntownej rewizji w ostatnich rekomendacjach dotyczących cukrzycy, stanów przedcukrzycowych oraz chorób sercowo-naczyniowych opracowanych przez wspólną grupę zadaniową ESC oraz European Association for the Study of Diabetes. Poza pełnym tekstem obecnych wytycznych, Czytelników odsyła się do lektury tego dokumentu [5].

Aspekty praktyczne: postępowanie

Wykazano, że modyfikacja stylu życia u chorych z upośledzoną tolerancją glukozy może zapobiec lub opóźnić jej progresję do cukrzycy. Nawet czasowe interwencje wydają się mieć długofalowy wpływ, przez lata po okresie ich przeprowadzenia.

Badania kontrolne z randomizacją zgodnie wykazują, że u chorych z cukrzycą zarówno typu 1, jak i 2 właściwa kontrola metaboliczna zapobiega wystąpieniu powikłań mikronaczyniowych. W odniesieniu do zmian makronaczyniowych całość obrazu jest mniej jasna. W cukrzycy typu 1 zaobserwowano długofalowy wpływ optymalnej kontroli metabolicznej na ryzyko rozwoju CVD, co może być jednak skutkiem wpływu na powikłania mikronaczyniowe. W wypadku cukrzycy typu 2 połączone dane pochodzące z badań epidemiologicznych i interwencyjnych wykazują wpływ kontroli glikemii na ryzyko CVD. Uzasadnia to zatem cel, jakim jest dobra kontrola glikemii w obu typach cukrzycy. Kontrola glikemii w cukrzycy typu 1 wymaga właściwej insulinoterapii prowadzonej równoległe z profesjonalnym leczeniem dietetycznym. Leczenie pierwszego rzutu w cukrzycy typu 2 obejmuje specjalistyczne zalecenia dietetyczne, redukcję nadmiernej masy ciała oraz zwiększoną aktywność fizyczną, a w ślad za tym idzie farmakoterapia (doustne leki hipoglikemizujące i insulina w razie konieczności). Celem tych działań jest osiągnięcie właściwej kontroli glikemii. Tabela 8. przedstawia zalecane

cele leczenia w cukrzycy typu 2. W odniesieniu do docelowych wartości HbA_{1c} oraz glikemii, u chorych otrzymujących insulinę lub leki stymulujące uwalnianie insuliny (pochodne sulfonylomocznika, nateglinid, repaglinid) należy zwrócić szczególną uwagę na unikanie epizodów hipoglikemii, bazując na wskazówkach uzyskanych z samodzielnych pomiarów glikemii. Osiągnięcie zamierzonych wartości docelowych ciśnienia tętniczego oraz lipidów jest większym wyzwaniem u chorych z cukrzycą niż u osób bez tego schorzenia.

Zespół metaboliczny

Podstawy naukowe

Zespół metaboliczny można określić jako nagromadzenie sercowo-naczyniowych czynników ryzyka u osób z otyłością lub insulinoopornością. Zespół ten identyfikuje osoby z podwyższonym ryzykiem rozwoju CVD zgodnie z kumulacją ryzyka, lecz nie wskazuje na ryzyko CVD ponad to, które jest efektem czynników wchodzących w jego skład.

Aspekty praktyczne: postępowanie

Zespół metaboliczny

- Termin ten odnosi się do kombinacji różnych czynników mających tendencję do występowania razem z centralną otyłością – nadciśnienia, niskiego poziomu cholesterolu HDL, podwyższonego stężenia trójglicerydów oraz podwyższonego poziomu cukru we krwi, które zwiększają ryzyko cukrzycy i CVD.
- Oznacza to, że znalezienie jednego z wymienionych składników wymaga intensywnego poszukiwania pozostałych i aktywnego postępowania wobec wszystkich czynników ryzyka.
- Aktywność fizyczna i kontrola masy ciała może radykalnie zmniejszyć ryzyko rozwoju cukrzycy u chorych z zespołem metabolicznym.

Rozpoznanie zespołu metabolicznego jest niezwykle istotne u osób niechorujących na cukrzycę, jako że jest to wskaźnik rozwoju cukrzycy typu 2 oraz CVD. Jednakże zainteresowanie zespołem metabolicznym nie powinno zastępować innych podobnych narzędzi służących ocenie ryzyka, odgrywających pierwszoplanową rolę w identyfikacji

osób z grupy wysokiego ryzyka CVD. Spośród różnych definicji zespołu metabolicznego sformułowanych przez międzynarodowe i krajowe grupy ekspertów, oryginalna definicja NCEP-ATP III i jej korekta zalecana przez Amerykańskie Towarzystwo Serca (*American Heart Association*, AHA) i NHLBI [156, 157] (zob. Tabela 9.) oraz definicja stworzona przez Komisję Ekspertów Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (*International Diabetes Federation*, IDF) [158] (zob. Tabela 10.) znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej. Należy jednak zauważyć, że rozpowszechnienie zespołu jest różne w zależności od przyjętej definicji, a osoby z rozpoznaniem zespołu metabolicznego mogą się w istotnym zakresie różnić. Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego jest wyraźnie wyższe, jeśli podstawą rozpoznania jest korekta AHA/NHLBI definicji NCEP-ATP III, w porównaniu z oryginalną definicją NCEP-ATP III i definicją IDF. Spowodowane jest to przede wszystkim niższymi wartościami odcięcia dla upośledzonej glikemii na czczo przyjętymi w dwóch najnowszych definicjach oraz ściśle określonymi wartościami progowymi dla otyłości centralnej, na co kładzie nacisk definicja IDF. Oryginalna definicja NCEP-ATP III jest bardziej rozbudowana w predykcji ryzyka CVD – ma wyższą pozytywną

wartość predykcyjną w porównaniu z wersją poprawioną oraz definicją IDF.

Styl życia wywiera silny wpływ na wszystkie składowe zespołu metabolicznego. Z tego też względu zasadniczym nacisk w postępowaniu u chorych z zespołem metabolicznym należy kłaść na wprowadzane pod specjalistycznym nadzorem modyfikacje stylu życia, obejmujące w szczególności wysiłki w kierunku redukcji masy ciała i zwiększenia aktywności fizycznej. Podwyższone BP, dyslipidemia oraz hiperglikemia (w przedziale cukrzycowym) mogą jednak wymagać dodatkowej farmakoterapii zgodnie z zaleceniami zawartymi w obecnych wytycznych.

Czynniki psychosocjalne

Podstawy naukowe

Po przeprowadzeniu statystycznej kontroli wpływu klasycznych czynników na ryzyko CVD wzrosła liczba dowodów naukowych świadczących o niezależnym udziale czynników psychosocjalnych w kształtowaniu tego ryzyka [159]. Poza zwiększonym ryzykiem pierwszego epizodu oraz pogorszeniem rokowania w CHD, omawiane czynniki mogą stanowić przeszkodę w stosowaniu się do zaleceń, zmianie stylu życia oraz działaniach sprzyjających zdrowiu i dobrostanowi chorych i reszty populacji.

Niżej wymienione czynniki psychosocjalne wpływają na ryzyko rozwoju CHD, a u chorych z CHD na pogorszenie jej przebiegu klinicznego i rokowania:

- niski status socjoekonomiczny,
- izolacja społeczna oraz brak wsparcia społecznego,
- stres w pracy i w życiu rodzinnym,
- negatywne emocje, włączając depresję i wrogość.

Obecnie jest oczywiste, że czynniki psychosocjalne nie występują w izolacji od siebie, lecz mają tendencję do kumulowania się u tych samych osób lub grup, na przykład z niskim statusem socjoekonomicznym. Oprócz ryzykownych pod względem zdrowotnym zachowań, jak palenie tytoniu oraz niezdrowe odżywianie, osoby z psychosocjalnymi czynnikami ryzyka, jak depresja, częściej wykazują także zaburzenia fizjologiczne o charakterze zmian autonomicznych, endokrynych i zapalnych, sprzyjających rozwojowi CVD.

Wzrasta liczba danych na temat interwencji zapobiegawczych mających na celu przeciwdziałanie psychosocjalnym czynnikom ryzyka i sprzyjającym zachowaniom prozdrowotnym i zdrowemu stylowi życia [44, 45, 60]. Zaobserwowano korzystny wpływ wielu interwencji psychosocjalnych ukierunkowanych na obniżony nastrój i fizjologiczne czynniki ryzyka, a niektóre badania wykazały także poprawę przebiegu CVD, zwłaszcza u mężczyzn rasy białej oraz u chorych, którzy osiągnęli pierwszoplanowe cele interwencji. U kobiet z CHD korzystna może być specjalna grupowa terapia behawioralna, wpływająca na poprawę obniżonego nastroju oraz zmniejszenie poczucia wyczerpania. Do leczenia depresji oraz w celu poprawy jakości życia u chorych na CHD ze współistniejącą

Tabela 9. Oryginalna i poprawiona definicja zespołu metabolicznego wg NCEP-ATP III

Co najmniej trzy spośród podanych elementów:

- otyłość centralna: obwód w talii >102 cm u mężczyzn i >88 cm u kobiet,
- podwyższony poziom trójglicerydów: >1,7 mmol/l (>150 mg/dl),
- niski poziom cholesterolu HDL: <1,03 mmol/l (<40 mg/dl) u mężczyzn, <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) u kobiet,
- podwyższone ciśnienie krwi: skurczowe \geq 130 mmHg i/lub rozkurczowe \geq 85 mmHg, lub leczenie wcześniej rozpoznanego nadciśnienia,
- nieprawidłowa glikemia na czczo: \geq 6,1 mmol/l (110 mg/dl) [\geq 5,6 mmol/l (\geq 100 mg/dl)]^a, lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2.

