

Ghidul european de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012)

Al Cincilea Comitet al Societății Europene de Cardiologie și a altor Societăți de Prevenție a Bolilor Cardiovasculare în Practica Clinică (constituit din reprezentanți ai nouă societăți și experți invitați)

Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene pentru Prevenție și Reabilitare Cardiovasculară (EACPR) †

Autori/ Membri ai Grupului de Lucru: Joep Perk (Președinte) (Suedia)*, Guy De Backer¹ (Belgia), Helmut Gohlke¹ (Germania), Ian Graham¹ (Irlanda), Željko Reiner² (Croatia), W.M. Monique Verschuren¹ (Olanda), Christian Albus³ (Germania), Pascale Benlian¹ (Franța), Gudrun Boysen⁴ (Danemarca), Renata Cifkova⁵ (Republica Cehă), Christi Deaton¹ (UK), Shah Ebrahim¹ (UK), Miles Fisher⁶ (UK), Giuseppe Germano¹ (Italia), Richard Hobbs^{1,7} (UK), Arno Hoes⁷ (Olanda), Sehnaz Karadeniz⁸ (Turcia), Alessandro Mezzani¹ (Italia), Eva Prescott¹ (Danemarca), Lars Ryden¹ (Suedia), Martin Scherer⁷ (Germania), Mikko Syväne⁹ (Finlanda), Wilma J.M. Scholte Op Reimer¹ (Olanda), Christiaan Vrints¹ (Belgia), David Wood¹ (UK), Jose Luis Zamorano¹ (Spania), Faiez Zannad¹ (Franța).

Alți experți care au contribuit la părți ale ghidului: Marie Therese Cooney (Irlanda).

Comitetul ESC pentru Ghiduri de Practică (CPG): Jeroen Bax (Președinte) (Olanda), Helmut Baumgartner (Germania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgia), Christian Funk-Brentano (Franța), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (Germania), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (Franța), Bogdan A. Popescu (România), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Franța), Stephan Windecker (Elveția).

Revizori ai documentului: Christian Funk-Brentano (Coordonator Revizor CPG) (Franța), Per Anton Sirnes (Coordonator Revizor CPG) (Norvegia), Victor Aboyans (Franța), Eduardo Alegria Ezquerro (Spania), Colin Baigent (UK), Carlos Brotons (Spania), Gunilla Burell (Suedia), Antonio Ceriello (Spania), Johan De Sutter (Belgia), Jaap Deckers (Olanda), Stefano Del Prato (Italia), Hans-Christoph Diener (Germania), Donna Fitzsimons (UK), Zlatko Fras (Slovenia), Rainer Hambrecht (Germania), Piotr Jankowski (Polonia), Ulrich Keil (Germania), Mike Kirby (UK), Mogens Lytken Larsen (Danemarca), Giuseppe Mancini (Italia), Athanasios J. Manolis (Grecia), John McMurray (UK), Andrzej Pająk (Polonia), Alexander Parkhomenko (Ucraina), Loukianos Rallidis (Grecia), Fausto Rigo (Italia), Evangelista Rocha (Portugalia), Luis Miguel Ruilope (Spania), Enno van der Velde (Olanda), Diego Vanuzzo (Italia), Margus Viigimaa (Estonia), Massimo Volpe (Italia), Olov Wiklund (Suedia), Christian Wolpert (Germania).

Declarațiile de interese ale autorilor și revizorilor sunt disponibile pe site-ul ESC: www.escardio.org/guidelines

Societăți: ¹Societatea Europeană de Cardiologie (ESC); ²Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS); ³Societatea Internațională de Medicină Comportamentală (ISBM); ⁴Organizația Europeană pentru Accidentele Vaculare Cerebrale (ESO); ⁵Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH); ⁶Asociația Europeană pentru studiul Diabetului (EASD); ⁷Societatea Europeană de Medicină Generală/Medicină de Familie (ESGP/ FM/WONCA); ⁸Federația Internațională de Diabet - Europa (IDF-Europe); ⁹Rețeaua Europeană a Inimii (EHN).

Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și a fost conceput după analiză atentă a dovezilor disponibile la momentul elaborării. Medicii sunt încurajați să-l folosească în momentul deciziei clinice. Ghidul nu acoperă responsabilitatea individuală a medicului în luarea deciziilor adecvate, care are și responsabilitatea de a verifica regulile aplicabile substanțelor medicamentoase și dispozitivelor la momentul prescrierii lor.

* Autor corespondent: Joep Perk, School of Health and Caring Sciences, Linnaeus University, Stagneliusgatan 14, SE-391 82 Kalmar, Suedia. Tel: +46 70 3445096, Fax: +46 491 782 643, Email: joep.perk@lnu.se

† Alte entități ESC care au participat la dezvoltarea acestui document :

Asociații: Asociația Europeană de Ecocardiografie (EAE), Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutane (EAPCI), Asociația Europeană de Ritm cardiac (EHRA), Asociația pentru Insuficiența Cardiacă (HFA)

Grupuri de Lucru: Ingrijire Acută Cardiacă, e-Cardiology, Farmacologia Cardiovasculară și Terapia Medicamentoasă, Hipertensiunea și Inima

Consilii: Științe Fundamentale Cardiovasculare, Practica în Cardiologie, Imagistica Cardiovasculară, Ingrijirea Cardiovasculară și Profesii Afiliate, Ingrijirea Primară Cardiovasculară

Conținutul acestor ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat strict în scop profesional și educațional. Utilizarea comercială nu este autorizată. Nici o parte a Ghidului ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă indiferent de forma fără permisiunea scrisă din partea ESC. Permisuniunea poate fi obținută prin depunerea unei solicitări scrise la Oxford University Press, editor al European Heart Journal și parte autorizată să se ocupe cu aceste acorduri în numele ESC.

Nota. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost redactate după o atentă analiză a evidențelor disponibile la momentul redactării lor. Personalul medical este încurajat să le folosească în practica lor clinică. Cu toate acestea, ghidurile nu se substituie responsabilității individuale a specialiștilor din domeniul sănătății în luarea deciziilor potrivite în îngrijirea pacienților. Întră, de asemenea, în responsabilitatea cadrelor medicale verificarea regulilor și reglementărilor privitoare la medicamente și dispozitive medicale, la momentul prescrierii acestora.

Declarațiile de interese ale autorilor și revizorilor sunt disponibile pe website-ul ESC www.escardio.org/guidelines

© Societatea Europeană de Cardiologie 2012. Toate drepturile rezervate. Solicitări de permisiuni se pot adresa prin email la: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Traducere realizată de către membrii Grupului de lucru de Cardiologie Preventivă (în ordine alfabetică: Cornelia Călinescu (revizor), Daniel Gherasim (revizor), Mircea Iurciuc, Florin Mitu, Dana Pop, Iulia Roca, Mihai Roca, M.I.Popescu, Adrian Tase, Mihaela Sucevanu)

Cuvinte cheie: Boli cardiovasculare • Prevenție • Evaluarea riscului • Managementul riscului • Fumat • Nutriție • Activitate fizică • Factori psihosociali

CUPRINS

Abrevieri și acronime.....	302
1. Ce este prevenția bolilor cardiovasculare?.....	303
1.1 Introducere	303
1.2 Dezvoltarea ghidului	304
1.3 Metode de evaluare.....	304
1.4 Combinarea metodelor de evaluare.....	305
2. De ce este necesară prevenția bolilor cardiovasculare?.....	306
2.1 Magnitudinea problemei.....	306
2.2 Prevenția bolilor cardiovasculare: o abordare pe tot parcursul vieții.....	307
2.3 Prevenția bolilor cardiovasculare dă rezultate	308
2.4 Numeroase posibilități de ameliorare	309
3. Cine ar trebui să beneficieze?	309
3.1 Strategii și estimarea riscului.....	309
3.1.1 Introducere	310
3.1.2 Strategii	310
3.1.3 Estimarea riscului.....	311
3.2 Genetica.....	319
3.3 Vârsta și sexul	319
3.4 Factorii de risc psihosociali	320
3.4.1 Factori de risc.....	321
3.4.2 Agregarea factorilor de risc psihosociali și mecanisme bio-comportamentale.....	321
3.4.3 Evaluarea factorilor de risc psihosociali.....	322
3.5 Alți biomarkeri pentru risc.....	322
3.5.1 Factori de risc inflamatori: proteina C reactivă înalț sensibilă, fibrinogenul	323
3.5.2 Factori de risc trombotici	323
3.6 Metode imagistice în prevenția bolilor cardiovasculare	323
3.6.1 Depistarea precoce prin rezonanță magnetică a bolilor cardiovasculare la pacienții asimptomatici.....	324
3.6.2 Scorul de calciu coronarian.....	324

3.6.3 Ecografia carotidiană	325
3.6.4 Indicele gleznă-braț.....	325
3.6.5 Oftalmoscopia.....	326
3.7 Alte boli cu risc crescut pentru afecțiunile cardiovasculare.....	326
3.7.1 Gripa.....	326
3.7.2 Boala renală cronică.....	326
3.7.3 Sindromul de apnee în somn	327
3.7.4 Disfuncția erectilă	327
3.7.5 Bolile autoimune.....	327
3.7.5.1 Psoriazisul.....	327
3.7.5.2 Artrita reumatoidă.....	327
3.7.5.3 Lupusul eritematos	327
3.7.6 Parodontoză	328
3.7.7 Boala vasculară după radioterapie	328
3.7.8 Boala vasculară post transplant.....	328
4. Cum poate fi folosită prevenția bolilor cardiovasculare?..	328
4.1 Principii pentru schimbarea comportamentului..	328
4.1.1 Introducere: de ce este dificilă modificarea stilului de viață?	328
4.1.2 Comunicarea eficientă și strategiile cognitiv- comportamentale ca și mijloace de schimbare a stilului de viață	328
4.1.3 Intervențiile comportamentale multimodale	329
4.2 Fumatul	330
4.2.1 Introducere	330
4.2.2 Doza și tipul	330
4.2.3 Fumatul pasiv.....	330
4.2.4 Mecanismul prin care fumatul crește riscul...	330
4.2.5 Renunțarea la fumat.....	331
4.2.6 Intervenții farmacologice	332
4.2.7 Alte intervenții în vederea opririi fumatului..	333
4.3 Nutriția	333
4.3.1 Introducere	333
4.3.2 Nutrienții	334
4.3.3 Alimente și grupele de alimente	336
4.3.4 Alimente funcționale	337
4.3.5 Obiceiuri alimentare	337
4.4 Activitatea fizică	338

4.4.1	Introducere.....	338	4.9.10	Cine ar trebui tratat și care sunt obiectivele? ..	358
4.4.2	Argumentul biologic.....	338	4.9.11	Pacienții cu boală arterială periferică.....	359
4.4.3	Persoanele sănătoase	339	4.9.12	Prevenirea accidentului vascular cerebral ...	359
4.4.4	Pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută	340	4.9.13	Pacienții cu boală renală	359
4.5	Managementul factorilor psihosociali	341	4.9.14	Pacienții cu transplant.....	359
4.5.1	Introducere.....	341	4.9.15	Pacienții cu sindrom coronarian acut	360
4.5.2	Intervenții specifice pentru reducerea depresiei, anxietății și stării de suferință	342	4.9.16	Medicamente	360
4.6	Greutatea corporală	342	4.9.17	Combinații medicamentoase.....	361
4.6.1	Introducere.....	343	4.9.18	Afereza LDL.....	361
4.6.2	Greutatea corporală și riscul	343	4.10	Antitromboticele.....	362
4.6.3	Care indice de obezitate este cel mai bun predictor al riscului cardiovascular?	343	4.10.1	Terapia antiagregantă plachetară la indivizii fără boală cardiovasculară manifestă	362
4.6.4	Paradoxul obezității în boala arterială coronariană cunoscută.....	345	4.10.2	Terapia antiagregantă plachetară la indivizii cu boală cardiovasculară sau cerebrovasculară manifestă.....	362
4.6.5	Tratament	345	4.10.3	Tratamentul antitrombotic în fibrilația atrială ...	363
4.7	Tensiunea arterială.....	346	4.10.4	Aderența	363
4.7.1	Introducere.....	346	4.10.5	De ce pacienții nu aderă la medicația prescrisă?	363
4.7.2	Definiția și clasificarea hipertensiunii arteriale ...	346	5.	Unde ar trebui să fie instituite programele de prevenție a BCV?	364
4.7.3	Evaluarea în scop diagnostic.....	346	5.1	Prevenția bolilor cardiovasculare în îngrijirea primară: rolul asistentei medicale.....	365
4.7.4	Măsurarea tensiunii arteriale	347	5.1.1	Programe de prevenție coordonate de asistenți medicali eficiente în diferite sisteme de sănătate..	365
4.7.5	Măsurarea tensiunii arteriale la cabinet sau în clinică	347	5.1.2	Legătura continuă este necesară pentru modificarea stilului de viață	366
4.7.6	Monitorizarea ambulatorie și la domiciliu a tensiunii arteriale	347	5.2	Prevenția bolilor cardiovasculare în practica generală	367
4.7.7	Stratificarea riscului în hipertensiunea arterială ..	347	5.2.1	Identificarea persoanelor la risc.....	367
4.7.8	Pe cine tratăm și când inițiem tratamentul antihipertensiv	348	5.2.2	Utilizarea scorurilor de risc în practica clinică.....	367
4.7.9	Cum tratăm	349	5.2.3	Obstacole în implementarea evaluării de rutină a riscului cardiovascular	367
4.8	Țintele terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 2	352	5.2.4	Metode pentru îmbunătățirea gradului de conștientizare și de implementare a calculării scorului de risc.....	368
4.8.1	Introducere.....	353	5.2.5	Îmbunătățirea managementului factorilor de risc	368
4.8.2	Dovezi ale recomandărilor actuale privind prevenirea bolilor cardiovasculare în diabet..	353	5.3	Prevenția bolii cardiovasculare în îngrijirea primară: rolul cardiologului	369
4.8.3	Controlul glicemiei.....	353	5.3.1	Cardiologul în practica generală: rol de consultant	369
4.8.4	Valorile țintă ale glicemiei.....	353	5.3.2	Implementarea medicinei bazate pe dovezi ...	369
4.8.5	Meta-analize si recenzii sistematice	354	5.3.3	Îmbunătățirea serviciilor medicale prin folosirea unei baze de date electronice	369
4.8.6	Tensiunea arterială	354	5.4	Programe de autoîngrijire	370
4.8.7	Dislipidemia	355	5.5	Programe care se bazează pe serviciile oferite în spitale.....	371
4.8.8	Terapia antitrobotică	355	5.5.1	Necesitatea recomandărilor bazate pe dovezi la externare pentru un tratament optim.....	371
4.8.9	Microalbuminuria și intervențiile multifactoriale.....	356	5.5.2	Programele de îmbunătățire sistematică a calității serviciilor medicale sunt esențiale.....	371
4.9	Lipidele	356			
4.9.1	Introducere.....	356			
4.9.2	LDL Colesterolul.....	356			
4.9.3	Apolipoproteina B	357			
4.9.4	Trigliceridele	357			
4.9.5	HDL Colesterolul.....	357			
4.9.6	Lipoproteina (a)	357			
4.9.7	Raportul apolipoproteină B/apolipoproteină A1 .	358			
4.9.8	Variabilele lipoproteice calculate	358			
4.9.9	Excluderea dislipidemiei secundare.....	358			