^a Poprawiona wersja zalecana przez AHA/NHLBI podaje niższe wartości odcięcia dla nieprawidłowej glikemii na czczo

Tabela 10. Definicja zespołu metabolicznego wg IDF

Otyłość centralna określona poprzez obwód w talii wg kryteriów etnicznych: \geq 94 cm u mężczyzn rasy kaukaskiej i \geq 80 cm u kobiet rasy kaukaskiej, oraz jakiegokolwiek dwa elementy spośród wymienionych:

- podwyższony poziom trójglicerydów: >1,7 mmol/l (>150 mg/dl), lub leczenie tego zaburzenia gospodarki lipidowej,
- niski poziom cholesterolu HDL: <1,03 mmol/l (<40 mg/dl) u mężczyzn, <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) u kobiet, lub leczenie tego zaburzenia gospodarki lipidowej,
- podwyższone ciśnienie krwi: skurczowe \geq 130 mmHg i/lub rozkurczowe \geq 85 mmHg, lub leczenie wcześniej rozpoznanego nadciśnienia,
- nieprawidłowa glikemia na czczo: \geq 5,6 mmol/l (\geq 100 mg/dl), lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2.

depresją mogą być stosowane selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Wyniki badań klinicznych bez randomizacji wskazują również, że stosowanie tej grupy leków może poprawiać rokowanie u chorych z depresją.

Aspekty praktyczne: postępowanie wobec psychosocjalnych czynników ryzyka w praktyce klinicznej

- Metodą wywiadu lub stosując wystandaryzowane kwestionariusze, oceń wszystkich chorych pod kątem psychosocjalnych czynników ryzyka, np. depresji i agresji, niskiego SES, izolacji społecznej oraz przewlekłego stresu. Wybór testów przesiewowych podany jest w pracy Albusa i wsp. [161].
- Niżej podano podstawowe pytania służące ocenie psychosocjalnych czynników ryzyka. Należy zaznaczyć, że charakter tych pytań będzie wymagał wyrażenia ich z taktem i wrażliwością, jeżeli zamierza się nawiązać porozumienie z chorym.
 - **Niski SES.** Czy ma pan/pani inne wykształcenie niż podstawowe? Czy jest pan/pani pracownikiem fizycznym?
 - **Spółeczna izolacja.** Czy mieszka pan/pani samotnie? Czy nie ma pan/pani osoby zaufanej? Czy nie ma pan/pani osoby, która mogłaby pomóc w razie choroby?
 - **Stres w pracy i w rodzinie.** Czy ma pan/pani dostateczną kontrolę nad tym, jak sprostać wymaganiom stawianym w pracy? Czy uzyskiwane wynagrodzenie jest odpowiednie do wkładanego wysiłku? Czy ma pan/pani poważne problemy ze współmałżonkiem?
 - **Depresja.** Czy jest panu/pani smutno i czuje się pan/pani przygnębiony/a i beznadziejnie? Czy stracił/a pan/pani zainteresowanie i przyjemność z życia?
 - **Agresywność.** Czy często złości się pan/pani z powodu rzeczy błahych? Czy jeżeli ktoś pana/panią denerwuje, sygnalizuje pan/pani to regularnie swojemu partnerowi? Czy często denerwują pana/panią zachowania innych ludzi?
- Przedyskutuj z chorym znaczenie problemu w odniesieniu do jakości życia oraz wyników medycznych.
- Postępuj wg wyżej przytoczonych zasad rozszerzonej komunikacji oraz poradnictwa behawioralnego.
- Pacjenci z niskim SES wymagają specjalnych działań zapobiegawczych.
- Chorym z ustaloną CVD oraz psychosocjalnymi czynnikami ryzyka zaordynuj wielomodalną interwencję behawioralną, obejmującą poradnictwo indywidualne lub grupowe ukierunkowane na czynniki ryzyka, a także radzenie sobie ze stresem i chorobą.
- Skieruj chorego do specjalisty w razie istotnych klinicznie zaburzeń emocjonalnych. Chorzy z depresją wymagają psychoterapii lub leków przeciwdepresyjnych, wśród których zgodnie z wytycznymi preferowane są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

Osoby nieakceptujące leczenia muszą pozostawać pod ścisłym nadzorem. W razie utrzymywania się depresji przez 4–6 tygodni należy ponownie zaoferować leczenie.

Markery zapalne oraz czynniki układu krzepnięcia

Podstawy naukowe

Czynniki ryzyka mogą być sklasyfikowane w kilka zhierarchizowanych kategorii, jako: klasyczne, przyjęte, nowe, domniemane oraz markery ryzyka. Najwyższy poziom w tej klasyfikacji osiągnęła heterogenna grupa „nowych” czynników omawianych w obecnych wytycznych, jakkolwiek wiele czynników jest intensywnie analizowanych na drodze badań klinicznych i epidemiologicznych. Czynniki te są związane z różnymi układami biologicznymi, regulującymi takie funkcje, jak: czynność płytek, krzepnięcie, fibrynoliza, czynność śródbłonna oraz odpowiedź zapalna. Podlegają one interakcjom, których natura nie jest całkowicie poznana, choć w dziedzinie tej zainteresowanie naukowe i osiągnięcia są znaczne. Poza ich potencjalnym zastosowaniem w długoterminowej predykcji ryzyka CVD, wykazano ścisłe związki pomiędzy markerami stanu zapalnego a otyłością i cukrzycą, co dodatkowo skłania do badań naukowych nad nimi.

Istnieją silne dowody naukowe, pochodzące z badań patomorfologicznych [162, 163] oraz epidemiologicznych [164–167], wskazujące na ścisły związek MI zakończonego zgonem lub nie oraz krążących wykładników aktywnego procesu zapalnego i hemostazy. Duże serie przypadków oparte na bazie danych pochodzących z podstawowej opieki zdrowotnej wykazały, że pierwszy MI oraz udar częściej obserwowano po rozpoznanej niedawno infekcji dróg oddechowych i moczowych, przy czym największe ryzyko występowało w ciągu pierwszych 3 dni po rozpoznaniu (względne ryzyko odpowiednio 5,0 i 3,2) i malało w ciągu kolejnych tygodni [168]. Ostatni europejski raport stanowiący część prowadzonego przez WHO badania MONICA ujawnił, że populacyjne rozpowszechnienie pewnych czynników układu hemostazy różniło się pomiędzy uczestniczącymi państwami i ośrodkami i wykazywało istotny związek z częstością CHD.

Powiązanie markerów zapalnych i rozwoju cukrzycy typu 2, a także interleukiny 6 (IL-6), cytokiny o działaniu prozapalnym i CHF zostało zaobserwowane w prospektywnych badaniach epidemiologicznych. Niektóre prace wykazały poprawę predykcji CHD oraz CHD i udaru przez włączenie powyższych nowych czynników ryzyka do modeli obejmujących wszystkie czynniki dotąd uznane. Ostatnie doniesienie pochodzące ze Stanów Zjednoczonych zawierało propozycję włączenia CRP do obecnych wytycznych jako „opcji” [169], co jednakże zostało zakwestionowane zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie [170, 171].

Włączenie CRP i innych nowych czynników ryzyka

do praktyki klinicznej w celu predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego może być przedwczesne, dlatego też zaproponowano kryteria rygorystycznej oceny. Kryteria te obejmują: zastosowalność do wszystkich istotnych klinicznych zdarzeń sercowo-naczyniowych; zdolność predykcji krótko-, średnio- i długoterminowej; ocenę zmienności; stopień korelacji z uznanymi czynnikami ryzyka; a także poprawę ogólnej predykcji na tle innych kryteriów. Wiele badań obserwacyjno-epidemiologicznych przeprowadzono na temat np. CRP [172] oraz fibrynogenu [173]. Podobne metaanalizy dostarczają dowodów naukowych potwierdzających użyteczność nowych czynników w przyszłej praktyce klinicznej. Obecnie prowadzone są badania nad czynnikami wpływającymi na markery procesu zapalnego, obejmujące aktywność fizyczną, czynniki dietetyczne, alkohol oraz masę ciała jako czynniki ochronne, a także infekcje, jak zapalenie osłuzkowej, jako potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka. Wyniki tych badań zachęcają do analizy omawianej grupy markerów w przyszłych badaniach naukowych.

Innym ważnym faktem odnoszącym się do wspomnianych metaanaliz jest to, że poziom CRP (jak również fibrynogenu i prawdopodobnie innych markerów biologicznych) często jest istotnie zaburzony przez wpływ innych niemierzalnych zmiennych oraz podlega odwrotnej zależności przyczynowo-skutkowej (np. choroba w stadium przedklinicznym powoduje wzrost CRP). W rezultacie wielkoskalowe metaanalizy, jak przytoczona powyżej, wpadają w pułapkę i sprzyjają koncepcji uznającej dowody danego związku przyczynowego za silne. Prezentowane przez kilka grup badawczych podejście alternatywne, polegające na bezpośrednim badaniu genotypów, wykazało, że przewidywane związki pomiędzy genotypami kodującymi wyższe poziomy krążącego CRP nie wiążą się z CVD oraz czynnikami ryzyka. Niemniej jednak duża metaanaliza dotycząca siedmiu genów kodujących czynniki krzepnięcia wykazała, że warianty genu dla czynnika V i genu protrombiny mogą być umiarkowanie związane z ryzykiem choroby wieńcowej [174].

Czynniki genetyczne

Dane genetyczne dzielą się na trzy kategorie: wywiad rodzinny, fenotypy i genotypy.

Wywiad rodzinny: podstawy naukowe

Niektóre prace dowiodły znaczenia wywiadu rodzinnego jako wieńcowego czynnika ryzyka CHD i wykazały, że ryzyko związane z wywiadem rodzinnym obciążonym wczesną CHD (u krewnych pierwszego stopnia – mężczyzn <55. roku życia, kobiet <65. roku życia) mieści się w zakresie 1,5–1,7 i jest niezależne od klasycznych czynników ryzyka CHD [175, 176].

Ryzyko CHD wzrasta wraz z dodatnim wywiadem rodzinnym:

- u krewnych pierwszego stopnia (rodzice, syn, córka,

- brat lub siostra), krewnych drugiego stopnia (dziadkowie, wuj i ciotka) lub krewnych trzeciego stopnia,
- gdy wzrasta liczba członków rodziny z CHD, oraz
- gdy obniża się wiek, w którym u krewnych ujawnia się CHD.

Wywiad rodzinny: aspekty praktyczne

U krewnych pierwszego stopnia mężczyzn <55. roku życia i kobiet <65. roku życia, u których ujawniła się choroba wieńcowa, należy dokonać oceny ryzyka oraz przeprowadzić szczegółowy wywiad rodzinny z rozrysowaniem rodowodów, a także analizę pod kątem wczesnego występowania CHD. Członkom rodzin z wysokim rozpowszechnieniem choroby wieńcowej należy zaoferować poradnictwo dotyczące stylu życia oraz w razie potrzeby postępowanie terapeutyczne ukierunkowane na czynniki ryzyka.

Fenotypy: podstawy naukowe

Prawdopodobnie klinicznie istotne jest badanie genetycznych determinantów cech „fenotypowych” zaangażowanych w patofizjologię CHD (dyslipidemia, nadciśnienie, dysfunkcja śródbłonna, cukrzyca, przerost mięśniówki serca i naczyń oraz miażdżycy), bowiem każda z wymienionych cech „fenotypowych” ma uwarunkowania genetyczne i środowiskowe.

Dla wielu z wymienionych cech fenotypowych (cech mierzalnych) istnieją dobrze udokumentowane dane, świadczące o ich względnie silnym uwarunkowaniu genetycznym, co ocenia się miarą „odziedziczalności”. Na przykład, dla apoprotein i lipidów odziedziczalność waha się pomiędzy 40 a 60% [178], natomiast dla osoczowej Lp (a) wynosi >90%. Ponieważ metaanalizy wykazują, że poziom Lp (a) wiąże się z 1,6 razy większym ryzykiem CHD [179], dając efekt o podobnym znaczeniu jak palenie tytoniu, gen kodujący Lp (a) wydaje się być jednym z głównych czynników genetycznych sprzyjających CHD.

Dane z literatury sugerują umiarkowaną do wysokiej odziedziczalności nowych czynników ryzyka, jak międzykomórkowa cząstka adhezyjna (ICAM), IL-6, fosfolipaza A2 (PLA2) itp. [180, 181].

Genotypy: podstawy naukowe

Na cechy odzwierciedlające ryzyko CHD wpływają czynniki genetyczne i środowiskowe. Koncepcja interakcji gen – środowisko jest niezbędna do zrozumienia, w jaki sposób dane genetyczne mogą być wykorzystane do dokładnej oceny ryzyka [182], co prawdopodobnie będzie miało duże znaczenie badawcze w przyszłości. Mianem polimorfizmów genetycznych określa się warianty sekwencji występujące z częstością >1%. Zalicza się do nich polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphisms*, SNPs), jak również warianty

ty inercji/delecji i liczby kopii, które, jak ostatnio donoszono, są bardzo rozpowszechnione [183].

Przeanalizowano już wiele genów „kandydatów” w odniesieniu do cech CHD i ryzyka CHD.

Okazało się, że wiele wariantów genów biorących udział w metabolizmie lipidów [np. apolipoproteina E (APOE), apolipoproteina B (APOB), lipaza lipoproteinowa (LPL), białko przenoszące estry cholesterolu (CETP)], procesach krzepnięcia [inhibitor 1 aktywatora plazminogenu (PAI1), glikoproteina IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), czynnik V (FV)] oraz czynności śródbłonna [śródbłonkowa syntaza tlenu azotu (eNOS), reduktaza metyloctetrahydrofolianowa (MTHFR) oraz ACE] wywołuje istotny statystycznie, aczkolwiek raczej niewielki wpływ na ryzyko.

Testy predykcji ryzyka oparte na analizie DNA

Dostępne obecnie algorytmy prognozowania ryzyka CHD oparte na klasycznych czynnikach ryzyka [185, 186] cechują się niskim wskaźnikiem predykcji, na przykład 11% w 10-letnim okresie obserwacji u zdrowych mężczyzn w Wielkiej Brytanii. Wynik ten może poprawić zastosowanie analizy genotypów związanych z ryzykiem [187].

Zaproponowano model przewidywania [188] zakładający, że do wyjaśnienia 50% występowania danej choroby w całej populacji potrzebnych jest jedynie ok. 20 genów, jeżeli występowanie predysponujących genotypów jest powszechne (>25%), nawet jeśli wskaźniki ryzyka indywidualnego są względnie niskie (tj. podwyższają ryzyko jedynie o 20–50%).

Aspekty praktyczne

Testy predykcji ryzyka oparte na analizie DNA

Obecnie testy oparte na analizie DNA nie wnoszą znaczącego wkładu do diagnostyki i postępowania z chorym. W przyszłości zrozumienie etiologii choroby w kategoriach uwarunkowań genetycznych może być użyteczne w identyfikacji osób z grupy wysokiego ryzyka i dostosowaniu postępowania terapeutycznego do struktury genetycznej danej osoby.

Farmakogenetyka

Obecnie mało jest danych dotyczących zarówno najbardziej efektywnego wyboru spośród dostępnych leków, opartego na strukturze genetycznej danego osobnika, jak i możliwości uniknięcia niebezpiecznych działań niepożądanych.

Wykorzystanie pełni możliwości w tej dziedzinie będzie wymagać dalszych wysiłków.

Ciężkie rodzinne dyslipidemie a choroba wieńcowa

Istnieje wiele bardzo rzadkich wrodzonych schorzeń charakteryzujących się nieprawidłowym poziomem lipidów we krwi, co z kolei wpływa na ryzyko CHD. Poniżej

skoncentrowano się jedynie na trzech najczęstszych chorobach z tej grupy.

Rodzina hipercholesterolemia

Podstawy naukowe: Częstość rodzinnej hipercholesterolemii (ang. *familial hypercholesterolaemia*, FH) szacuje się na 1/500 [189]. Choroba ta charakteryzuje się podwyższonym poziomem cholesterolu LDL, obecnością żółtaków, przedwczesnym wystąpieniem CHD oraz rodzinnym występowaniem jednej lub więcej z wymienionych cech. Dolegliwości dławicowe, zawał serca lub zgon typowo występują u mężczyzn w wieku 30–50 lat, u kobiet 50–70 lat [190]. W tej grupie szczególnie wysokim ryzykiem obarczeni są palacze tytoniu, osoby z nadciśnieniem lub innymi czynnikami ryzyka. Do klinicznego rozpoznawania FH opracowano szereg badań o różnej czułości i swoistości [191–193], jednakże „złotym standardem” jest połączenie metod klinicznych i biochemicznych, łącznie z badaniem obecności powodujących chorobę wykrywalnych zmian w DNA, co jest najbardziej użyteczne klinicznie.

Rodzina hipercholesterolemia jest wrodzoną chorobą dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący, spowodowaną zwykle mutacją w obrębie genu receptora LDL (*LDLR*). Do dziś zidentyfikowano na świecie >700 mutacji (zob. <http://www.ucl.ac.uk/fh>), chociaż w obrębie poszczególnych państw zakresy mutacji są mniejsze [194, 195]. Dostępne są obecnie badania przesiewowe w kierunku delecji i rearanżacji genu *LDLR*, wykorzystujące technikę *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) [196]. Obecnie wiadomo, że delecja tego typu może występować aż u 5% chorych z FH [197].