5.6 Programe în spital: centre de prevenție specializate....	372
5.6.1 Centrele de recuperare cardiacă ajută la îmbunătățirea stilului de viață	372
5.6.2 Recuperarea cardiacă este cost-eficientă	372
5.6.3 Provocări pentru recuperarea cardiacă: sexul feminin și comorbiditățile	372
5.6.4 Sesiunile repetate îmbunătățesc complianța..	373
5.7 Programele organizațiilor non-guvernamentale...	373
5.8 Acțiunea de la nivel politic european	373
Bibliografie	374

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AHA	American Heart Association
apoA1	apolipoproteina A1
apo B	apolipoproteina B
BPAC	by-pass aorto-coronarian
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CCNAP	Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions
CHARISMA	Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance
BCI	boală coronariană ischemică
BRC	boală renală cronică
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
BCV	boală cardiovasculară
DALYs	ani de viață pierduți prin dizabilitate
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DE	disfuncție erectilă
eGFR	rata de filtrare glomerulară estimată
EHN	European Heart Network
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events
GFR	rata de filtrare glomerulară
GOSPEL	Global Secondary Prevention Strate-

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HbA1c	Hemoglobina glicozilată
HDL	high-density lipoprotein
HF-ACTION	Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing
HOT	Hypertension Optimal Treatment Study
HPS	Heart Protection Study
HR	hazard ratio
hsCRP	proteina C reactivă cu înaltă sensibilitate
HVS	hipertrofie ventriculară stângă
HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial
ICD	Clasificarea Internațională a Bolilor
IGB	indice gleznă-braț
IMT	indicele intimă-medie
INVEST	International Verapamil SR/Trandolapril
JTF	Joint Task Force
LDL	low-density lipoprotein
Lp(a)	lipoproteina (a)
LpPLA2	fosfolipaza 2 asociată lipoproteinei
MATCH	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MET	echivalent metabolic
MONICA	Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease
NICE	National Institute of Health and Clinical Excellence
NRT	terapie de substituție nicotinică
NSTEMI	infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
OSA	sindrom de apnee în somn
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PAD	boală arterială periferică
PCI	intervenție coronariană percutană
PCR	proteina C reactivă
PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events

PWV	velocitatea undei de puls
QOF	Quality and Outcomes Framework
RCT	trial clinic randomizat
RR	risc relativ
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation Project
SEARCH	Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
STEMI	infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
SU.FOLOM3	Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids Syst-Eur Systolic Hypertension in Europe
TNT	Treating to New Targets
TAS	tensiunea arterială sistolică
TAD	tensiunea arterială diastolică
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use
VITATOPS	VITamins TO Prevent Stroke
VLDL	very low-density lipoprotein

I. CE ESTE PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE?

1.1 Introducere

Boala cardiovasculară aterosclerotică (BCV) este o boală cronică ce se dezvoltă insidios pe parcursul vieții și de obicei progresează până la un stadiu avansat înainte de apariția simptomelor. Rămâne cauza majoră de deces prematur în Europa, chiar dacă mortalitatea prin BCV a scăzut considerabil în ultimele decenii în multe țări europene. Se estimează că în momentul de față peste 80% din decesele prin BCV apar în țările în curs de dezvoltare.

BCV determină dizabilități majore: în următoarele decenii, anii de viață pierduți prin dizabilitate (DALYs) sunt estimați să crească de la o pierdere de aproximativ 85 de milioane DALYs în 1990 la o pierdere de aproximativ 150 milioane DALYs global în 2020, rămânând astfel cauza somatică principală de pierdere a productivității¹.

BCV este strâns corelată cu stilul de viață, mai ales cu utilizarea tutunului, obiceiurile alimentare nesănătoase, inactivitatea fizică și stressul psihosocial². Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat că peste

trei sferturi din toate decesele cauzate de BCV ar putea fi prevenite prin schimbări adecvate ale stilului de viață. Prevenția BCV, rămânând o provocare majoră în egală măsură pentru populația generală, politicieni și cei care lucrează în sistemul de sănătate, este definită ca fiind un set de acțiuni coordonate, la nivel public și individual, cu scopul de a eradica, elimina sau minimiza impactul bolilor cardiovasculare și a dizabilităților care le însoțesc. Bazele prevenției sunt înrădăcinate în epidemiologie și în medicina bazată pe dovezi³.

Scopul ghidului din 2012 de la a 5-a reuniune a grupului de lucru (JTF) a Societăților Europene pentru Prevenția Bolilor Cardiovasculare în Practica Clinică este de a actualiza cunoștințele actuale în cardiologia preventivă, ale medicilor și ale altor categorii profesionale din domeniul sănătății. Documentul diferă de ghidul din 2007 prin mai multe aspecte: se pune un accent mai mare asupra unor noi cunoștințe științifice. Utilizarea sistemelor de clasificare [*European Society of Cardiology (ESC) and Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*] permite ca mai multe recomandări bazate pe dovezi să fie adaptate necesităților din practica clinică.

Cititorul va găsi răspunsuri la întrebări cheie în ceea ce privește prevenția BCV, în cinci secțiuni: ce este prevenția BCV, de ce este necesară, cine ar trebui să beneficieze de ea, cum poate fi aplicată prevenția BCV și când este momentul oportun pentru a interveni și în fine, unde ar trebui recomandate programele de prevenție.

O documentare din literatură asupra ghidurilor clinice având ca scop evaluarea riscului cardiovascular în practica clinică a identificat peste 1900 publicații⁴. Când acestea au fost evaluate utilizând instrumentul de evaluare *Appraisal of Guidelines Re-search and Evaluation* (AGREE), doar șapte au îndeplinit nivelul de "rigoare de considerat". Prea multe ghiduri și prea puțin impact? Distanța dintre cunoștințele de ultimă oră și implementarea lor în practica clinică rămâne mare, după cum au arătat ultimele studii precum EUROASPIRE III⁵. Medicii de familie ar putea fi copleșiți de numeroasele recomandări din domeniul larg al medicinei de familie. A găsi timp pentru a citi și a implementa multiplele ghiduri poate fi o sarcină suprasolicitantă într-un centru aglomerat de îngrijiri primare sau într-un spital regional.

Grupul de lucru care a elaborat recomandările din 2012 a ales să limiteze dimensiunea la nivelul unui rezumat al publicațiilor JTF anterioare. Toate materialele de referință relevante sunt disponibile pe pagina dedicată pentru Ghidul de prevenție a BCV a website-ului

ESC (www.escardio.org/guidelines). Va exista un rezumat de o pagină a tuturor recomandărilor importante conform sistemului GRADE, care ar putea stimula implementarea; va fi disponibilă și o versiune de buzunar pentru utilizarea clinică zilnică.

1.2 Dezvoltarea ghidurilor

Primele recomandări (1994) reflectau nevoia unui consens din partea ESC, Societății Europene de Ateroscleroză și a Societății Europene pentru Hipertensiune și pledau pentru evaluarea riscului total în prevenția primară. O revizuire a fost publicată în 1998 de al doilea JTF care a inclus cele trei societăți menționate la care s-au adăugat Societatea Europeană pentru Medicină Generală/Medicină de Familie, Rețeaua Europeană a Inimii (EHN) și Societatea Internațională de Medicină Comportamentală.

Apreciind că era necesar un nivel și mai larg de expertiză, al treilea JTF a fost extins pentru a include opt societăți: s-au alăturat Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului și Federația Internațională pentru Diabet-Europa. Al treilea JTF a lărgit recomandările de la cele pentru boala coronariană ischemică (BCI), la cele pentru BCV și a introdus conceptul de evaluare a riscului total pentru BCV utilizând baza de date SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation Project*).

Tabele de risc speciale bazate pe SCORE au fost produse atât pentru țările cu risc mic cât și pentru cele cu risc înalt și au fost larg acceptate în toată Europa. Conceptul de prevenție primară și secundară a fost înlocuit cu recunoașterea faptului că ateroscleroza este un proces continuu. Au fost propuse priorități pe patru niveluri: pacienți cu boală diagnosticată, indivizi asimptomatici cu risc înalt de mortalitate prin BCV, rudele de gradul întâi ale pacienților cu BCV prematură și alți indivizi întâlniți în practica clinică de rutină.

În actualizarea din 2007, al patrulea JTF reflectă consensul a nouă societăți științifice, adăugându-se grupului și Inițiativa Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral. Din partea ESC, Asociația Europeană Pentru Prevenție și Reabilitare Cardiovasculară a contribuit cu specialiști din domeniile: epidemiologie, prevenție și reabilitare. Noutățile au fost legate de o contribuție crescută din partea medicilor de familie și a asistentelor din domeniul cardiovascular, fiind elemente cheie în implementarea prevenției. I s-a acordat o mai mare importanță consilierii în ceea ce privește stilul de viață, și a fost revizuită abordarea riscului de BCV la tineri, utilizând tabelele de risc relativ SCORE.

Actualizarea actuală din partea celui de-al cincilea JTF reflectă consensul asupra aspectelor mai largi ale

prevenției BCV din partea a nouă organizații participante. Pentru recomandări mai detaliate, sunt făcute referințe la ghidurile specifice din partea societăților participante, care sunt în deplin acord cu această publicație.

Societățile partenere cooperează prin Comitetul Societăților de Implementare, care are ca scop stimularea răspândirii ghidurilor, acceptarea lor la nivel național și formarea de alianțe naționale pentru a transpune recomandările în practica clinică. Programul "Call for Action" a fost unul din eforturile acestui comitet⁶.

Implementarea a fost bine primită la nivel politic la nivelul Uniunii Europene (EU) după lansarea *European Heart Health Charter* în Parlamentul European în iunie 2007⁶. Această declarație de sănătate publică a fost susținută de majoritatea statelor membre EU, definind profilul unui individ pentru menținerea stării de sănătate:

- Nefumător
- Activitate fizică adecvată: cel puțin 30 minute, de cinci ori pe săptămână
- Obiceiuri alimentare sănătoase
- Fără exces ponderal
- Tensiunea arterială sub 140/90 mmHg
- Colesterolul seric sub 5 mmol/l (190 mg/dl)
- Metabolism normal al glucozei
- Evitarea stresului excesiv

1.3 Metode de evaluare

Un ghid bun reprezintă un mecanism important pentru îmbunătățirea serviciilor de sănătate și pentru ameliorarea prognosticului pacienților⁷. Ghidurile bazate pe dovezi credibile au o probabilitate mai mare de a fi implementate în practica clinică⁸. Ghidul actual urmează criteriile de calitate pentru dezvoltarea ghidurilor, care pot fi găsite pe www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules.

Pe scurt, experții a nouă organizații au efectuat o recenzie extensivă și o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc/beneficiu. Nivelul de evidență și clasa de recomandare au fost gradate conform recomandărilor ESC (**Tabelele 1 și 2**).

Declarațiile pentru conflictele de interese ale grupului de lucru sunt disponibile pe website-ul ESC. Modificări în conflictele de interese care au apărut în timpul perioadei de scriere au fost notificate.

Pregătirea și publicarea raportului celui de-al cincilea JTF a fost suportat financiar de către ESC fără implicarea vreunei firme farmaceutice. Odată ce documentul a fost finalizat de către experții celui de-al cincilea JTF,

a fost prezentat pentru o revizuire externă extensivă independentă. După această revizuire și după acceptarea de către Comitetului ESC pentru Ghidurile de Practică Clinică și organizațiile care au cooperat cu al cincilea JTF, documentul a fost publicat.

1.4 Combinarea metodelor de evaluare

O noutate importantă în evaluarea calității dovezilor și stabilirea recomandărilor o reprezintă folosirea atât a metodei de evaluare recomandată de ESC, cât și a sistemului de rating GRADE⁹. Spre deosebire de ghidurile din 2007, comitetul JTF a ales să ofere recomandări folosind ambele sisteme, astfel încât cititorii familiarizați cu vechea metodă și cei care preferă GRADE să găsească recomandările adaptate cerințelor lor, dar congruente, în tabelele de recomandări combinate.

JTF a introdus sistemul GRADE deoarece acesta folosește un proces transparent și riguros pentru evaluarea calității dovezilor, luând în considerare dacă cercetări ulterioare ar schimba sau nu gradul de încredere în efectele intervenției sau acuratețea diagnosticului¹⁰. Indicatori de calitate specifici sunt: limitările studiului; inconsistența rezultatelor; caracterul indirect al dovezilor; imprecizia; și eroarea (bias) legată de publicare (**Tabelul 3**). Acestea sunt aplicate fiecărui rezultat de importanță critică pentru procesul decizional, în aprecierea grupului de redactori ai ghidului (de ex. reducerea evenimentelor clinice este de obicei critică; modificarea variabilelor biochimice nu este de regulă critică). Ulterior, în funcție de acești indicatori, se apreciază ca-

litatea dovezilor ca fiind înaltă (este puțin probabil ca cercetări ulterioare să schimbe încrederea în estimarea efectului), moderată, scăzută, sau foarte scăzută. Această apreciere se realizează în funcție de calitatea dovezilor pentru rezultatele critice, și nu pentru cele care nu sunt critice pentru procesul decizional.