Szczególna mutacja występuje w obrębie genu apolipoproteiny B100 (APOB), która jest ligandem dla receptora LDL. Ten typ mutacji obserwuje się u prawie 3% chorych z FH w Wielkiej Brytanii, Europie i Stanach Zjednoczonych, a zaburzenie to określono jako rodzinny defekt apolipoproteiny B100 (ang. *familial defective apolipoprotein B100*, FDB) [198]. Jej przebieg jest łagodniejszy niż FH na podłożu defektu *LDLR*, lecz hipercholesterolemia występuje w wieku dziecięcym, a u niektórych osób wcześniej się rozwija.

Ostatnio zidentyfikowano defekty trzeciego genu kodującego białko określane jako konwertaza białkowa subtylizyna/keksyna typu 9 (ang. *protein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9), wywołujące monogenową hipercholesterolemię [199]. Te mutacje mogą powodować zwiększoną degradację receptora LDL, zmniejszenie jego ilości na powierzchni komórki i monogenową hipercholesterolemię.

Stosując dostępne obecnie rutynowe genetyczne techniki analityczne [192–194], można wykazać mutacje w obrębie genów *LDLR*, *PCSK9* lub *APOB* u niemal 80–90% klinicznie zdiagnozowanych chorych, lecz

zwykle są one dostępne jedynie w pracy naukowej. Wiele państw europejskich dysponuje tego typu specjalistycznymi metodami [194, 195, 200–202], lecz każde powinno mieć własny program badań w kierunku FH, jako że zakres mutacji różni się pomiędzy krajami.

Obecne dane wskazują, że badanie DNA w kierunku FH stanowi uzupełnienie pomiarów cholesterolu w kaskadowych badaniach przesiewowych mających na celu identyfikację chorych w sposób pewny [203, 204].

Aspekty praktyczne: Z uwagi na wysokie ryzyko CHD, chorzy z FH wymagają intensywnego leczenia statynami, począwszy od młodego wieku. Należy zaoferować porady dotyczące stylu życia oraz podjąć działania mające na celu identyfikację krewnych dotkniętych zaburzeniem. Wydaje się, że dla optymalizacji rozpoznania i dalszego postępowania należy przeprowadzić diagnostykę zarówno genotypową, jak i fenotypową.

Rodzina hiperlipidemia mieszana

Podstawy naukowe: Rodzina hiperlipidemia mieszana (ang. *familial combined hyperlipidaemia*, FCH) to najczęstsza spośród ciężkich hiperlipidemii, występująca z częstością 1/100 [205]. Podłoże FCH jest prawdopodobnie w większym stopniu wielogenowe/wieloczynnikowe niż FH. Główny gen determinujący fenotyp FCH zidentyfikowano u fińskiej rodziny, koduje on czynnik przeciwregulujący 1 (ang. *upstream regulatory factor 1*, USF1) – główny czynnik regulujący homeostazę lipidów i glukozy [206].

Mimo braku określonej mutacji w obrębie genu *USF1* u chorych z FCH, z ryzykiem rozwoju tej choroby wiąże się występowanie wspólnego haplotypu składającego się z różnych polimorfizmów jednonukleotydowych (SNP) [207].

Aspekty praktyczne: Z uwagi na wysokie ryzyko rozwoju CHD, u chorych z FCH należy wdrożyć leczenie hipolipemizujące oraz modyfikację stylu życia. Obecnie dane na temat użyteczności klinicznej badań kaskadowych identyfikujących krewnych dotkniętych chorobą, które prawdopodobnie przynoszą korzyści, są skąpe.

Rodzinne zespoły niedoborów lipoprotein o wysokiej gęstości

Podstawy naukowe: Na podstawie wyników badań klinicznych i epidemiologicznych ustalono odwrotny i niezależny związek pomiędzy poziomem cholesterolu HDL a ryzykiem zakończonych i niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niski poziom cholesterolu HDL [<35 mg/dl (0,9 mmol/l)] stał się elementem wieloczynnikowych algorytmów oceny ryzyka CVD [185, 186].

U chorych z poziomami cholesterolu HDL poniżej 5. percentyla w obrębie danej populacji można założyć obecność uwarunkowanego jednogenowo niedoboru HDL [208].

Aspekty praktyczne: Należy wykluczyć przyczyny wtórne oraz przeprowadzić uważne badanie fizykalne u cho-

rych z rzeczywistym brakiem HDL. Należy przeprowadzić badania członków rodziny w celu wykazania wertykalnej transmisji omawianej cechy fenotypowej, jaką jest niski poziom HDL. Jako że obecnie nie ma leków stosowanych rutynowo, aby podwyższyć poziom cholesterolu HDL u chorych z rodzinnym jego niedoborem, leczenie tych chorych musi być ukierunkowane na pozostałe czynniki ryzyka.

Nowe metody obrazowania stosowane do identyfikacji osób bezobjawowych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych

Podstawy naukowe

Jednym z głównych zamierzeń programu wykrywania CVD jest identyfikacja pozornie zdrowych osób z klinicznie bezobjawową chorobą tętnic, co ma na celu spowolnienie progresji miażdżycy, spowodowanie cofnięcia się zmian oraz zmniejszenie ryzyka manifestacji klinicznych. Osiągnięcia techniki wywarły istotny wpływ na podejmowanie decyzji dotyczących chorych z CHD, co odnosi się do wczesnego wykrywania choroby nawet u chorych bezobjawowych.

W wypadku choroby wieńcowej konsekwencje miażdżycy naczyń wieńcowych można ocenić w sposób nieinwazyjny, stosując szeroki zakres technik, takich jak elektrokardiograficzna próba wysiłkowa na cykloergometrze lub bieżni ruchomej, echokardiografia obciążeniowa oraz scyntygrafia radioizotopowa. Metody te są rutynowo stosowane w diagnostyce prowadzonej w warunkach klinicznych, rzadziej natomiast wykorzystuje się je jako metody przesiewowe na poziomie populacyjnym. Ostatnio dostępne są nowe techniki pozwalające na wykrycie zmian w naczyniach wieńcowych.

Rozważa się możliwość zastosowania MRI do oceny obecności zwężeń tętnic wieńcowych. Wątpliwości wynikają z tego, że czułość, swoistość oraz powszechność tej techniki nie są dostatecznie wysokie, aby uzasadnić wykorzystanie jej w badaniach przesiewowych osób bezobjawowych pod kątem obecności zmian w naczyniach wieńcowych.

Bardziej użyteczne dla stratyfikacji ryzyka wydaje się obrazowanie *in vivo* ścian tętnic z wykorzystaniem MRI. W warunkach *in vitro* za pomocą tej techniki dokonano analizy składników blaszek miażdżycowych zlokalizowanych w obrębie tętnic szyjnych, aorty lub naczyń wieńcowych uzyskanych drogą autopsji. Obecnie MRI jest obiecującym narzędziem badawczym, lecz jego zastosowanie ogranicza się do kilku laboratoriów. Tak więc MRI nie jest właściwą metodą identyfikacji chorych wysokiego ryzyka choroby wieńcowej.

Cechą świadcząca o obecności miażdżycy tętnic wieńcowych są zwapnienia. Zazwyczaj występują one wyłącznie w blaszkach miażdżycowych w błonie wewnętrznej ściany naczynia; nie obserwuje się zwapnień w ścianach

zdrowych naczyń wieńcowych. Z drugiej strony, zmienione miażdżycowo naczynia wieńcowe niekoniecznie muszą zawierać zwapnienia. Rozległość zwapnień wieńcowych koreluje z rozprzestrzenieniem miażdżycy w tętnicach wieńcowych. Należy zaznaczyć, że obecność zwapnienia wieńcowego nie jest wskaźnikiem stabilności ani niestabilności blaszki.

Ostatnie osiągnięcia techniki w zakresie klasycznej CT zaowocowały pojawieniem się urządzeń służących do obrazowania wielowarstwowego (*multislice scanning computer tomography*, MS-CT) [215], za pomocą którego można uzyskać przejrzyste informacje o stanie naczyń wieńcowych u większości chorych. Największą zaletą tej metody jest wysoka, sięgająca wg niektórych doniesień 98%, negatywna wartość predykcyjna. W związku z tym rozważa się zastosowanie MS-CT jako metody przesiewowej w określonych podgrupach populacji wysokiego ryzyka. Nadal jednak niezbędne są badania prospektywne w celu jasnego określenia, jaka populacja osiąga najwięcej korzyści z tej techniki.

Pomimo szerokiego wykorzystania techniki obrazowania zwapnień, metoda ta nie powinna być bezkrytycznie stosowana jako badanie przesiewowe. Należy jeszcze raz podkreślić, że istnieje potrzeba przeprowadzenia badań prospektywnych, które wykażą rzeczywiste korzyści w każdej z poszczególnych podgrup, w których MS-CT jest użyteczna.