Valoarea acestei noi abordări constă în faptul că dovezile din articolele de bilanț (review-uri) sau din trialuri clinice randomizate (RCT) care sunt inconsistente, imprecise, sau cu diverse surse de eroare pot fi retrogradate din categoria dovezilor de calitate înaltă în cele cu calitate moderată sau joasă. În mod similar, date observaționale din studii de cohortă sau caz-control pot fi trecute din categoria moderată sau joasă (ca în cazul vechii abordări pe nivele-de-evidență) la calitate înaltă dacă erorile sunt puțin probabile, și rezultatele sunt coerente și exacte. Acest fapt este foarte util în evaluarea dovezilor în domeniul prevenției cardiovasculare, unde studiile clinice randomizate asupra stilului de viață sănătos sunt dificil de efectuat și pot fi înșelătoare.

Metoda GRADE face de asemenea diferența între calitatea dovezilor și gradul de recomandare⁹. Dovezi puternice nu duc neapărat la recomandări ferme. Recomandările se bazează pe calitatea dovezilor, gradul de incertitudine asupra raportului risc-beneficii al intervenției, incertitudinea asupra valorilor și preferințelor pacientului, și incertitudinea dacă intervenția reprezintă o utilizare justificată a resurselor. În locul mai multor clase de recomandări (de ex. Clasă I-Clasă III), sistemul GRADE folosește doar două categorii – reco-

Tabelul 1. Clase de recomandări

Clasa de recomandare	Definiție	Sugestii pentru utilizare
Clasa I	Dovezi sau/și acord general cu privire la faptul că un anumit tratament sau procedură sunt benefice, utile, eficiente.	Este recomandată/este indicată
Clasa II	Dovezi contradictorii sau/și divergență de opinii asupra utilității/eficacității unui anumit tratament sau proceduri	
Clasa II a	Dovada/opinia este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui luată în considerare
Clasa II b	Utilitatea/eficiența este mai puțin susținută de dovezi/opinii	Poate fi luată în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau procedură nu este utilă/eficace și în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare	Nu este recomandată

Tabelul 2. Nivel de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii largi non-randomizate
Nivel de evidență C	Consens de opinii ale experților sau/și studii mici, studii retrospective, registre

Tabelul 3. Categoriile folosite în GRADE pentru calitatea dovezilor^a

Limitările studiului	Alocarea pe grupuri nu este ținută secretă; evaluarea rezultatului nu se face în orb; pierderea unui număr mare de pacienți la urmărire; fără analiză intenție de a trata (intention-to-treat)
Rezultate inconsistente	Variabilitate datorată diferențelor între pacienții studiați, intervenții, rezultate evaluate.
Caracterul indirect al dovezilor	Comparatia cap la cap (head-to-head) este directă; intervenția A vs control și B vs control este indirectă în evaluarea A vs B
Imprecizia	Număr mic de pacienți, ceea ce duce la intervale de încredere mari
Eroarea de publicare (publication bias)	De regulă studiile clinice care arată că intervenția nu a avut nici un efect nu sunt publicate, sau sunt publicate în jurnale locale neindexate.

mandări puternice sau slabe (care sunt facultative sau condiționale). Implicațiile unei recomandări puternice: majoritatea pacienților informați ar alege intervenția recomandată (și ar solicita discuția despre aceasta dacă nu li s-ar oferi opțiunea); clinicienii ar trebui să se asigure că majoritatea pacienților au parte de intervenție; și recomandarea ar fi adoptată ca politică de sistemele de sănătate. În schimb, în cazul recomandărilor slabe, unii pacienți ar dori intervenția, dar majoritatea nu; clinicienii ar alege pacienții să aleagă în funcție de valorile și preferințele individuale; responsabilii de politicile de sănătate ar cere dezbatere între diferiții factori implicați, înainte de a decide asupra rolului intervenției.

Metoda GRADE poate fi aplicată strategiilor diagnostice în același mod, cu câteva modificări minore ale criteriilor de calitate folosite⁹, și poate fi folosită și alături de evaluarea utilizării resurselor și a eficienței în privința costurilor¹⁰. Totuși, cum resursele sunt evaluate diferit în diverse părți ale Europei, nu este fezabil ca în acest ghid să se formuleze judecăți asupra folosirii adecvate a resurselor pentru intervențiile și strategiile de diagnostic luate în considerare aici.

2. DE CE ESTE NEVOIE DE PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE?

Mesaje esențiale

- BCV aterosclerotică, în special BC, rămâne principala cauză de decese premature la nivel mondial.
- BCV afectează și bărbații și femeile; dintre toate decesele sub vârsta de 75 ani, din Europa, 42% se datorează BC la femei și 38 % la bărbați.
- Mortalitatea prin BCV este în curs de schimbare, cu scăderea ratelor mortalității standardizate în funcție de vârstă în majoritatea țărilor europene, rămânând ridicate în Europa de Est.
- Prevenția este eficientă: >50% din scăderea mortalității prin BCI se datorează intervenției asupra factorilor de risc, și 40% îmbunătățirii tratamentelor.
- Eforturile de prevenție ar trebui să dureze toată viața, de la naștere (dacă nu chiar mai devreme) până la vârstele înaintate.
- Strategiile de prevenție la nivel populațional și cele pentru categoria de risc înalt trebuie să fie complementare; eficiența este mai scăzută dacă se au în vedere doar persoanele cu risc crescut; este încă nevoie de programe de educare a populației.
- Deși unele chestiuni rămân incomplet înțelese, există numeroase dovezi care să justifice efortu-

rile intense de prevenție la nivelul sănătății publice și la nivel individual.

- Încă mai pot fi aduse ameliorări semnificative în controlul factorilor de risc, chiar și la persoanele cu risc crescut.

2.1 Magnitudinea problemei

„Boala coronariană (BC) reprezintă astăzi principala cauză de mortalitate la nivel mondial; este în creștere și a atins proporțiile unei pandemii care nu cunoaște granițe.” Această afirmație de pe site-ul OMS¹¹, din 2009, nu diferă mult de avertizările emise în 1969 de Comitetul Executiv al OMS: « Cea mai importantă epidemie pe care a cunoscut-o umanitatea: BC este de proporții enorme, afectând tot mai din ce în ce mai mult subiecții tineri. Va duce în anii care urmează la cea mai mare epidemie cu care s-a confruntat umanitatea, dacă nu vom reuși să inversăm această tendință prin cercetări intense asupra cauzei și prevenției BCI»¹². Cea de-a doua BCV – accidentul vascular cerebral – reprezintă o altă importantă cauză de mortalitate și morbiditate. Din acest motiv, al cincilea ghid emis de JTF se referă la toate manifestările BCV aterosclerotice.

Decizia de a evalua BCV aterosclerotică în totalitatea manifestărilor ei ar putea da impresia că nimic nu s-a schimbat în ultimii 40 ani, ceea ce nu este adevărat. Dimpotrivă, epidemia a fost și este încă extrem de dinamică și este influențată atât de modificările factorilor de risc cardiovascular, cât și de creșterea oportunității intervențiilor ținute în domeniul prevenției și al tratamentului BCV. Aceasta duce la fluctuații în ambele sensuri ale morbidității și mortalității cardiovasculare pe perioade scurte de timp, cu o mare variabilitate la nivel global, incluzând și țările în curs de dezvoltare, unde e cea mai mare proporție de evenimente cardiovasculare. În diverse părți ale globului, dinamica epidemiei variază mult ca evoluție specifică, magnitudine, și distribuție în timp¹³. În Europa, ponderea BCV rămâne însemnată: acestea rămân o cauză importantă de decese premature și pierderi de DALY («*disease adjusted life years*»)- un indicator compus care însumează decesele premature și perioada de viață afectată de boală. Nu se acordă destulă importanță faptului că BCV reprezintă principala cauză de deces prematur la femei: BVC a fost responsabilă de 42% din totalul deceselor sub 75 ani la femeile din Europa și de 38% din totalul deceselor sub 75 ani la bărbați¹⁴. Totuși, în numeroase țări europene s-a observat o scădere a mortalității standardizate în funcție de vârstă, datorate BC și BCV, între anii 1970 și anii 1990, cu scăderea cea mai timpurie și cea mai importantă în țările mai bogate, ceea ce ilustrează posi-

bilitatea prevenirii deceselor premature și a prelungirii speranței de viață în condiții de sănătate. În mai multe țări est-europene, totuși, mortalitatea prin BCV și BC rămâne ridicată¹⁵.

Responsabilii de politicile de sănătate publică trebuie să știe dacă principalii factori care contribuie la morbiditate și mortalitate precum BCV sunt în creștere sau în scădere. Este nevoie în permanență de o descriere corectă și actualizată a epidemiei, ținând cont de loc, timp, și caracteristici personale, pentru ghidarea și susținerea politicilor de sănătate publică.

În prezent nu există nici o sursă standardizată la nivelul întregii Europe care să furnizeze date de morbiditate a BCV. Rezultatele proiectului MONICA (MONitoring of trends and determinants in CARDiovascular disease) au indicat o tendință heterogenă a incidenței BCV în Europa în anii 1980 și 1990¹⁶. Se poate ca acest tablou să se fi schimbat, și rezultatele rapoartelor recente sugerează într-adevăr că mortalitatea și morbiditatea prin BCV sunt staționare, mai ales în rândurile adulților tineri^{17, 18}. Ar trebui să înțelegem, de asemenea, că datorită îmbătrânirii populației și a creșterii ratei de supraviețuire în sindroamele coronariene acute, numărul total al persoanelor care trăiesc cu BCV crește. Majoritatea acestor pacienți dezvoltă boala la o vârstă înaintată, ducând la fenomenul de compresie a morbidității în grupul persoanelor foarte vârstnice și la creșterea speranței de viață într-o stare de sănătate bună. Baza de date Global Health Observatory a OMS (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) furnizează date privind ratele mortalității prin BCV în prezent, la nivel global.

2.2 Prevenția bolilor cardiovasculare: o abordare pe tot parcursul vieții

Prevenția BCV începe în mod ideal în cursul sarcinii și durează până la sfârșitul vieții. În practica curentă, eforturile de prevenție se adresează de regulă bărbaților și femeilor de vârstă mijlocie sau mai mare, care prezintă deja BCV (prevenție secundară) și persoanelor la risc înalt de a dezvolta un prim eveniment cardiovascular [de ex. persoanelor care prezintă combinația fumat, tensiune arterială (TA) crescută, diabet sau dislipidemie (prevenție primară)]; prevenția BCV la tineri, la cei foarte vârstnici sau la persoanele cu un risc mic sau moderat este încă limitată, dar poate aduce beneficii semnificative. Prevenția este împărțită tipic în prevenție primară sau secundară, deși în BCV distincția între cele două este arbitrară, având în vedere evoluția continuă a procesului aterosclerotic care stă la baza acestor afecțiuni. De la recomandările lui Geoffrey Rose din urmă cu câteva decenii, se iau în considerare două

abordări ale prevenției BCV: strategia populațională și strategia riscului înalt¹⁹.

Strategia populațională își propune să reducă incidența BCV în populație prin modificări ale stilului de viață și ale mediului, adresându-se întregii populații. Această strategie este realizată în principal prin aplicarea unor politici ad-hoc și a unor intervenții comunitare. Ca exemplu se pot da măsurile de interzicere a fumatului și reducerea conținutului de sare din alimente. Avantajul este că se pot aduce mari beneficii populației, deși oferă prea puțin individului. Impactul unor asemenea abordări asupra numărului total de evenimente cardiovasculare în populație poate fi semnificativ, deoarece se adresează tuturor persoanelor, iar majoritatea evenimentelor au loc în grupul numeros al persoanelor care au doar un risc modest.

În strategia riscului înalt, măsurile preventive își propun să reducă nivelul factorilor de risc la persoanele cu risc crescut, fie indivizi fără BCV dar în partea de sus a distribuției riscului cardiovascular, fie indivizi cu BCV manifestă. Deși persoanele cărora li se adresează această strategie au șanse mai mari să beneficieze de intervențiile preventive, impactul la nivel populațional este mic, deoarece sunt puține astfel de persoane cu risc crescut. Timp îndelungat, strategia populațională a fost considerată mai eficientă la nivelul costurilor decât strategia riscului înalt, dar odată cu apariția unor medicamente hipolipemice foarte eficiente, îmbunătățirea programelor de renunțare la fumat și scăderea costului medicamentelor antihipertensive, eficiența strategiei riscului înalt a crescut²⁰. Există un consens că efectul preventiv cel mai mare se obține prin combinarea acestor două abordări.

Este important de semnalat acumularea în ultimele decenii a dovezilor că riscul cardiovascular crescut apare la vârste (foarte) tinere. Chiar și expunerea înainte de naștere la factorii de risc poate influența riscul cardiovascular pe parcursul întregii vieți²¹, după cum arată studiile pe copiii femeilor care erau însărcinate în timpul foametei din al doilea război mondial în Olanda²². Deși copiii au un risc absolut foarte mic pentru BCV, cei care au un risc relativ crescut comparativ cu persoane de aceeași vârstă, rămân cu un risc crescut de apariție a unor evenimente cardiovasculare mai târziu în viață, datorită «trenării» factorilor de risc (indivizii aflați spre limita superioară a distribuției unui factor de risc la vârste tinere au tendința de a rămâne în partea superioară a distribuției)²³. Prin urmare, un stil de viață sănătos la tineri este esențial, deși diverse motive, printre care cele etice, împiedică acumularea unor nivele puternice de evidență bazate pe studii clinice randomi-

zate privind beneficiile, în termeni de reducerea a incidenței BCV, de exemplu programele școlare de educație pentru sănătate sau acțiuni având drept scop renunțarea la fumat. De asemenea, atenția scăzută acordată prevenției BCV la vârstnici s-a dovedit nejustificată. Studiile au arătat că măsurile preventive (cum ar fi scăderea TA sau încetarea fumatului) sunt benefice până la vârste avansate^{24,25}. Aceste fapte dovedesc că eforturile prevenției cardiovasculare ar trebui să se întindă de-a lungul întregii vieți, deși efectele benefice în termeni de, spre exemplu, scăderea incidenței evenimentelor cardiovasculare fatale și non-fatale sau ameliorarea calității vieții, ar trebui întotdeauna comparate cu potențialele efecte nocive pe care le pot avea măsurile specifice (cum ar fi efectele secundare ale medicamentelor sau efectele psihologice ale etichetării unor indivizi sănătoși drept pacienți) și cu costurile implicate.