Badania populacyjne wykazały korelację pomiędzy ciężkością miażdżycy w jednym obszarze tętniczym a zaawansowaniem procesu miażdżycowego w innych tętnicach. Zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych lub w tętnicach kończyn są bardziej dostępne badaniu niż podobne zmiany w obrębie naczyń wewnątrzczaszkowych lub wieńcowych. Tak więc wczesne rozpoznawanie choroby naczyń u pozornie zdrowych osób skupia się też na badaniu tętnic obwodowych oraz tętnic szyjnych. Według ostatnich doniesień parametry blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych mają wartość predykcyjną w stosunku do późniejszych epizodów niedokrwienych mózgu. Chorzy z bezdechowymi stenotycznymi blaszkami miażdżycowymi mieli wyższe ryzyko udaru i zdarzeń mózgowo-naczyniowych w porównaniu z osobami z innymi typami blaszek.

Wartość wskaźnika kostka-ramię (ang. *ankle-brachial index*, ABI) $<0,9$ świadczy o $\geq 50\%$ zwężeniu między aortą a dystalnymi tętnicami kończyn dolnych. Z powodu wysokiej swoistości i czułości ($>90\%$ dla obu parametrów) wartość ABI $<0,9$ rozpatruje się jako pewny objaw choroby naczyń obwodowych. ABI $<0,9$ może być obecny u 12–27% bezobjawowych osób w wieku >55 lat. Nawet w populacji osób starszych (między 71. a 93. rokiem życia) niska wartość ABI identyfikuje podgrupę osób wyższego ryzyka CHD.

Wykazano ostatnio, że istnieje zależność między zmianami miażdżycowymi tętnic siatkówki a rozległo-

ścią miażdżycy tętnic wieńcowych. Z kolei miażdżycy tętnic siatkówki silnie koreluje z osoczymym poziomem całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz poziomami trójglicerydów i apoproteiny B. W związku z powyższym oftalmoskopia, jako badanie nieinwazyjne, łatwe do przeprowadzenia i pozbawione efektów niepożądanych, mogłaby być wykorzystywana do wykrywania osób bez objawów klinicznych, lecz należących do grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [216, 217].

Zagadnienia dotyczące płci: prewencja chorób sercowo-naczyniowych u kobiet

Podstawy naukowe

Z powodu CVD umiera więcej kobiet niż mężczyzn, aczkolwiek zgony kobiet występują w wieku starszym. Choroba niedokrwienna serca jest nieznacznie częstszą przyczyną zgonów u kobiet, znacząco częstszy jako przyczyna zgonu jest natomiast udar mózgu. Natomiast rak sutka odpowiada jedynie za 3% wszystkich zgonów kobiet. Ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet jest przesunięte w czasie o 10 lat w porównaniu z mężczyznami – poziom ryzyka u 55-letniej kobiety jest taki jak u 45-letniego mężczyzny. Obniżenie śmiertelności z powodu CVD w ostatnich latach jest większe u mężczyzn niż u kobiet, u których zaobserwowano obecnie wzrost częstości CVD, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych [209, 210].

- Nadciśnienie skurczowe częściej obserwuje się u starszych kobiet.
- Stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych zwiększa ryzyko CVD związane z paleniem tytoniu.
- Poziomy cholesterolu całkowitego osiągają u kobiet wartości szczytowe ok. 60. roku życia, czyli ok. 10 lat później niż u mężczyzn [211].
- Cukrzyca u kobiet niesie ze sobą znacząco większe ryzyko śmiertelnej CVD.
- Otyłość jest bardziej rozpowszechniona u kobiet w średnim i starszym wieku.

Kobiety znajdują się w niekorzystnej sytuacji we wszystkich stadiach przebiegu klinicznego CVD [212]. Postępowanie, a szczególnie farmakoterapię, utrudniają niepełnowartościowe dane naukowe, jako że kobiety często są niedostatecznie reprezentowane w badaniach naukowych, a także mogą istnieć różnice między płciami pod względem odpowiedzi na leczenie [213]. Kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko udaru mózgu i nie wywołuje podobnego efektu w odniesieniu do AMI [214]. U kobiet bez CVD obniżenie poziomu lipidów może nie wpłynąć na śmiertelność całkowitą lub z powodu CHD. Natomiast u kobiet z ustaloną CVD leczenie hiperlipidemii skutecznie zmniejsza odsetek zdarzeń oraz śmiertelność z powodu CHD, odsetek zawałów niezakończonych zgonem i konieczności rewaskularyzacji, jednak nie wpływa na śmiertelność całkowitą.

Aspekty praktyczne

- (1) Istnieje potrzeba ukierunkowania publicznej polityki zdrowotnej na poziomie europejskim i krajowym na zagadnienie niedostatecznego rozpoznania rozmiaru problemu CVD u kobiet, a także objęcia go akcjami propagandowymi i edukacyjnymi służb publicznych i medycznych.
- (2) Klinicyści muszą przyjąć zasadę dokonywania osobnej oceny ryzyka u kobiet.
- (3) Zasady oceny ryzyka całkowitego oraz postępowania są takie same u obu płci, ze szczególnym naciskiem na ocenę palenia, nadwagi, stosowania doustnych leków antykoncepcyjnych oraz tolerancji glukozy u kobiet.
- (4) Niski poziom ryzyka bezwzględnego u młodej kobiety może maskować duże ryzyko względne, które będzie skutkowało wzrostem ryzyka bezwzględnego wraz z wiekiem. Z tego względu ważniejsze od farmakoterapii jest efektywne postępowanie polegające na modyfikacji stylu życia w celu uniknięcia wysokiego ryzyka w starszym wieku.
- (5) Odnoszenie wyników badań nad terapiami hipolipemizującymi do kobiet w młodszym i średnim wieku bez innych czynników ryzyka może prowadzić do istotnego nadużycia leków obniżających poziom cholesterolu.
- (6) Hormonalna terapia zastępcza nie wiąże się z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego, aczkolwiek może być wskazana w celu łagodzenia objawów menopauzalnych.

Upośledzenie funkcji nerek jako czynnik ryzyka w aspekcie prewencji chorób sercowo-naczyniowych

Upośledzenie funkcji nerek jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego:

- ryzyko CVD wzrasta progresywnie, począwszy od mikroalbuminurii z zachowaną GFR do krańcowej niewydolności nerek, kiedy staje się 20–30 razy większe niż w populacji ogólnej;
- dotyczy pozornie zdrowych ludzi oraz osób z nadciśnieniem, CVD oraz niewydolnością serca;
- powiązane jest z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi, hiperlipidemią, zespołem metabolicznym, kwasem moczowym, homocysteiną oraz niedokrwistością;
- jest szczególnie silnym czynnikiem ryzyka, wymagającym kontroli.

Podstawy naukowe

Upośledzenie czynności nerek wiąże się z rozwojem CVD i zgonem. Ryzyko jest podwyższone, już zanim pojawi się mikroalbuminuria, i wzrasta progresywnie wraz z pogorszeniem funkcji nerek. Krańcowa niewydolność nerek wiąże się ze ryzykiem CVD 20–30 razy większym niż w populacji ogólnej [218]. Związek między nieprawidłową funkcją nerek a ryzykiem CVD dotyczy

populacji ogólnej, osób z nadciśnieniem oraz chorych z przedkliniczną CVD. Rozwój niewydolności nerek wiąże się z czynnikami ryzyka, włączając wiek, nadciśnienie, dyslipidemię oraz zespół metaboliczny, które są również czynnikami ryzyka CVD [219, 220]. W związku z powyższym obie wspomniane choroby mogą rozwijać się równolegle. Kiedy dojdzie do krańcowej niewydolności nerek, pojawiają się inne czynniki, jak zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i niedokrwistość, przyczyniające się do ryzyka CVD [221, 222]. U chorych z niewydolnością serca czynność nerek jest niezależnie związana z ryzykiem zgonu, zgonu z powodu CVD oraz z koniecznością hospitalizacji.

Aspekty praktyczne: postępowanie

Do oceny stopnia upośledzenia funkcji nerek stosuje się takie parametry, jak szacunkowa filtracja kłębuszkowa (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i obecność mikroalbuminurii (30–300 mg/24 godz.) lub makroalbuminurii (>300 mg/24 godz.). Wartość eGFR <60 ml/min wiąże się z istotnym ryzykiem wystąpienia CVD. Mikroalbuminuria często towarzyszy zmniejszonej eGFR, a współwystępowanie tych dwóch czynników daje efekt addytywny w stosunku do ryzyka CVD.

U chorych z upośledzoną funkcją nerek niezbędne jest wczesne podjęcie prób opanowania czynników ryzyka CVD. Pacjenci z tej grupy, u których współistnieje również CVD lub niewydolność serca, mogą nie otrzymywać leczenia z wykorzystaniem wszystkich odpowiednich środków [223]. Zwrócenie szczególnej uwagi na zabezpieczenie chorych przez zastosowanie wszystkich niezbędnych interwencji terapeutycznych będzie skutkowało poprawą przeżycia [224].