2.3 Prevenția bolilor cardiovasculare dă rezultate

Pentru a putea interpreta dinamica epidemiei BCV, este important să diferențiem efectul reducerii ratei de mortalitate a unui eveniment acut de schimbările datorate prevenirii apariției evenimentelor clinice. Unii autori atribuie meritul folosirii pe scară tot mai largă a tratamentelor bazate pe dovezi cum ar fi tromboliza, aspirina, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), intervențiilor coronariene percutane (PCI), și chirurgia de by-pass aorto-coronarian (BPAC)^{26,27}, în timp ce alții atribuie meritul ameliorării managementului factorilor majori de risc cum ar fi fumatul, hipertensiunea, și dislipidemia²⁸.

Proiectul MONICA, derulat în anii 1980 și 1990, a arătat că doar o parte din variația în timp a tendințelor ratelor evenimentelor coronariene pot fi prezise în funcție de variația factorilor de risc¹⁶. A existat o relație importantă între modificările scorurilor factorilor de risc și modificările ratelor evenimentelor; variația factorilor de risc a explicat aproape jumătate din modificarea ratei evenimentelor la bărbați și, într-o măsură mai mică, la femei.

Mai mult, a existat o asociere semnificativă între modificările tratamentului și rata de deces. Prin urmare, s-a concluzionat că atât prevenția primară, cât și tratamentul evenimentelor cardiovasculare influențează mortalitatea. În multe dintre centrele unde s-a desfășurat studiul MONICA s-au înregistrat variații substanțiale, creștere sau descreștere, a evenimentelor datorate BCV pe perioade mai mici de 10 ani. Singura explicație rezonabilă este că atât schimbările de mediu, în special legate de stilul de viață, cât și îmbunătățirea tratamentului, sunt importante.

O altă abordare în înțelegerea modificărilor în mortalitatea și incidența BCV o reprezintă aplicarea unor modele precum modelul de mortalitate IMPACT²⁹. Pe baza informațiilor despre modificarea factorilor de risc coronarian și a tratamentului, obținute din rezultatele RCT (studiilor clinice randomizate) privind eficacitatea diverselor metode de tratament, acesta estimează influența așteptată asupra mortalității prin BCV în funcție de sex și vârstă. Acest model a fost aplicat în diverse țări; rezultatele acestor studii sunt destul de concordante și similare cu ceea ce s-a observat în alte studii pe aceeași temă, după cum ilustrează **Figura 1**. Reducerea benefică a factorilor de risc majori – mai ales fumatul, HTA, și colesterolul – a fost responsabilă pentru mai bine de jumătate din scăderea deceselor prin BCV, deși au fost contracarate de creșterea prevalenței obezității și a diabetului de tip 2; 40% din scăderea ratei de deces prin BCV se datorează unor tratamente mai bune pentru infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă, și celelalte afecțiuni cardiace. Rezultatele studiilor clinice și ale experimentelor naturale arată, de asemenea, că o scădere a mortalității prin BCV poate fi înregistrată rapid după modificări la nivel individual sau populațional ale dietei sau statusului de fumător³⁰.

Potențialul pe care îl au pentru prevenție un stil de viață sănătos, managementul corespunzător al factorilor clasici de risc și utilizarea selectivă a medicamentelor cardioprotectoare este evident. Argumentele umane și economice în favoarea prevenției BCV au fost estimate recent de către Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE)³² ca fiind extrem de pozitive, și numeroase comitete din alte țări au aproape aceași viziune³³. Conform raportului NICE, implementarea strategiei populaționale ar putea aduce numeroase beneficii și economii:

- Reducerea inegalităților din sănătate.
- Reducerea costurilor prin numărul de evenimente cardiovasculare evitate.

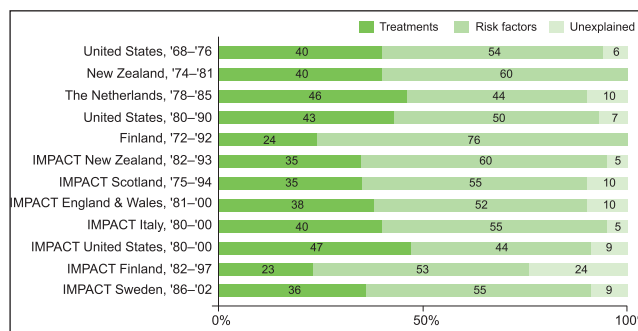


Figura 1. Procentul scăderii deceselor datorate bolii coronariene atribuite tratamentului și modificărilor factorilor de risc în diverse populații (adaptată după Di Chira et al.³¹).

- Prevenirea unor alte afecțiuni precum cancerul, bolile pulmonare, și diabetul zaharat tip 2.
- Reducerea costurilor asociate cu bolile cardiovasculare, cum ar fi cele legate de medicație, prezențările în urgență și consulturile ambulatorii.
- Reducerea costurilor în general în economie prin scăderea pierderilor legate de scăderea producției datorată îmbolnăvirilor la persoanele active, scăderea plăților compensatorii, și scăderea costurilor datorate pensionărilor premature prin îmbolnăvire.
- Îmbunătățirea calității vieții și prelungirea vieții.

2.4 Numeroase posibilități de ameliorare

În cadrul programului comprehensiv de prevenție al BCV al ESC sunt realizate studii pentru a se documenta cât de bine sunt implementate ghidurile în practica clinică. Aceste studii se numesc EUROASPIRE; rezultatele din brațul pacienților spitalizați din EUROASPIRE III³³ (2006-2007), care cuprinde 8966 pacienți cu BCV manifestă din 22 de țări europene, au arătat că o mare parte dintre pacienți nu ating țintele stabilite în 2003 de al treilea JTF, în ceea ce privește stilul de viață, nivelul factorilor de risc și țintele terapeutice. Proporția pacienților care atinseseră țintele privind diferite recomandări și managementul factorilor de risc este prezentată în **Tabelul 4**; ideal ar fi ca 100% dintre pacienți să atingă țintele, dar în practică acest lucru se întâmplă în mai puțin de jumătate din cazuri.

Mai mult, schimbările înregistrate între EUROASPIRE I (1996) și EUROASPIRE III relevă faptul că proporția fumătorilor nu s-a modificat, iar controlul TA nu s-a ameliorat, în ciuda unei creșteri a utilizării medicamentelor antihipertensive, în timp ce numărul pacienților cu obezitate (centrală) continuă să crească. Pe de altă parte, controlul dislipidemiilor s-a ameliorat semnificativ⁵. În EUROASPIRE III, indivizii asimptomatici cu risc înalt au fost incluși în grupul de prevenție primară; aderența la recomandările privind stilul de viață și proporția celor care atinseseră țintele privind TA, nivelul lipidelor serice și glicemia a fost și mai redusă³⁴.

Aceste rezultate subliniază necesitatea unor programe extinse și multidisciplinare care să-i implice și pe pacienți și familiile lor. Eficacitatea și siguranța unor asemenea programe a fost demonstrată de proiectul EUROACTION – un proiect demonstrativ al ESC care arată că recomandările privind modificarea stilului de viață și managementul factorilor de risc pot fi atinse și susținute în practica clinică, atât la nivelul asistenței primare, cât și a celei secundare³⁵.

Ce rămâne incert

- Înțelegerea noastră asupra motivelor modificărilor de comportament, la nivelul individual, cât și la nivel populațional, este incompletă
- Mecanismele prin care asemenea modificări ale comportamentului se regăsesc în modificări ale tiparului bolii sunt de asemenea incomplet înțelese.
- Verificarea și studierea celor mai eficiente măsuri de prevenție reprezintă prin urmare o provocare.
- Este nevoie de mai multe cercetări în domeniul prevenției cardiovasculare, începând cu vârste foarte mici sau chiar în timpul vieții intrauterine.
- Nu se știe cu certitudine dacă apariția BCV este doar amânată prin măsurile preventive sau dacă poate fi evitată complet.
- Este nevoie în continuare de o descriere validă și exactă a morbidității și mortalității cardiovasculare la nivel mondial.

3. CINE AR TREBUI SĂ BENEFICIEZE?

3.1 Strategii și estimarea riscului

Mesaje cheie*

*Diagramele SCORE detaliate cu valorile HDL-colesterol integrat pot fi găsite la adresa <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/escguidelines/Pages/cvd-prevention.aspx> în secțiunea de materiale suplimentare.

- La persoanele aparent sănătoase, riscul cardiovascular este cel mai frecvent rezultanta interacțiunii a multipli factori de risc.
- Estimarea riscului printr-un sistem de tipul diagramelor SCORE poate ajuta la formularea unor decizii logice privind managementul pacientului și astfel se poate evita tratamentul excesiv sau dimpotrivă, incomplet.
- Anumite persoane sunt la risc cardiovascular înalt fără a fi necesară utilizarea scorurilor de risc și necesită intervenții terapeutice imediate pentru controlul tuturor factorilor de risc.
- La subiecții tineri, un risc absolut scăzut poate masca un risc relativ foarte înalt și astfel, utilizarea diagramelor de calcul a riscului relativ sau calcularea „riscului conform vârstei” ar putea reprezenta instrumente utile în consilierea acestora privind necesitatea eforturilor intensive de schimbare a stilului de viață.
- În timp ce femeile par a prezenta un risc cardiovascular mai mic decât al bărbaților, acest aspect ar putea induce în eroare, deoarece riscul este mai degrabă amânat cu 10 ani și nu evitat

- Toate sistemele de calcul a riscului sunt relativ brute și, de aceea, necesită atenție în utilizarea acestora.
- Factorii suplimentari care influențează riscul pot fi introduși în sisteme electronice de estimare a riscului ca de exemplu HeartScore (www.heartscore.org).
- Abordarea riscului cardiovascular total este flexibilă: dacă nu este posibilă optimizarea unui factor de risc, riscul total poate fi, totuși, redus prin controlul mai strâns al altor factori de risc.

3.1.1 Introducere

Încurajarea utilizării estimării riscului total drept instrument crucial pentru a ghida managementul pacientului a reprezentat o trăsătură de referință a ghidurilor încă de la prima ediție³⁸. Aceasta se datorează faptului că medicii tratează persoana (și nu factorii de risc individuali), a cărei risc cardiovascular reflectă de obicei efectele combinate a mai multor factori de risc care pot interacționa, uneori multiplicat. Având în vedere acest fapt, implicarea estimării riscului cardiovascular total, în mod logic, este asociată cu îmbunătățirea rezultatelor clinice comparativ cu alte strategii care nu au fost testate adecvat. Deși clinicienii solicită adesea valoarea prag la care să declanșeze o intervenție terapeutică, acest lucru este problematic deoarece riscul reprezintă un continuum și nu există un punct exact de la care, spre exemplu, un medicament este indicat în mod automat, sau sub care consilierea privind stilul de viață ar putea să nu fie utilă. Acest aspect este dezbătut în detaliu în aceste ghiduri, așa cum este și problema cu subiecții tineri cu risc absolut scăzut, dar cu risc relativ înalt, precum și faptul că toate persoanele vârstnice ar putea avea un risc crescut de deces și ar putea fi supraexpuși la tratamente medicamentoase.

Prioritățile sugerate în această secțiune vin pentru a ajuta medicul în tratamentul individual al pacientului. Astfel, se cunoaște faptul că persoanele cu cel mai înalt nivel al riscului obțin cele mai multe beneficii din managementul factorilor de risc. Însă, așa după cum este notat în altă parte, majoritatea deceselor într-o comunitate provin din rândul subiecților cu risc scăzut, pentru simplul motiv că aceștia sunt mai numeroși¹⁹.

3.1.2 Strategii

Riscul cardiovascular, așa cum este descris în aceste ghiduri, înseamnă probabilitatea ca un subiect să dezvolte un eveniment cardiovascular aterosclerotic într-o perioadă de timp definită.

“Risc total” implică o estimare în funcție de efectele factorilor de risc majori: vârsta, sexul, fumatul, tensiunea arterială și nivelul lipidelor serice. Termenul este utilizat pe scară largă; cu toate acestea, “risc total” nu este comprehensiv deoarece efectul altor factori de risc nu este considerat, cu excepția situațiilor eligibile.