Farmakoterapia kardioprotekcyjna

Podstawy naukowe

Poza lekami stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz podwyższonych poziomów lipidów i glukozy, należy rozważyć zastosowanie leków o działaniu profilaktycznym, które w badaniach klinicznych wiązały się z redukcją zachorowalności i śmiertelności.

Leczenie przeciwplatekawe

U chorych z miażdżycą leki modyfikujące czynność płytek powodują istotną redukcję śmiertelności z wszystkich przyczyn, śmiertelności z przyczyn naczyniowych, a także redukcję odsetka zawałów serca niezakończonych zgonem oraz udarów mózgu [225]. Udowodniono korzystne działanie klopidogrelu jako leku uzupełniającego w ostrych zespołach wieńcowych [226]. W stabilnej przewlekłej chorobie na podłożu miażdżycowym połączenie ASA z klopidogrelem nie wiąże się ze znaczącymi korzyściami dotyczącymi śmiertelności na podłożu MI, udaru lub CVD, a powoduje zwiększone

ryzyko powikłań krwotocznych. U osób bezobjawowych ASA zmniejszała odsetek MI oraz śmiertelność z powodu CVD, zwiększając jednocześnie odsetek krwotocznych udarów mózgu oraz krwawień z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal*, GI).

Beta-adrenolityki

W metaanalizach wykazano korzyści ze stosowania beta-adrenolityków u chorych po zawale serca, które dotyczą śmiertelności z wszystkich przyczyn, ponownego zawału serca oraz zgonu z powodu CHD [87]. (Badania DAVIT wykazały, że alternatywą dla beta-adrenolityków u osób po zawale serca z przeciwwskazaniami do ich stosowania może być werapamil.) Wykazano, że u chorych z CHF leczenie beta-adrenolitykami redukuje śmiertelność z wszystkich przyczyn.

Inhibitory ACE

U chorych z niewydolnością krążenia oraz z dysfunkcją lewej komory inhibitory ACE zmniejszają ryzyko zgonu, ponownego MI oraz progresji do przewlekłej niewydolności serca [227]. Leczenie za pomocą tej grupy leków redukuje ryzyko zgonu po AMI. Badania oceniające korzyści ze stosowania inhibitorów ACE u chorych ze stabilną chorobą wieńcową i bez dysfunkcji lewej komory przyniosły rozmaite rezultaty. Jak wykazało badanie PROGRESS, u chorych z wcześniejszą CVD przyjmujących kombinację leków: inhibitor ACE/diuretyk w celu obniżenia BP, zmniejszył się odsetek udarów oraz zdarzeń wieńcowych. W badaniu HOPE, u chorych z cukrzycą w wieku >55 lat, jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka oraz bez dysfunkcji lewej komory i nadciśnienia omawiana grupa leków prowadziła do zmniejszenia ryzyka zgonu i MI [106].

Leczenie przeciwzakrzepowe

Systemowe leczenie przeciwkrzepliwie jest wskazane, szczególnie w połączeniu z ASA, u chorych po zawale serca ze zwiększonym ryzykiem choroby zatorowo-zakrzepowej [228].

Aspekty praktyczne: postępowanie

Kiedy zapisać leki kardioprotekcyjne jako uzupełnienie leków stosowanych w terapii nadciśnienia, dyslipidemii i cukrzycy?

- kwas acetylosalicylowy u wszystkich chorych z ustaloną CVD oraz u osób z ryzykiem wg systemu SCORE >10%, z uregulowanym BP;
- beta-adrenolityki po zawale serca oraz, w ostrożnie dobranych dawkach, w niewydolności krążenia;
- inhibitory ACE u chorych z dysfunkcją lewej komory oraz chorych z cukrzycą i współistniejącym nadciśnieniem lub nefropatią;
- antykoagulanty u osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych, szczególnie z migotaniem przedsionków.

Leczenie przeciwplatekcyjne: ASA

- (1) Jest wskazany u wszystkich chorych z ustaloną CVD (włączając chorych na cukrzycę), jeżeli nie ma przeciwwskazań. Polecana jest dożywna terapia małymi dawkami (75–150 mg na dobę).
- (2) U osób bezobjawowych należy rozważyć zastosowanie ASA, jeżeli 10-letnie ryzyko CVD jest znacząco zwiększone, a BP jest uregulowane.

Leczenie przeciwplatekcyjne: klopidoogrel

- (1) Jest wskazany w przypadkach uczulenia na ASA.
- (2) W ostrych zespołach wieńcowych jest wskazany dodatkowo do ASA przez 9–12 mies.
- (3) Połączenie klopidoogrelu i ASA nie jest zalecane rutynowo w stabilnej przewlekłej chorobie miażdżycowej.

Beta-adrenolityki

- (1) Są wskazane u chorych po zawale serca (włączając chorych z cukrzycą).
- (2) Są wskazane u chorych z CHF.
- (3) Są wskazane w dławicy piersiowej w celu zniesienia objawów niedokrwienia miokardium.
- (4) Są wskazane jako leki przeciwnadciśnieniowe (w cukrzycy preferowane są inne leki przeciwnadciśnieniowe).

Inhibitory ACE

- (1) Są wskazane w leczeniu niewydolności serca lub dysfunkcji lewej komory.
- (2) Są wskazane u osób z cukrzycą w celu redukcji BP do wartości zamierzonych oraz jeżeli występuje nefropatia typu 1 (i prawdopodobnie typu 2).
- (3) Są wskazane w celu redukcji BP do wartości zamierzonych. U chorych ze wskazaniem do inhibitorów ACE, lecz nietolerujących tej grupy leków można zastosować blokery receptora angiotensynowego.

Blokery kanału wapniowego

- (1) Są wskazane w celu redukcji BP do wartości zamierzonych.
- (2) Są wskazane u chorych po przebytym zawale serca z przeciwwskazaniami do beta-adrenolityków.

Diuretyki

- (1) Są wskazane w celu redukcji BP do wartości zamierzonych. (U chorych z cukrzycą typu 2 lub z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 preferowane są alternatywne leki hipotensyjne.)

Leczenie przeciwkrzepliwie

- (1) Jest wskazane u chorych ze zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi w wywiadzie.
- (2) Jest wskazane w przypadkach skrzepliny w świetle lewej komory.

Tabela 11. Wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z migotaniem przedsionków

Kategoria ryzyka	Zalecane leczenie	
Bez czynników ryzyka	ASA 81–325 mg dziennie	
Jeden umiarkowany czynnik ryzyka	ASA 81–325 mg dziennie lub warfaryna (INR 2,0–3,0, docelowo 2,5)	
Jakikolwiek duży czynnik ryzyka lub więcej niż 1 umiarkowany czynnik ryzyka	warfaryna (INR 2,0–3,00, docelowo 2,5) ^a	
Mniej potwierdzone lub słabsze czynniki ryzyka	Umiarkowane czynniki ryzyka	Duże czynniki ryzyka
płeć żeńska	wiek ≥75 lat	przeżyty udar mózgu, TIA lub zator
wiek 65–74 lat	nadciśnienie	stenoza mitralna
choroba wieńcowa	niewydolność serca	proteza zastawki serca ^a
tyreotoksykoza	LVEF ≤35%	
	cukrzyca	

^a U chorych z zastawką mechaniczną docelowe wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalized ratio, INR) >2,5
ASA – kwas acetylosalicylowy, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, TIA – przemijające niedokrwienie mózgu

- (3) Jest wskazane w utrwalonym lub napadowym migotaniu przedsionków – zobacz wytyczne postępowania w migotaniu przedsionków [229] (Tabela 11.).
- (4) Należy rozważyć w wypadku:
- rozległego przedniego MI,
 - tętniaka lewej komory,
 - napadowych tachyartmii,
 - CHF po MI.

Strategie implementacji

Podstawy naukowe

Przeprowadzono wiele badań mających na celu ocenę efektów różnych strategii wdrażania wytycznych do praktyki klinicznej.

Badania EUROASPIRE I (1995/1996) [39] i II (2000/2001) [38] wykazały wysokie rozpowszechnienie niezdrowego stylu życia, modyfikowalnych czynników ryzyka oraz nieadekwatnego stosowania farmakoterapii w celu osiągnięcia docelowych wartości BP i lipidów u chorych z ustaloną CHD, czemu towarzyszyły znaczące różnice pomiędzy krajami w zakresie praktyki medycznej.

O podobnych wynikach donoszono na podstawie wielu badań, a niektóre z nich również wykazały duże różnice pomiędzy krajami.

W całej Europie obserwuje się znaczne możliwości podwyższania standardów kardiologii prewencyjnej u osób z chorobą wieńcową i ich rodzin przez bardziej intensywne działania dotyczące stylu życia, opanowanie innych czynników ryzyka oraz optymalizację profilaktycznej farmakoterapii w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby i zgonu. Podobne zjawisko obserwuje się w odniesieniu do udaru mózgu.