Importanța estimării riscului total anterior luării deciziilor terapeutice este ilustrată în **Tabelul 5** și **Figura 2**. Figura arată faptul că efectul nivelului lipidelor asupra riscului este modest la femei, care de altfel prezintă risc scăzut, și, că avantajul este pierdut dacă acestea prezintă combinația: fumătoare și cu hipertensiune arterială moderată. **Tabelul 5** arată că o persoană cu o valoare a colesterolului de 8 mmol/L (310 mg/dL) poate prezenta un risc de 10 ori mai redus față de un subiect cu un colesterol de 5 mmol/L (190 mg/dL), dacă acesta din urmă este bărbat, hipertensiv și fumător. Trialurile clinice randomizate privind un singur factor de risc nu oferă suficiente date pentru a aborda în totalitate aceste aspecte. În timp ce studii ca EUROASPIRE^{538,39}, sugerează managementul inadecvat al factorilor de risc la pacienții cu risc foarte înalt, este de asemenea, probabil ca, în cazul subiecților cu risc scăzut, care nu au prezentat un eveniment vascular, să existe o utilizare excesivă a medicației, consecința extrapolării inadecvate a

Tabelul 4. Recomandările ghidurilor vs. rezultatele obținute la pacienții cu boală coronariană manifestă în EUROASPIRE III

Recomandarea ghidurilor	Proportia celor care au atins ținta
Oprirea fumatului	48
Exercițiu fizic regulat	34
IMC sub 25 kg/m ²	18
Circumferința taliei <94 cm (bărbați) <80 cm (femei)	25 12
Tensiunea arterială <149/90 mmHg	50
Colesterol total <175 mg/dl (4,5 mmol/L)	49
LDL colesterol <100 mg/dl (2,5 mmol/L)	55
La pacienții cu diabet zaharat tip 2: Glicemia à jeun <125 mg/dl (7 mmol/L) HbA1c <6,5%	27 35
IMC=indice de masă corporală; HbA1c=hemoglobină glicozilată; LDL=lipoproteine cu densitate mică.	

Recomandări privind estimarea riscului				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Estimarea riscului total utilizând mai mulți factori de risc (ca de exemplu SCORE) este recomandată pentru adulții asimptomatici fără evidență de BCV	I	C	Puternic	36
Subiecții cu risc înalt pot fi identificați prin prezența BCV, a diabetului zaharat, a bolii renale moderate sau severe, a unui nivel foarte înalt a factorilor de risc individuali sau a unui risc SCORE înalt și reprezintă o prioritate înaltă pentru controlul intensiv privind toți factorii de risc.	I	C	Puternic	36,37

^a Clasa de recomandări

^b Nivelul de evidență

^c Referințe

rezultatelor trialurilor care includ predominant bărbați cu risc foarte înalt la indivizii cu risc scăzut.

În general, femeile, subiecții vârstnici și tinerii sunt slab reprezentați în trialurile clasice cu medicație conformă cu ghidurile actuale.

Este esențial pentru clinicieni să fie capabili să evalueze rapid riscul și cu suficientă acuratețe astfel încât să le permită luarea unor decizii logice privind managementul pacienților. Aceasta a condus la realizarea diagramei privind riscul utilizată în ghidurile din anii 1994 și 1998^{38,40}. Această diagramă, derivată dintr-un concept de pionierat dezvoltat de către Anderson et al.⁴¹, utilizează parametrii vârstă, sex, statusul de fumător, colesterolul total și tensiunea arterială sistolică (TAS) pentru a estima riscul dezvoltării la 10 ani a unui prim eveniment cardiovascular fatal sau nonfatal. Au existat câteva probleme cu aceste diagrame, subliniate în al patrulea ghid JTF de prevenție³⁷, care au condus la sistemul actual recomandat de estimare a riscului, SCORE.

3.1.3 Estimarea riscului

Când evaluez riscul total? Așa cum s-a subliniat în secțiunea 'priorități', subiecții cu BCV diagnosticată se află deja la un risc foarte înalt de evenimente ulterioare și necesită controlul prompt al tuturor factorilor de risc, în timp ce la persoanele aparent sănătoase riscul total trebuie estimat utilizând sistemul SCORE.

Deși la modul ideal toți adulții ar trebui evaluați pentru determinarea riscului de BCV, acest lucru ar putea să nu fie posibil pentru multe societăți. Această decizie trebuie luată de fiecare țară, depinzând de resursele existente. Este recomandat ca screeningul factorilor de risc, incluzând profilul lipidic, să fie luat în discuție la bărbații cu vârsta >40 ani și la femeile cu vârsta >50 ani sau post-menopauză⁴².

Majoritatea subiecților se prezintă la medicul de familie cel puțin o dată la 2 ani, oferind astfel posibilitatea de evaluare a riscului. Bazele de date provenind din

medicina primară ar putea fi utile pentru a stoca datele privind factorii de risc și a identifica persoanele la risc înalt. Se recomandă ca estimarea riscului total să fie efectuată în cadrul unei consultații dacă:

- Subiectul solicită acest lucru.
- Sunt cunoscuți/prezenți unul sau mai mulți factori de risc ca fumatul, obezitatea/supraponderia sau hiperlipemia.
- Există antecedente familiale de BCV prematură sau de prezență a unor factori de risc majori ca hiperlipemia.
- Există simptome sugestive pentru boli cardiovasculare.

Eforturi suplimentare trebuie făcute pentru estimarea riscului la subiecți defavorizați social care sunt mai susceptibile să prezintă un cumul de factori de risc⁴³.

Ghidul din 2003⁴⁴ a utilizat diagrama SCORE pentru estimarea riscului⁴⁵, sistem bazat pe datele provenite din 12 studii europene de cohortă, care au inclus 205 178 de subiecți examinați inițial între anii 1970 și 1988, cu 2,7 milioane ani de urmărire și 7934 decese de cauză cardiovasculară. Sistemul de evaluare a riscului SCORE a fost validat extern⁴⁶.

Diagramele de estimare a riscului, cum este SCORE, sunt concepute în scopul facilitării evaluării riscului unor persoane aparent sănătoase. Pacienții care au avut un eveniment clinic, cum ar fi un sindrom coronarian acut (SCA) sau a un accident vascular cerebral (AVC) se califică automat pentru evaluarea și managementul intensiv al factorilor de risc.

SCORE diferă de sistemele anterioare de estimare a riscului prin mai multe elemente importante și a fost modificat într-o oarecare măsură pentru acest ghid. Detalii privind aceste modificări, în cele ce urmează.

Sistemul SCORE estimează riscul de apariție a unui prim eveniment aterosclerotic fatal la 10 ani, indiferent dacă este vorba de un infarct miocardic, AVC, anevrism de aortă sau altele. Sunt incluse toate codurile din Clasificarea Internațională a Bolilor (*International Classification of Diseases, ICD*) 1 care, în mod rezonabil, se presupune că sunt determinate ateroscleroză. Multe ale sisteme estimează doar riscul de boală coronariană.

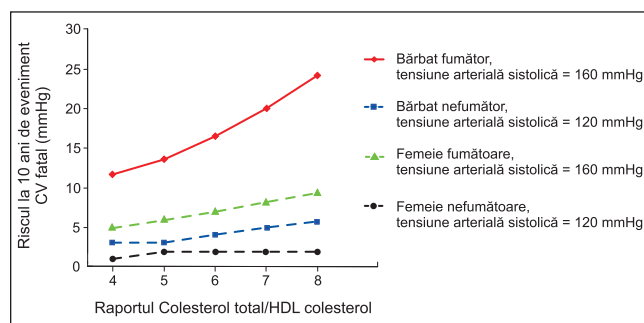


Figura 2. Relația între raportul colesterol total (CT)/ HDL-colesterol și evenimentele cardiovasculare fatale la 10 ani, la subiecți de sex masculin și feminin, în vârstă de 60 ani, cu sau fără factori de risc, pe baza unei funcții de calculare a riscului derivată din proiectul SCORE.

Tabelul 5. Impactul asocierii factorilor de risc în grila SCORE de apreciere a riscului la 10 ani de boală cardiovasculară fatală

Sex	Vârsta (ani)	Colesterol (mol/l)	TA (mmHg)	Fumat	Risc (%)
F	60	8	120	Nu	2
F	60	7	140	Da	5
M	60	6	160	Nu	8
M	60	5	180	Da	21

Alegerea mortalității prin BCV, în detrimentul evenimentelor totale (fatale + non-fatale), a fost intenționată, deși nu este larg acceptată. Ratele evenimentelor non-fatale sunt dependente în mod critic de definiția aleasă și de metodele utilizate pentru confirmarea lor. De când s-au desfășurat studiile de cohortă care au stat la baza alcătuirii sistemului SCORE au survenit modificări importante ale testelor diagnostice și ale metodelor terapeutice. Este esențial faptul că utilizarea mortalității permite recalibrarea pentru a lua în considerare modificările în timp ale mortalității prin BCV. Orice sistem de estimare a riscului va supraevalua riscul în țările în care mortalitatea a scăzut și va subevalua riscul în țările în care mortalitatea a crescut. Dacă sunt disponibile date actualizate asupra mortalității și a prevalenței factorilor de risc, poate fi realizată o recalibrare care să ia în considerare modificările temporale. Calitatea datelor nu permite acest lucru pentru evenimentele non-fatale. Din aceste motive, au fost realizate diagrame ale mortalității prin BCV, care au fost recalibrate într-un număr de țări europene. Sunt disponibile versiuni calibrate specifice pentru Cipru, Republica Cehă, Germania, Grecia, Polonia, Slovacia, Spania și Suedia și versiuni specifice pentru Bosnia și Herțegovina, Croația, Estonia, Franța, România, Federația Rusă și Turcia, disponibile pe www.heartscore.org. În orice caz, esențial este estimarea riscului total.

În ghidul din 2003⁴⁴, un risc de deces prin BCV $\geq 5\%$ la 10 ani a fost considerat, în mod arbitrar, risc înalt. Chiar dacă acesta implică o șansă de 95% de a nu deceda prin BCV în decurs de 10 ani, faptul este puțin impresionant pentru pacient în procesul de consiliere. Noua nomenclatură utilizată în ghidul din 2007 preciza că orice persoană cu risc de deces prin BCV $\geq 5\%$ la 10 ani prezintă risc crescut. Desigur că riscul de evenimente totale, fatale și non-fatale, este mai mare, iar clinicienii doresc cuantificarea acestuia. Cea mai mare contribuție la diagrama SCORE pentru riscul înalt a venit din contribuția finlandeză pentru MONICA, FINRISK, având date despre evenimentele nonfatale, definite conform proiectului MONICA⁴⁷. Calcularea ratelor evenimentelor totale din FINRISK sugerează faptul că, la nivelul (5%) la care ar trebui întărită consilierea asupra riscului, riscul total de evenimente cardiovasculare este de aproximativ 15%. Această multiplicare de trei ori a riscului este ceva mai mică la subiecții vârstnici, la care un prim eveniment cardiovascular este mult mai probabil să fie fatal. O examinare a datelor Framingham privind estimarea riscului total de evenimente cardiovasculare determină concluzii similare: un risc SCORE de 5%

de evenimente cardiovasculare fatale echivalează cu un risc total de BCV Framingham de 10-25%, depinzând de funcția din Framingham aleasă. Și de această dată valoarea inferioară a intervalului se aplică persoanelor vârstnice.

În rezumat, motivele pentru a reține un sistem care estimează BCV fatale comparativ cu însumarea BCV fatale + non-fatale sunt:

- Decesul reprezintă un end-point cu greutate și reproductibil; un eveniment non-fatal este variabil și depinde de definiție, criteriile de diagnostic și testele diagnostice, toate acestea putând varia în timp. De aceea riscul de '20% din totalul BCV (sau boala coronariană)' utilizat de multiple ghiduri pentru a desemna riscul înalt, este probabil să fie variabil, instabil în timp și dificil de validat.
- Un risc înalt de deces prin BCV indică automat un risc înalt de evenimente totale.
- Multiplicatorul utilizat pentru a converti BCV fatale la BCV totale este la fel de instabil și este adesea sub așteptările clinicienilor, având în vedere că perioada de urmărire se încheie în toate sistemele actuale cu apariția unui prim eveniment, iar evenimentele fatale sau nonfatale ulterioare nu sunt luate în considerare.
- Utilizarea BCV fatale, drept criteriu, permite recalibrarea cu acuratețe la alte țări și culturi pentru variația în timp a mortalității și a prevalenței factorilor de risc, un aspect important având în vedere diversitatea culturală din Europa.

Așa cum s-a menționat în introducere, a determina praguri de la care să înceapă o anumită intervenție este problematică, riscul fiind un continuum și neavând o valoare prag de la care, de exemplu, să fie indicat automat un medicament. O problemă particulară este reprezentată de persoanele tinere cu niveluri înalte ale factorilor de risc – un risc absolut mic poate ascunde un risc relativ înalt, necesitând inițierea măsurilor intensive de schimbare a stilului de viață. În Ghidul din 2003⁴⁴, a fost sugerată extrapolarea riscului la cel al unei persoane de 60 de ani, pentru a accentua faptul că, în absența măsurilor preventive, riscul absolut va fi înalt. Această parte a textului a fost reformulată, iar la diagramele de estimare a riscului absolut, a fost adăugată o diagramă pentru riscul relativ, pentru a ilustra faptul că, în special la persoanele tinere, modificările stilului de viață pot reduce în mod substanțial riscul și pot reduce creșterea riscului ce va surveni odată cu înaintarea în

vârstă. O nouă abordare a acestei probleme în aceste ghiduri este a riscului cardiovascular legat de vârstă (*cardiovascular risk age*), dezvoltată ulterior în această secțiune.

O altă problemă este legată de persoanele vârstnice. Pentru anumite categorii de vârstă, marea majoritate a subiecților, în special de sex masculin, va avea un risc estimat de deces prin BCV peste pragul de 5-10%, numai pe baza vârstei (și sexului), chiar și atunci când alți factori de risc pentru BCV au niveluri relativ reduse. Aceasta ar putea conduce la utilizarea excesivă a medicamentelor la persoanele vârstnice. Această problemă este tratată ulterior în această secțiune.

Rolul lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL) în estimarea riscului a fost reexaminat sistematic utilizând bazele de date SCORE^{48,49}. Aceste cercetări au arătat că HDL colesterolul poate contribui substanțial la estimarea riscului dacă este introdus ca variabilă independentă. De exemplu, HDL colesterolul modifică riscul la toate nivelurile de risc conform estimărilor din diagramele SCORE care includ colesterolul⁵⁰. Mai mult, acest efect este observat la ambele sexe și la toate grupele de vârstă, inclusiv la femeile vârstnice⁵¹. Acest aspect este deosebit de important la niveluri de risc chiar sub pragul pentru inițierea măsurilor intensive de modificare a riscului de 5%. Mulți dintre acești subiecți vor necesita recomandări privind măsuri intensive de schimbare a stilului de viață dacă prezintă valori scăzute ale HDL colesterol⁵⁰. Versiunea electronică, interactivă a SCORE—HeartScore (disponibilă la adresa www.heartscore.org) este în prezent adaptată pentru a permite ajustarea privind impactul HDL colesterolului asupra riscului total.

Rolul valorilor crescute ale trigliceridelor plasmatice drept predictor pentru BCV este dezbătut de mulți ani. Trigliceridele à jeun influențează riscul în analiza uni-variată, dar efectul este atenuat de ajustarea pentru alți factori de risc, în special HDL colesterol. După ajustarea pentru HDL colesterol, nu se constată asociere semnificativă statistic între trigliceride și BCV⁵². Recent, atenția s-a concentrat pe trigliceridele determinate în cursul zilei și nu à jeun, care pot prezenta corelații mai strânse cu riscul cardiovascular, independent de efectele HDL colesterol⁵³⁻⁵⁵.

Frecvența cardiacă s-a demonstrat a fi un factor de risc independent pentru BCV în populația generală^{56,57}. Moartea subită cardiacă a fost asociată, în mod special, cu valorile crescute, în repaus, ale frecvenței cardiace⁵⁷. Măsurarea frecvenței cardiace de repaus ar trebui realizată în poziție șezândă după 5 minute de repaus și ar

trebui să constituie parte din examenul fizic de rutină, atunci când se evaluează riscul cardiovascular.

Două studii observaționale mari au arătat creșterea riscului de evenimente cardiovasculare la subiecții la care frecvența cardiacă de repaus crește în timp^{58,59}. Cu toate acestea relația inversă a fost evidențiată doar în unul din aceste studii; și anume că subiecții la care frecvența cardiacă scade în timp au un risc mai mic de dezvoltare a BCV. Până în prezent nu avem nici un trial care să demonstreze că scăderea frecvenței cardiace poate contribui la prevenția BCV la subiecții sănătoși; de aceea, scăderea prin mijloace farmacologice a frecvenței cardiace nu poate fi recomandată în prevenția primară. Frecvența cardiacă crescută s-a demonstrat a fi asociată cu creșterea riscului de evenimente cardiace ulterioare la subiecții cu BCV cunoscută^{60,61}. La pacienții cu un infarct miocardic și la subiecții cu insuficiență cardiacă, utilizarea beta-blocantelor în doze titrate cu atenție, este asociată cu ameliorarea prognosticului^{62,63}. Studii mai noi, la pacienții cu frecvență cardiacă de repaus ≥ 70 bătăi/minut și cu funcție ventriculară stângă scăzută (fie consecința bolii coronariene, fie a insuficienței cardiace), au arătat beneficii prin scăderea frecvenței cardiace^{64,65}. Nu există, la momentul actual, suficiente dovezi pentru a recomanda o valoare țintă pentru frecvența cardiacă.

Luarea în considerare a impactului unor factori de risc adiționali, cum sunt HDL colesterolul, greutatea corporală, istoricul familial și noii markeri ai riscului, este dificil de realizat pentru varianta tipărită a diagramei. Versiunea electronică, interactivă a SCORE – HeartScore - este mai puțin limitativă. În prezent, aceasta reprezintă o copie în format electronic a SCORE, dar va fi utilizată pentru includerea rezultatelor noilor analize SCORE, cum sunt cele legate de HDL colesterol, pe măsura verificării și validării acestora. Totuși, trebuie menționat faptul că, deși au fost identificați mulți alți factori de risc [cum sunt valorile proteinei C reactive (CRP) și ale homocisteinei] pe lângă cei puțini incluși în funcțiile disponibile de evaluare a riscului, contribuția lor la estimarea riscului absolut pentru BCV la pacienți (alături de factorii de risc clasici) este, în general, modestă⁶⁶.

A fost reexaminat impactul diabetului zaharat autoraportat. Chiar dacă cohortele sunt heterogene, impactul diabetului zaharat asupra riscului apare fie mai mare decât în sistemele de estimare a riscului bazate pe cohorta de la Framingham, riscul relativ fiind de aproximativ 5 pentru femei și 3 pentru bărbați.

Unele dintre avantajele utilizării diagramelor de evaluare a riscului pot fi rezumate după cum urmează:

- Instrument intuitiv, ușor de utilizat
- Ia în considerare natura multifactorială a BCV
- Permite un management flexibil — dacă nu poate fi atins nivelul ideal al unui factor de risc, riscul total poate fi totuși redus prin reducerea altor factori de risc
- Permite o evaluare mai obiectivă a riscului în timp
- Stabilește un limbaj comun din punct de vedere al riscului pentru clinicieni
- Arată cum riscul crește cu vârsta
- Noua diagramă pentru riscul relativ arată cum o persoană tânără cu risc absolut scăzut poate avea un risc relativ substanțial mai mare și reducibil
- Calcularea individuală a riscului legat de vârstă 'risk age' poate fi, de asemenea, folosită în această situație.

zut (**Figura 4**). Dintre acestea, unele sunt cu risc foarte înalt și diagramele pentru riscul înalt ar putea subestima riscul pentru acestea. Aceste țări sunt Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Georgia, Kazakstan, Kirgizstan, Letonia, Lituania, Macedonia FYR, Moldova, Rusia, Ucraina și Uzbekistan

Diagramele SCORE de estimare a riscului sunt reprezentate în **Figurile 3-5**; este inclusă, de asemenea, o diagrama a riscului relativ. Instrucțiunile privind utilizarea lor urmează.

Vă rugăm să rețineți că diagrama din **Figura 5** arată riscul relativ și nu riscul absolut. Astfel, o persoană din

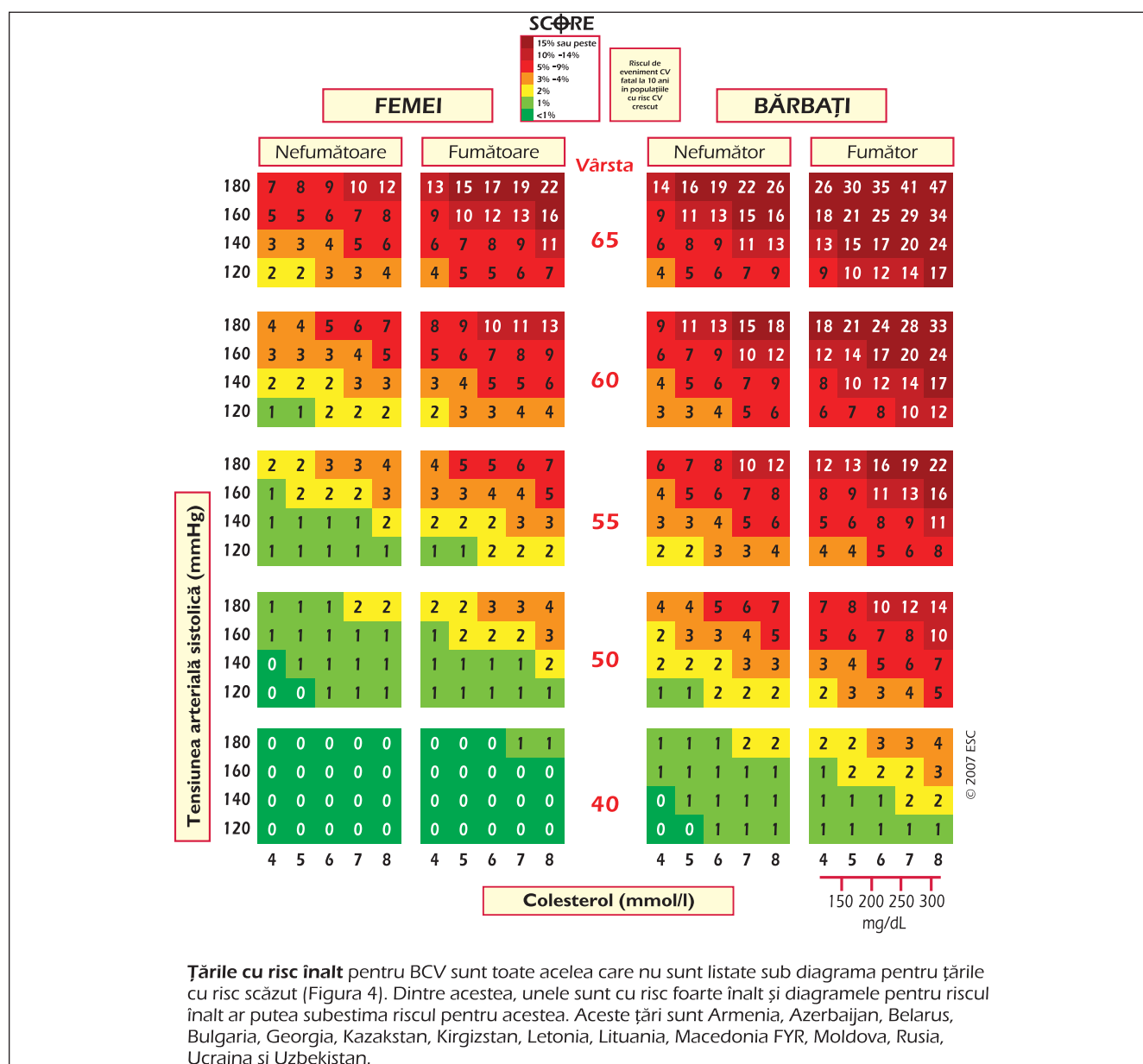


Figura 3. Diagrama SCORE: riscul pe 10 ani de BCV fatală, în țările cu risc înalt de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și colesterol total.

caseta din dreapta sus are un risc de 12 ori mai mare decât o persoană din stânga jos. Acest aspect ar putea fi util atunci când oferiți recomandări privind necesitatea schimbării stilului de viață unui tânăr cu un risc absolut scăzut, dar cu risc relativ înalt.

Țările cu risc scăzut pentru BCV sunt Andora, Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Israel, Italia, Luxemburg, Malta, Monaco, Olanda, Norvegia, Portugalia, San Marino, Slovenia, Spania, Suedia, Elveția, Marea Britanie.

Riscul vârstă cardiovascular

Riscul vârstă (sau vârstă risc sau asociat vârstei, 'risk age') a unei persoane cu mai mulți factori de risc cardiovascular este vârsta unei persoane cu același nivel al riscului, dar cu niveluri ideale ale factorilor de risc. Astfel un subiect de 40 de ani cu risc înalt, poate avea o vârstă risc ≥ 60 ani. Vârsta riscului reprezintă un mod intuitiv și ușor de înțeles de a ilustra scăderea speranței de viață la o persoană tânără, care prezintă un risc absolut scăzut, dar un risc relativ înalt pentru boli cardiovasculare, dacă nu sunt adoptate măsuri de prevenție.

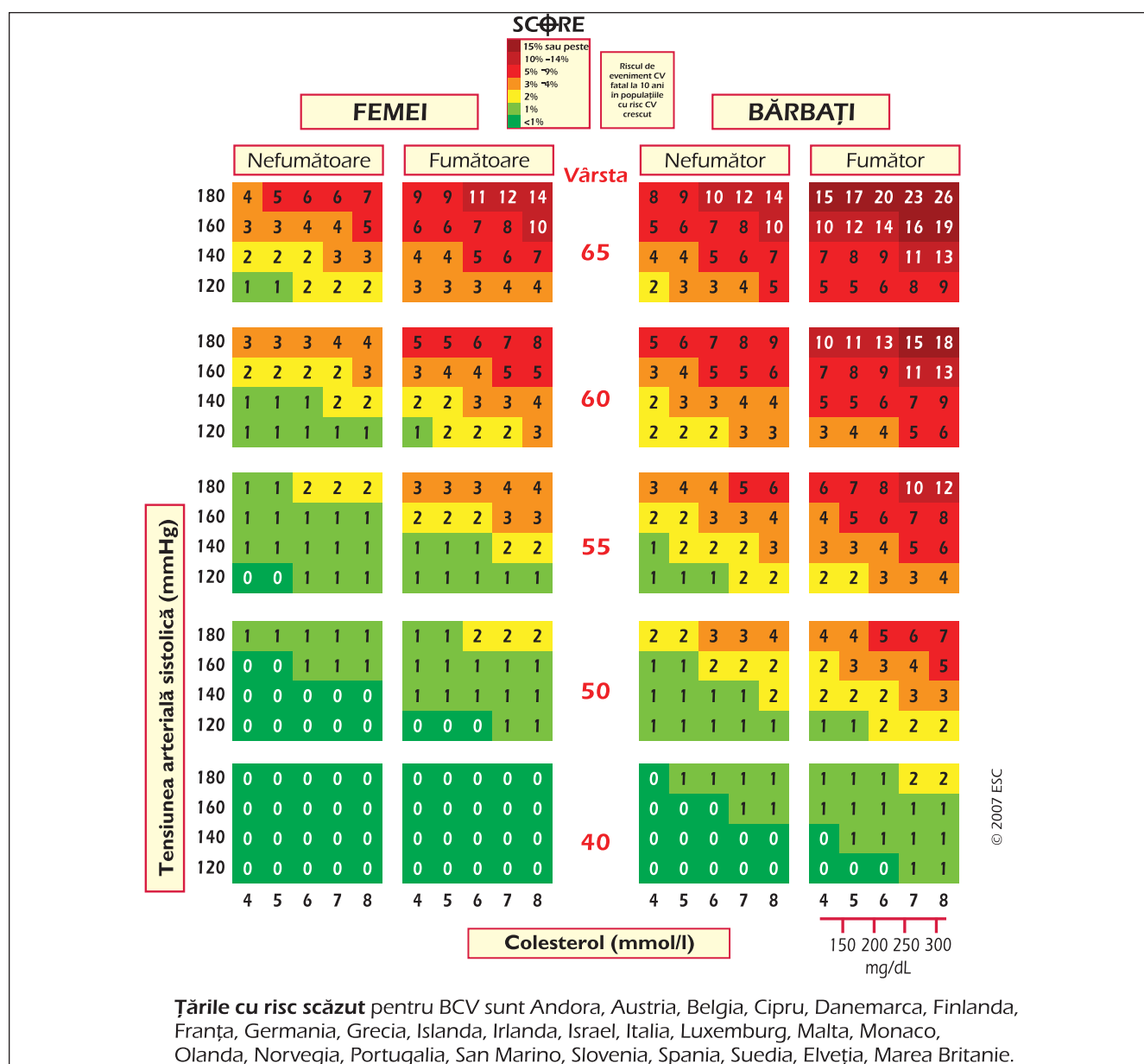


Figura 4. Diagrama SCORE: riscul pe 10 ani de BCV fatală, pentru țările cu risc scăzut de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiunea arterială sistolică și coolesterol total. De notat că riscul total de evenimente cardiovasculare (fatale + non-fatale) va fi de aproximativ trei ori mai mare decât cel din figuri.