Pomimo że dostępność systematycznych przeglądów oraz wytycznych zmniejsza potrzebę sięgania przez lekarzy

do prac oryginalnych, nadal trudno jest im nadążać za podobnymi syntezami. Nawet jeżeli lekarze zdają sobie sprawę z dowodów naukowych i są otwarci na nowości, trudno jest zmieniać uznane schematy opieki, zwłaszcza jeżeli środowisko medyczne nie jest podatne na zmiany.

Bariery na drodze implementacji zaleceń

Istotne jest, aby zalecenia kliniczne były zgodne z priorytetami systemu opieki zdrowotnej oraz z wartościami etycznymi uznawanymi przez większość klinicystów. Sytuacja przeciwna może być ważną przyczyną niestosowania zaleceń przez klinicystów [230].

Wprowadzenie niniejszych wytycznych musi się opierać się na doświadczeniach krajowych, co pozwoli na dostosowanie ich do stratyfikacji czynników ryzyka przedwczesnego zgonu z powodu CVD w poszczególnych krajach, a także zapewni zgodność wytycznych z zasadniczymi celami ustalonymi przez organy opieki zdrowotnej lub gremia specjalistyczne. Obciążenie systemu ochrony zdrowia musi być akceptowalne i nie powinno powodować przeznaczenia środków na strategie prewencyjne, jeżeli wynik w skali populacyjnej jest lepszy przy zastosowaniu działań alternatywnych.

Co mogłoby ułatwić prewencję CVD?

- jasne, proste i wiarygodne wytyczne;
- wystarczająca ilość czasu;
- wsparcie polityki rządowej (określona strategia prewencyjna wraz z odpowiednimi środkami, motywacja w postaci wynagrodzenia za działania prewencyjne lub leczenie);
- polityka edukacyjna ułatwiająca stosowanie się do zaleceń.

Analizując przeszkody stojące na drodze zmian w praktyce klinicznej, wykazano, iż mogą one powstawać na różnych etapach organizacji opieki zdrowotnej

lub z innych przyczyn środowiskowych. Większość teorii na temat implementacji dowodów naukowych do opieki zdrowotnej podkreśla wagę właściwego zrozumienia istoty wymienionych przeszkód dla opracowania skutecznych interwencji.

Stosunek lekarz – chory

Interwencje prewencyjne muszą być skupione na pacjencie – lekarz koncentruje całą uwagę, aby ocenić i stawić czoła odczuwanym przez chorego niepokojom, jego przekonaniom oraz wyznawanym zasadom, ale musi również uszanować wybór chorego nawet wtedy, kiedy jest niezgodny z propozycją wysuniętą przez lekarza. Zmiana stylu życia lub rozpoczęcie leczenia często są decyzjami na całe życie, dlatego ich podjęcie musi ostatecznie należeć do chorego. Z tego też względu cele leczenia muszą być ustalane we współpracy z chorym, z uwzględnieniem jego zasad i priorytetów. Jeżeli cele leczenia są nieosiągalne, może to prowadzić do frustracji oraz zaniedbania terapii, zarówno przez chorego, jak i przez lekarza. Lekarz musi odkryć najważniejsze zasady i przekonania chorego oraz jego oczekiwania dotyczące podejmowanych sposobów prewencji.

Aspekty praktyczne

Istotne zagadnienia szkoleniowe

Istnieje potrzeba szkolenia lekarzy w zakresie opieki prewencyjnej skupionej na pacjencie, kładącego nacisk na:

- metody skupione na pacjencie w procesie konsultacyjnym,
- motywację do zmiany – jak wspierać i wzmacniać decyzję chorego o przyjęciu zdrowych nawyków,
- sposób oceny wieloczynnikowego ryzyka oraz postępowania się tabelami ryzyka,
- sposób przekazywania informacji o ryzyku i skutkach interwencji,
- sposób omawiania celów leczenia i schematu kontroli.

Strategie implementacji

- (1) Na poziomie europejskim (międzynarodowym):
 - (a) publikacja wytycznych w stosownych czasopiśmie;
 - (b) prezentacja wytycznych na konferencjach międzynarodowych organizowanych przez towarzystwa członkowskie;
 - (c) wsparcie w postaci działań politycznych na poziomie Unii Europejskiej – przykładem jest Deklaracja

Luksemburska lub opracowanie Europejskiej Deklaracji Zdrowego Serca.

- (2) Na poziomie krajowym:
 - (a) implementacja wymaga stworzenia zespołów eksperckich wywodzących się z organizacji krajowych, reprezentujących zespoły podobne do tych, które wchodzi w skład Europejskiej Grupy Roboczej;
 - (b) dostosowanie i wprowadzenie standardów krajowych, zgodnych z wytycznymi europejskimi;
 - (c) organizacja dalszych etapów implementacji przez kolegia krajowe w zgodzie z potrzebami lokalnymi.

Strategie implementacji muszą składać się z pakietu różnych środków stosowanych łącznie:

- (1) Wdrożenie podejścia ukierunkowanego na zdrowie publiczne, z naciskiem na zaprzestanie palenia, zdrowszą żywność oraz większy dostęp do aktywności fizycznej w każdym wieku – w celu wsparcia i dopełnienia zainicjowanej przez lekarza prowadzącego strategii zapobiegania wysokiemu ryzyku zorientowanej na poszczególne jednostki.
- (2) Publiczna kampania informacyjna dotycząca Czwartych Wspólnych Wytycznych Prewencji CVD oraz odpowiadających im wytycznych krajowych z dwoma głównymi tematami:
 - (a) informacja na temat wieloczynnikowej oceny ryzyka oraz leczenia, a także na temat progów dla wdrożenia interwencji;
 - (b) co ludzie mogą zrobić w celu redukcji ryzyka. Kampania powinna zachęcić osoby z grupy wysokiego ryzyka do uświadomienia sobie swojej sytuacji oraz do pójścia do lekarza. Z kolei osobom z grupy niskiego ryzyka powinna dać pewność, że mogą utrzymać stan zdrowia bez pomocy lekarskiej.
- (3) Program informacyjno-edukacyjny skierowany do lekarzy praktyków (lekarzy ogólnych, internistów i innych specjalności). Powinien on zawierać wybór następujących efektywnych strategii:
 - (a) wykłady oraz interaktywny udział w zajęciach CME;
 - (b) audyt oraz opinie zwrotne, najlepiej w połączeniu z wizytami wyszkolonych kolegów z zewnątrz;
 - (c) rozpowszechnienie wersji elektronicznych do zastosowania w urządzeniach podręcznych;
 - (d) rozpowszechnienie prostych jednostronicowych wersji algorytmów oceny ryzyka oraz zaleceń terapeutycznych.

Piśmiennictwo

- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121-61.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 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 Rehab* 2003; 10(Suppl 1): S1-S78.
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
- www.ehnheart.org.
- Petersen S, Peto V, Rayner M. et al. European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition. *British Heart Foundation*; London 2005.
- Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610-9.
- Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006; 27: 107-13.
- Tunstall-Pedoe H, Kulaasma K, Mahonen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
- Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, et al. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994; 309: 23-7.
- Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from Euroaspire I and II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257-65.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
- M, Goldacre MJ, Roberts SE, et al. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979-99. *Br J Surg* 2005; 92: 968-75.
- MASS: Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1531-9.
- Kroger K, Stang A, Kondratieva H. Prevalence of peripheral arterial disease – results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 279-85.
- Price J, Mowbray PJ, Lee AJ, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 344-53.
- Hirsch A, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2006; 113: e463-e654.
- Bhatt D, Steg PG, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-9.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Henke P, Blackburn S, Proctor MC, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medication: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004; 39: 357-65.
- Adams H, Bendixen PH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-37.
- WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC). www.who.int/tobacco/framework/. Geneva: WHO.
- Commission of the European Communities. Green paper. Promoting healthy diets and physical activity: a European dimension for the prevention of overweight, obesity and chronic diseases. *Int J Epidemiol* 2005; 14: COM 637.
- WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO; 2004.
- Clark A, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659-72.
- Mc Alister F, Lawson FM, Teo KK, et al. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 957-62.
- Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, et al. Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. *Churchill Livingstone*, Edinburgh; 1996.