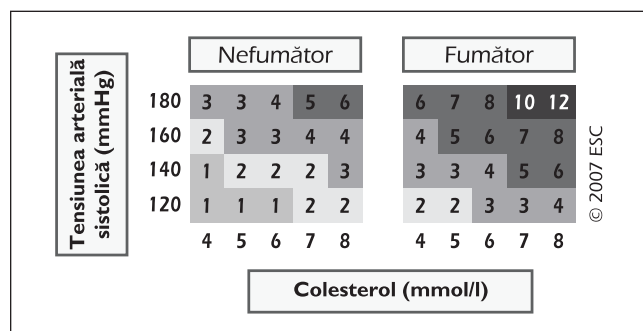


Figura 5. Diagrama riscului relativ pentru mortalitatea la 10 ani. Conversația colesterolului din mmol/L în mg/dL: 8=310, 7=270, 6=230, 5=190, 4=155.

Vârsta riscului poate fi estimată vizual privind diagrama SCORE (așa cum este ilustrat în **Figura 6**). În acest tabel, vârsta riscului este calculată comparativ cu un subiect cu niveluri ideale ale factorilor de risc, considerat nefumător, cu o valoare a colesterolului total de 4 mmol/L (155 mg/dL) și cu o tensiune arterială de 120

mmHg⁶⁷. Riscul înalt este, de asemenea, calculat automat ca parte a ultimei versiuni a HeartScore (www.HeartScore.org).

Vârsta riscului s-a demonstrat a fi independentă de „end-point”-ul cardiovascular utilizat⁶⁷, astfel rezolvându-se dilema alegerii între sistemul de estimare bazat pe mortalitatea prin BCV și cel care estimează toate evenimentelor cardiovasculare, acesta din urmă fiind mai atractiv, dar cu „end-point” criticabil. Vârsta riscului poate fi utilizată în orice populație indiferent de valoarea inițială a riscului și de modificările seculare în mortalitate și, prin urmare, nu necesită recalibrare.⁶⁸ În prezent, vârsta riscului este recomandată pentru a ajuta clinicienii să comunice pacienților despre riscul individual, în special subiecților tineri cu un risc absolut scăzut, dar cu un risc relativ înalt. La momentul actual nu se recomandă ca deciziile terapeutice să se bazeze pe vârsta riscului.

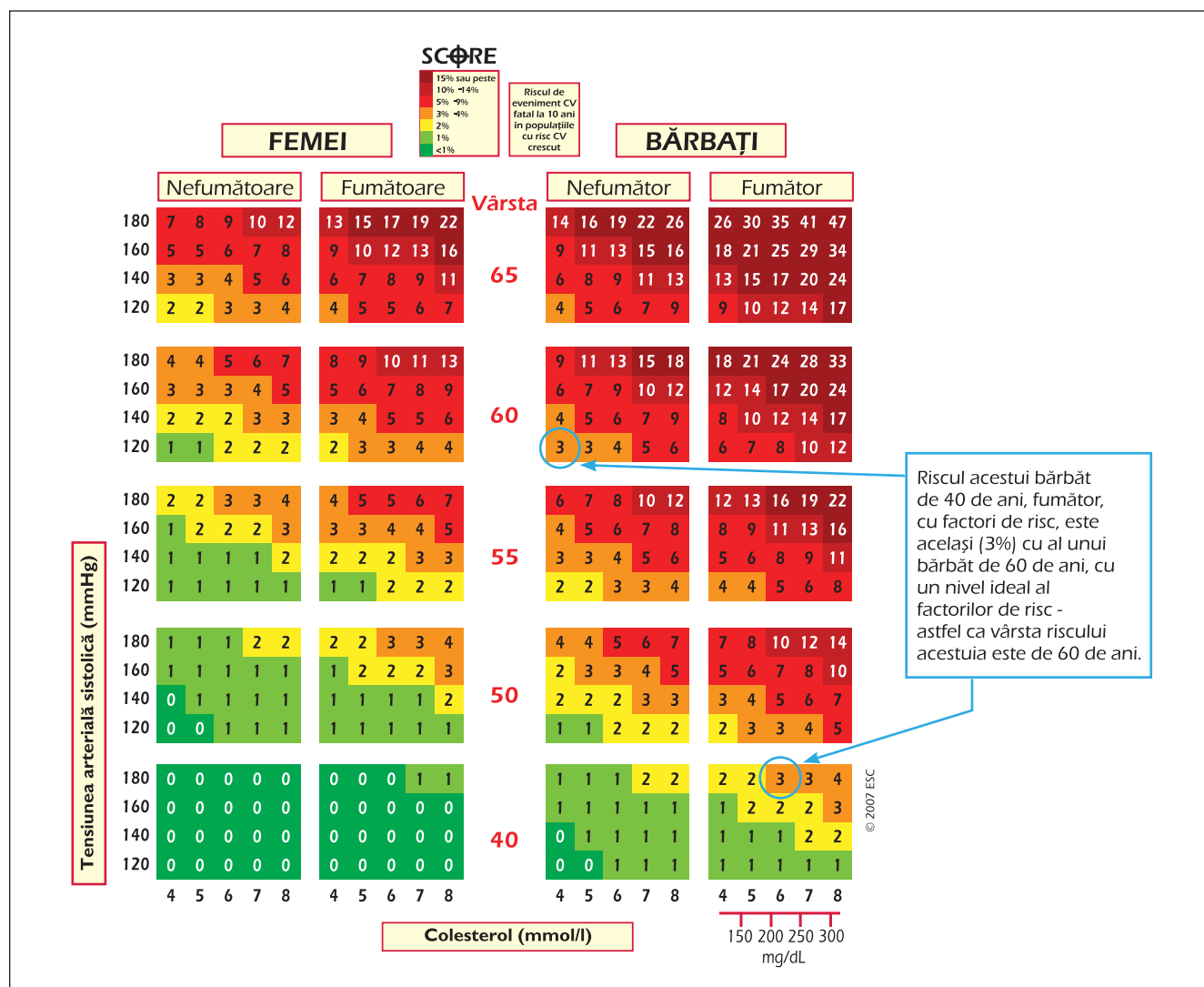


Figura 6. Ilustrarea conceptului vârstei riscului cardiovascular.

Care sunt țările cu risc scăzut? (țările din Figura 4)

Faptul că mortalitatea prin BCV a scăzut în multe țări din Europa semnifică faptul că multe țări au trecut în categoria de risc scăzut. În timp ce orice valoare limită este arbitrară și supusă dezbaterii, în aceste ghiduri valorile limită sunt bazate pe mortalitatea prin BCV și diabet zaharat corespunzătoare anului 2008, la subiecții cu vârste cuprinse în intervalul 45-74 ani (220/100 000 pentru sexul masculin și 160/100 000 pentru sexul feminin)⁶⁹. Această limită corespunde pentru 21 de țări și marchează un punct la care există un decalaj semnificativ anterior celei de a 22-a țară (Republica Cehă).

Lista este bazată pe țările Europei care sunt membre ale ESC. Cu toate acestea, câteva țări europene nu sunt membre ESC deoarece nu dețin societăți naționale de cardiologie sau datorită dimensiunilor țărilor respective. În plus, JTF a considerat rezonabil să includă și țări care sunt membre ESC, dar nu sunt considerate strict 'Europene' în terminologia OMS.

Țările cu risc foarte înalt

Unele țări europene prezintă niveluri ale riscului care sunt mai mult decât duble față de mortalitatea prin BCV de 220/100 000 la sexul masculin, atribuită prin definiție țărilor cu risc scăzut. Raportul bărbați:femei este mai mic la acestea comparativ cu țările cu risc scăzut, sugerând o problemă majoră privind sexul feminin. Chiar și diagramele pentru risc înalt pot subestima riscul în aceste țări. Țările cu un risc de mortalitate prin BCV >500/100 000 pentru bărbați și >250/100 000 pentru femei reprezintă țări cu risc foarte înalt și sunt enumerate în **Figura 3**. Toate țările care rămân sunt țări cu risc înalt.

Cum se utilizează diagramele de evaluare a riscului

- Utilizarea diagramelor corespunzătoare riscului scăzut este recomandată pentru țările enumerate în **Figura 4**. Utilizarea diagramelor corespunzătoare riscului înalt este recomandată pentru toate celelalte țări europene și mediteraneene. De reținut că mai multe țări au realizat re-calibrări la nivel național pentru a actualiza distribuția factorilor de risc și a identifica tendințele în timp ale mortalității. Aceste diagrame sunt ar putea reprezenta mai bine nivelurile riscului actual.
- Pentru a estima riscul de deces prin BCV la 10 ani al unui subiect, identificați căsuța corectă pentru sexul persoanei respective, pentru statutul de fumător și pentru vârsta acestuia. În cadrul căsuței identificați căsuța cea mai apropiată de valoarea tensiunii arteriale și a colesterolului to-

tal sau a raportului colesterol total: HDL colesterol a persoanei respective. Riscul estimat va trebui să fie ajustat la un nivel superior atunci când persoana se apropie de următoarea categorie de vârstă.

- Persoanelor care prezintă risc scăzut li se vor oferi recomandări pentru menținerea riscului la acest nivel. Deoarece nu există o valoare limită universal aplicabilă, intensitatea recomandărilor ar trebui să crească simultan cu creșterea riscului. În general, pentru subiecții cu un risc de deces prin BCV $\geq 5\%$ sunt necesare recomandări intensive și, aceștia, ar putea beneficia de tratament medicamentos. La un nivel al riscului >10%, tratamentul farmacologic este necesar mult mai frecvent. La subiecții cu vârsta >60 ani, aceste valori prag ar trebui interpretate mai cu încredință, deoarece la aceștia riscul specific vârstei este în mod obișnuit în jurul acestor niveluri, chiar și atunci când alți factori de risc cardiovascular prezintă valori 'normale'.
- Diagramele privind riscul relativ pot fi utile în identificarea și consilierea subiecților tineri, chiar dacă la aceștia, riscul absolut este scăzut.
- Diagramele pot fi utilizate pentru a oferi niște indicații cu privire la efectele reducerii factorilor de risc, dat fiind faptul că va exista un decalaj de timp anterior reducerii riscului, iar rezultatele studiilor clinice randomizate oferă estimări mai bune ale beneficiilor. Subiecții care opresc fumatul, în general, își reduc riscul la jumătate.

Calificative

- Diagramele pot ajuta la evaluarea și managementul riscului, dar trebuie utilizate în lumina cunoștințelor și raționamentului clinicianului, în special în contextul condițiilor locale.
- Riscul va fi supraevaluat în țările în care rata de mortalitate prin BCV este în scădere și va fi subevaluat în țările în care aceasta este în creștere.
- La orice vârstă, riscul pare să fie mai mic pentru femei decât pentru bărbați. Analiza diagramelor arată că riscul este doar amânat în cazul femeilor, astfel că o persoană de sex feminin cu vârsta de 60 ani prezintă un risc asemănător cu un bărbat de 50 de ani.

Riscul poate fi mai mare decât cel indicat de diagramă la:

- Subiecții sedentari sau cei cu obezitate centrală; aceste caracteristici influențează multe dintre aspectele riscului, enumerate mai jos. Riscul cres-

cut asociat cu excesul ponderal este mai mare la pacienții mai tineri comparativ cu subiecți mai vârstnici.

- Persoanele defavorizate social și cele din minoritățile etnice.
- Subiecții cu diabet zaharat: diagramele SCORE ar trebui utilizate doar în cazul persoanelor cu diabet zaharat de tip 1 fără leziuni ale organelor țintă. Riscul crește odată cu creșterea valorilor glicemiei, chiar anterior instalării diabetului.
- Subiecții cu valori reduse ale HDL colesterolului, cu valori crescute ale trigliceridelor, fibrinogenului, apolipoproteinei B (apoB) și lipoproteinei(a) [Lp(a)], în special în combinație cu hipercolesterolemia familială și probabil cu creșterea proteinei C înalt sensibile (hsCRP). În particular, un nivel scăzut al HDL colesterolului va indica un risc înalt la ambele sexe, la toate grupele de vârstă și la toate nivelurile de risc⁵¹.
- Subiecții asimptomatici cu dovezi de ateroscleroză preclinică, de exemplu cu placă de aterom evidențiată la ecografia carotidiană.
- Subiecții cu insuficiență renală cronică moderată spre severă [rata filtrării glomerulare (RFG) <60 mL/min/1,73 m²].
- Subiecții cu istoric familial de BCV prematură.

Priorități

Cu cât este mai înalt riscul cu atât mai mari sunt beneficiile care rezultă din eforturile de prevenție, ceea ce duce la următoarele priorități:

1. Risc foarte înalt

Subiecții cu oricare din următoarele elemente:

- BCV documentată prin teste invazive sau non-invazive (ca angiografia coronariană, rezonanța magnetică nucleară, ecocardiografia de stres, evidențierea plăcii de aterom carotidiene la ecografie), antecedente de infarct miocardic, sindrom coronarian acut, revascularizare coronariană (PCI, CABG) și alte proceduri de revascularizare arterială, accident vascular cerebral ischemic, boală arterială periferică.
- Diabet zaharat (tip 1 sau tip 2) cu unul sau mai mulți factori de risc cardiovasculari și/sau cu leziuni ale organelor țintă (ca de exemplu microalbuminuria: 30-300 mg/24 h).
- Boală cronică de rinichi severă (RFG <30 mL/min/1,73 m²).
- Un risc SCORE calculat $\geq 10\%$.