30. McColl A, Smith H, White P, et al. General practitioner's perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316: 361-5.
31. Woolf S, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527-30.
32. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, et al. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 858-61.
33. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-7.
34. Davey-Smith G, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1994; 308: 72-4.
35. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998; 316: 140-4.
36. Hopper L, Ness A, Higgins JP, et al. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 1557.
37. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999; 318: 548-51.
38. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention programmes: a comparison of EUROASPIRE I & II in 9 countries. EUROASPIRE I & II Group. European Action on Secondary prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
39. EUROASPIRE Study Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
40. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ* 1981; 282: 1847-51.
41. Anderson K, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
42. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
43. Vartiainen E, Jousilahti P, Alftan G, et al. Cardiovascular risk factor changes in Finland I 1972-1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 49-56.
44. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 745-52.
45. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, et al. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999; 18: 506-19.
46. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak MA, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1626-34.
47. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/. Washington, DC; 2004.
48. Law M, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-80.
49. US Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1990.
50. McEwen A, Hajek P, McRobbie H, et al. Manual of Smoking Cessation. *Blackwell Publishers*, Oxford 2006.
51. Barth J, Bengel J. Smoking cessation in patients with coronary heart disease: risk reduction and an evaluation of the efficacy of interventions. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM (eds.) *Contributions Toward Evidence-based Psychocardiology – A Systematic Review of the Literature*. American Psychological Association; Washington, DC 2007. p83-105.
52. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and 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.
53. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
54. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2601-7.
55. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
56. Larsson B, Svarsdudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288: 1401-11.
57. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2117-28.
58. World Health Organization Consultation of Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, Switzerland: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, WHO; 1998.
59. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res* 1998; 6: 515-209S.
60. Vikram N, Pandey RM, Misra A, et al. Non-obese (body mass index <25 kg/m²) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. *Nutrition* 2003; 19: 503-9.
61. Chowdbury B, Sjostrom L, Alpsten M, et al. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 219-34.
62. Ross R, Leger L, Morris D, et al. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992; 72: 787-95.
63. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, et al. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 771-5.
64. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 563-7.

65. Poulriot M, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
66. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 10.
67. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, et al. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1351-61.
68. Martinez-Gonzalez M, Martinez JA, Hu FB, et al. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1192-201.
69. Rejeski W, Brawley LR, Ambrosius WT, et al. Older adults with chronic disease: benefits of group-mediated counseling in the promotion of physically active lifestyles. *Health Physiol* 2003; 22: 414-23.
70. Carlson J, Norman GJ, Feltz DL, et al. Self-efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 2001; 21: 363-73.
71. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110: 2952-67.
72. Howard B, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655-66.
73. Nordmann A, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-93.
74. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, et al. Psychological Interventions for Overweight or Obesity (Cochrane Review). *Update Software*, Oxford 2005.
75. Wing R, Tate DF, Gorin AA, et al. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006; 355: 1563-71.
76. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of primary prevention study in Göteborg. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 69-75.
77. Paffenbarger R, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
78. Franco O, De Laet C, Peeters A, et al. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2355-60.
79. Taylor R, 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: 682-92.
80. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, et al. How to assess physical activity? How to assess physical fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005; 12: 102-14.
81. Börjesson M, Assanelli D, Carré F, et al. ESC Study Group of Sports Cardiology. Position Paper ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006; 13: 137-49.
82. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
83. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
84. Levine H. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104-6.
85. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
86. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, et al. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
87. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. β -Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
88. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. β -Blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550-60.
89. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F.
90. Tardif J, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 29-2536.
91. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
92. Walker W, Neaton JD, Cutler JA, et al. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992; 268: 3085-91.
93. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-24.
94. 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: 765-74.
95. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
96. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
97. Vasan R, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682-6.
98. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.

99. Staessen J, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
101. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
102. Zhang X, Attia J, D'Este C, et al. The relationship between higher blood pressure and ischemic, haemorrhagic stroke among Chinese and Caucasians: meta-analysis. *Eur J Cardiovascular Prev Rehab* 2006; 13: 429-37.
103. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
104. Fox K, EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
105. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
106. HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-59.
107. Schrier R, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-97.
108. Atkins R, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-7.
109. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9.
110. Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
111. Otten J, Pitzel Helliwig J, Meyers LD. The Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. *National Academies Press*; Washington, DC 2006.
112. Sacks F, 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.
113. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
114. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
115. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide 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.
116. Bradley H, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers a first line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-41.
117. Bonet S, Agusti A, Amatu JM, et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 621-7.
118. Heidenreich P, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-36.
119. Sharma A, Pischon T, Hardt S, et al. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-4.
120. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.
121. Lindholm L, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al; for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-86.
122. Kjeldsen S, Julius S, Mancia G, et al; VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405-12.
123. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new on-set diabetes in patients with chronic heart failure finverted exclamation V data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; Jan 19 [Epub ahead of print].
124. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-403.
125. Klingbeil J, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
126. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110: 552-7.
127. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, et al. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23(Suppl 2): S381.
128. GISEN, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.

129. Mann J, Gerstein HC, Yi QL, et al.; HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 936-42.
130. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, et al.; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
131. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
132. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
133. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
134. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al.; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
135. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76.
136. Borhani N, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-91.
137. Ruilope L, Rosei EA, Bakris GL, et al. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14: 196-209.
138. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85.
139. Clement D, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al.; Office versus Ambulatory Pressure Study ESC Guidelines Page 37 of 40 Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
140. Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93-8.
141. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-7.
142. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536-41.
143. Mancia G, Sega R, Milesi C, et al. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454-7.
144. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
145. Collins R, Armitage J, Parish S, et al.; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
146. Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
147. 4S Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
148. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
149. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
150. Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
151. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
152. Ray K, Cannon CP, McCabe CH, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefit of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE-IT-TIMI22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405-10.
153. de Lemos J, Blazing MA, Wiviott SD, et al.; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndrome: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
154. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
155. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, et al. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn* 2005; 127: 65-8.
156. Grundy S, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
157. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
158. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
159. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of

- psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-51.
160. Rees K, Bennett P, West R, et al. Psychological Interventions for Coronary Heart Disease (Cochrane Review). *Update Software*, Oxford 2004
161. 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: 75-9.
162. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
163. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
164. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
165. Scarabin P, Arveiler D, Amouyel P, et al.; Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003; 166: 103-9.
166. Yarnell J, Patterson CC, Sweetnam PM, et al. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 1049-56.
167. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, et al; PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108: 2453-59.
168. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-8.
169. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW, et al.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-551.
170. Lowe G. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol* 2006; 133: 232-50.
171. Lowe G. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and noncardiovascular disease. *J Thromb Haemostasis* 2005; 3: 1618-27.
172. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
173. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, et al. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 416-20.
174. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006; 367: 651-8.
175. Myers R, Kiely DK, Cupples LA, et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-9.
176. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, et al. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 97-106.
177. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, et al. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res* 2002; 5: 87-97.
178. Austin M, Sandholzer C, Selby JV, et al. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 829-40.
179. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5.
180. Pankow J, Folsom AR, Cushman M, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 681-9.
181. Worns M, Victor A, Galle PR, et al. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels – a study in twins. *Genes Immun* 2006; 7: 600-5.
182. Humphries S, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 628-36.
183. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444: 444-54.
184. Casas J, Cooper J, Miller GJ, et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 145-69.
185. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1997; 97: 1837-47.
186. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
187. Cooper J, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 2005; 181: 93-100.
188. Yang Q, Khoury MJ, Friedman JM, et al. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1129-37.
189. Goldstein J, Brown M. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw Hill, New York; 1995. 1215-45.
190. Patterson D, Slack J. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives. *Lancet* 1972; 1: 393-9.
191. Scientific Steering Committee on behalf of Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991; 303: 893-6.
192. Williams R, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolaemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72: 171-6.
193. Umans-Eckenhausen M, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001; 357: 165-8.
194. Heath K, Humphries SE, Middleton-Price H, et al. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 244-52.

195. Fouchier S, Defesche JC, Umans-Eckenhansen MW, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet* 2001; 109: 602-15.
196. Holla O, Teie C, Berge KE, et al. Identification of deletions and duplications in the low density lipoprotein receptor gene by MLPA. *Clin Chim Acta* 2005; 356: 164-71.
197. Heath K, Gahan M, Whittall RA, et al. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 2001; 154: 243-6.
198. Myant N. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1-18.
199. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-6.
200. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program clinical genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 67-74.
201. Marks D, Thorogood M, Neil SM, et al. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. *J Med Screen* 2006; 13: 156-9.
202. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 335-8.
203. Leren T, Manshaus T, Skovholt U, et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 75-85.
204. Hadfield S, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 428-33.
205. Goldstein J, Hazzard WR, Schrott HG, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973; 52: 1533-43.
206. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004; 36: 371-6.
207. Naukkarinen J, Gentile M, Soro-Paavonen A, et al. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2595-605.
208. von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis* 2006; 186: 231-9.
209. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
210. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
211. Manolio T, Pearson T, Wenger NH, et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161-76.
212. Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998; 98: 1279-85.
213. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26: 1571-2.
214. Ridker P, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
215. Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys* 1998; 25: 2417-31.
216. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: Role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004; 45: 333-7.
217. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, et al. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1107-9.
218. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18.
219. Fox C, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-50.
220. Sarafidis P, Whaley-Connell S, Sowers J, et al. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *JCMS* 2006; 1: 58-65.
221. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-36.
222. Strippoli G, Craig JC, Manno C, et al. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-65.
223. Segura J, Gracia-Donaire JA, Praga M, et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (4 Suppl 2): S136-S140.
224. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6247 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.
225. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk people. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
226. CURE Trial Investigators. 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.
227. Bonarjee V, Carstensen S, Caidahl K, et al. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1004-9.
228. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-74.
229. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
230. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, et al. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005; 331: 551.