2. Risc înalt

Subiecții cu oricare din următoarele elemente:

- Un singur factor de risc cu valori extrem de ridicate, ca de exemplu dislipidemie familială sau hipertensiune arterială severă.
- Diabet zaharat (tip 1 sau tip 2), dar fără factori de risc cardiovascular sau leziuni ale organelor țintă.
- Boală cronică de rinichi moderată (RFG 30-59 mL/min/1,73 m²).
- Un risc SCORE calculat $\geq 5\%$ și <10% de deces prin BCV la 10 ani.

3. Risc moderat

Subiecții sunt considerați a prezenta risc moderat când riscul lor SCORE este ≥ 1 și <5% la 10 ani. Mulți subiecți de vârstă medie aparțin acestei categorii. Acest risc este, mai departe, modulat de factorii menționați anterior.

4. Risc scăzut

Categoria de risc scăzut se aplică subiecților cu un risc SCORE <1% și care nu prezintă caracteristici care ar putea să îi încadreze în categoria de risc moderat.

Aceste categorii de risc sunt compatibile cu ghidurile comune ale Societății Europene de Ateroscleroză/ESC privind dislipidemiile⁷⁰. Ghidurile comune oferă recomandări suplimentare asupra tratamentului dislipidemiilor bazate pe aceste categorii de risc.

Concluzii

Estimarea riscului cardiovascular total rămâne o parte esențială a acestui ghid. Sistemul SCORE a fost actualizat cu o estimare a riscului total de BCV, cât și a riscului de deces prin BCV. Sunt incluse informații noi referitoare la diabetul zaharat. Pe lângă informațiile referitoare la riscul absolut, sunt adăugate și informații asupra riscului relativ, pentru a facilita consilierea persoanelor tinere al căror risc absolut scăzut poate ascunde un risc substanțial și modificabil, legat de vârstă.

Prioritățile definite în acest capitol sunt pentru uz clinic și reflectă faptul că persoanele cu cel mai mare risc de evenimente cardiovasculare au cel mai mult de câștigat din măsurile preventive. Această abordare ar trebui să completeze acțiunile publice care urmăresc reducerea nivelului factorilor de risc în comunitate și promovarea unui stil de viață sănătos.

Principiile de evaluare a riscului și definirea priorităților reflectă încercarea de a face problemele complexe simple și accesibile, dar ele trebuie să fie interpretate

în lumina atât a datelor detaliate privind pacientul pe care le deține clinicianul, cât și a condițiilor și ghidurilor locale.

Lacunele rămase

- Sistemul actual de clasificare a dovezilor acordă mai multă importanță studiilor clinice randomizate. În timp ce acest aspect este necesar, multe din măsurile privind schimbarea stilului de viață sunt mai puțin pretabile la astfel de evaluare comparativ cu tratamentele medicamentoase, acestora tinzând să li se acorde o poziție superioară din punct de vedere a eficienței. În timp ce sistemul GRADE încearcă să rezolve această problemă, mai multe studii sunt necesare.
- Nu există trialuri clinice randomizate recente privind abordarea riscului total în ceea ce privește: (i) evaluarea riscului; sau (ii) managementul riscului.
- Subiecții tineri, femeile, persoanele vârstnice și minoritățile etnice continuă să fie slab reprezentate în trialurile clinice.
- Este necesară o comparație sistematică a ghidurilor internaționale actuale pentru a defini ariile de consens, precum și motivele care generează discrepanțe.

3.2 Genetica

Mesaje cheie

- Importanța prevalenței familiale a BCV premature nu este încă suficient înțeleasă în practica clinică.

Recomandări privind testarea genetică				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
În prezent, testele bazate pe ADN pentru polimorfisme genetice comune nu contribuie semnificativ la diagnosticul, predicția riscului sau managementul pacientului și nu pot fi recomandate.	III	B	Puternic	71
Genotiparea suplimentară, ca alternativă sau în plus față de fenotipare, pentru un management mai bun al riscului și pentru prevenția timpurie la rude, nu poate fi recomandată.	III	B	Puternic	72
^a Clasa de recomandări ^b Nivelul de evidență ^c Referințe				

Prevalența familială a bolii aterosclerotice sau a factorilor de risc major (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hiperlipidemia) ar trebui cercetată sistematic la rudele de gradul I ale oricărui pacient care prezintă boli cardiovasculare premature, vârsta <55 ani pentru bărbați și <65 ani pentru femei⁷³. Această recomandare

nu este suficient pusă în aplicare. În SCORE, evaluarea istoricului familial este probabil foarte brută și în mod sigur subestimată. Istoricul familial reprezintă o combinație variabilă între genetică și mediul înconjurător. Există dovezi privind importanța majoră a eredității pentru mulți factori de risc cardiovascular.

Un număr de polimorfisme genetice (variante de secvențe genetice ce apar cu o frecvență <1%) par să fie asociate cu efecte semnificative statistic asupra riscului la nivel populațional. Datorită determinantilor poligenici și polifactoriali ai celor mai frecvente BCV, impactul unui singur polimorfism rămâne mai curând modest. Testele genetice pot identifica variantele asociate cu creșterea riscului pentru factorii de risc cardiovascular individuali, pentru boala coronariană sau pentru accidentul vascular cerebral. Sunt disponibile recent teste comerciale pentru a prezice riscul genetic individual, inclusiv testarea direct la consumator. Beneficiile clinice ale testelor comerciale nu au fost demonstrate până în prezent⁷⁴.

În anumite condiții procesul de consiliere genetică poate fi optimizat și extins prin utilizarea screeningului în cascadă, care identifică pacienții la risc și permite tratamentul în timp util al rudelor afectate, ca de exemplu, în cazul hipercolesterolemiei familiale^{72,75}.

3.3 Vârsta și sexul

Mesaje cheie

- BCV reprezintă, de departe, cea mai importantă cauză de mortalitate la sexul feminin.
- Riscul dezvoltării BCV la femei, precum și la bărbați poate fi redus prin lipsa fumatului, activitate fizică, evitarea obezității, controlul valorilor tensiunii arteriale și a colesterolului seric (și a le trata în cazul în care prezintă valori crescute).

Recomandări privind vârsta și sexul				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Femeile și persoanele vârstnice ar trebui incluse în evaluarea riscului pentru BCV în același mod ca alte grupuri populaționale pentru a determina necesitatea tratamentului specific.	I	B	Puternic	76,77
^a Clasa de recomandări ^b Nivelul de evidență ^c Referințe				

Vârsta înaintată și sexul masculin cresc riscul pentru BCV și reprezintă caracteristici 'fixe' utilizate pentru a stratifica riscul⁴⁵.

A fost susținută utilizarea vârstei 55+ ca unic factor de risc în determinarea necesității de terapie farmacologică cu o combinație de antihipertensive în doză mică, de statine și de aspirină⁷⁸. Totuși expunerea la

factorii de risc comuni crește, de asemenea, cu vârsta, și între o treime și o jumătate din diferențele în riscul pentru BCV legate de vârstă (între 25-49 vs. 50-59 și 60-64 ani) la populația finlandeză sunt explicate de fumat, raportul HDL:colesterol total, tensiunea arterială sistolică, indicele de masă corporală (IMC) și diabetul zaharat⁷⁶. Alți factori de risc ca de exemplu, sedentarismul și statusul socio-economic precar pot contribui, de asemenea, la diferențele de risc legate de vârstă.

Vârsta reprezintă un marker bun privind durata expunerii la factori de risc cardiovascular cunoscuți sau necunoscuți. Subiecții relativ tineri prezintă un risc absolut scăzut de evenimente cardiovasculare în următorii 10 ani, în ciuda faptului că dețin o gamă completă de factori de risc. De exemplu, un bărbat de 45 ani care fumează, care prezintă o tensiune arterială sistolică de 180 mmHg și o valoare a colesterolului plasmatic de 8 mmol/L prezintă un risc de evenimente cardiovasculare fatale de doar 4% la 10 ani (conform diagramelor SCORE), ceea ce sugerează că nu ar fi necesar tratamentul farmacologic. Cu toate acestea, diagrama riscului relativ (**Figura 5**) indică faptul că acest risc este deja de 12 ori mai mare comparativ cu al unui bărbat fără factori de risc. Cinci ani mai târziu, când acesta va avea 50 ani, riscul acestuia va crește în zona periculoasă de 14% la 10 ani și acesta va necesita tratament farmacologic. Considerații similare se aplică la femei care prezintă un risc absolut scăzut la vârste tinere și pot avea niveluri mari ale factorilor de risc specifici. În aceste circumstanțe, este necesar raționamentul clinic - scorurile de risc nu dictează deciziile terapeutice. Măsurile adiționale, ca imagistica prin computer tomografie pentru a obține scorurile de calcii la nivel coronarian, ar putea fi utile⁷⁹, dar adaugă costuri suplimentare considerabile, precum și timp, iar beneficiile rămân nedovedite⁸⁰.

BCV reprezintă o cauză majoră de mortalitate la femeile din toate țările europene; la vârste sub 75 ani, 42% din persoanele de sex feminin decedează prin BCV comparativ cu 38% din bărbați¹⁴. Ratele mai mici ale bolii coronariene la femei – dar nu și a accidentului vascular cerebral – pot fi interpretate prin efectul protectiv oferit de hormonii estrogeni endogeni. Cu toate acestea, analiza tendințelor în timp și între statele europene arată că această relație variază, făcând din aceasta o explicație implauzibilă⁸¹. Diferențele între sexe în ceea ce privește aportul de grăsimi alimentare (mai degrabă decât fumatul în exces la bărbați) pot fi responsabile⁸¹. Mortalitatea prin BCV nu crește la femeile la menopauză, indicând faptul că la sexul feminin riscul este mai degrabă amânat decât evitat total.

American Heart Association (AHA) a publicat o actualizare a ghidurilor privind prevenția BCV la femei⁸², care subliniază că recomandările sunt aceleași la ambele sexe, cu câteva excepții. Utilizarea scorului Framingham este recomandată, și include, la momentul actual, o categorie denumită 'sănătate cardiovasculară ideală' care cuprinde absența nivelurilor ridicate a factorilor de risc, IMC <25 kg/m², activitate fizică regulată moderată sau intensivă și o dietă sănătoasă. În *US Women's Health Initiative*, doar 4% din femei s-au încadrat în statusul ideal și alte 13% nu prezentau factori de risc, dar nu au reușit să urmeze un stil de viață sănătos⁸³. S-a identificat o diferență de 18% privind evenimentele majore cardiovasculare în favoarea stilului de viață ideal vs. grupul fără factori de risc: 2,2% și respectiv 2,6% la 10 ani.

Cele mai importante noi informații

- Femeile asimptomatice și persoanele vârstnice beneficiază de evaluarea riscului pentru a determina managementul optim al acestora.

Lacune rămase

- Investigațiile clinice care să ajute deciziile terapeutice la persoane tinere cu un nivel înalt al factorilor de risc necesită evaluări suplimentare.

3.4. Factorii de risc psihosociali

Mesaje cheie

- Statusul socioeconomic precar, lipsa suportului social, stresul profesional și familial, depresia, anxietatea, ostilitatea și tipul D de personalitate, toate acestea contribuie la riscul de a dezvolta BCV și la agravarea clinică și prognostică a BCV.
- Acești factori acționează drept bariere în calea aderenței la tratament și a eforturilor de îmbunătățire a stilului de viață, precum și a promovării stării de sănătate și bunăstare la nivel individual, de pacient și populațional. În plus, au fost identificate mecanisme psiho-biologice distincte, care sunt implicate direct în patogeneza BCV.

Recomandări privind factorii psihosociali				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Factorii de risc psihosociali ar trebui evaluați prin anamneză sau chestionar standardizat. Managementul clinic adaptat la pacient ar trebui luat în considerare pentru a îmbunătăți calitatea vieții și prognosticul privind BCV.	IIa	B	Puternic	84-86
^a Clasa de recomandări				
^b Nivelul de evidență				
^c Referințe				

3.4.1 Factori de risc

Statusul socio-economic precar

Multiple studii prospective au arătat că femeile și bărbații cu status socio-economic precar, definit ca nivel educațional scăzut, cu venituri mici, care dețin un loc de muncă cu statut scăzut sau locuiesc într-o arie rezidențială săracă, prezintă un risc crescut de mortalitate globală, precum și prin BCV. [risc relativ (RR) ~1,3-2,0]⁸⁷⁻⁹¹.

Izolarea socială și suportul social scăzut

Analize sistematice recente au confirmat că persoanele care sunt izolate sau fără legături cu alte persoane prezintă un risc crescut de deces prematur prin BCV. În mod similar lipsa suportului social conduce la scăderea supraviețuirii și la prognostic nefavorabil printre subiecții cu manifestări clinice de BCV (RR ~1,5-3,0)^{92,93}.

Stresul la locul de muncă și în familie

În conformitate cu analizele studiilor recente, există dovezi medii că stresul profesional (de exemplu cerințe psihologice înalte, lipsa suportului social și presiunea la locul de muncă) reprezintă factori de risc pentru evenimente cardiovasculare la sexul masculin [odds ratio (OR) 1,5]^{94,95}. Studiile care implică persoane de sex feminin sunt prea puține pentru a contura concluzii ferme⁹⁴. Conflictele, situațiile de criză și condițiile stresante în viața familială s-au demonstrat, de asemenea, a crește riscul pentru BCV [hazard ratio (HR) ~2,7-4,0], în special la femei (RR~2,9-4,0)^{96,97}.

Depresia

Câteva analize sistematice și meta-analize au arătat că depresia clinică și simptomele depresive prezic evenimentele cardiovasculare (RR 1,6 și 1,9)⁹⁸⁻¹⁰⁰ și înrăutățesc prognosticul acestora (OR 1,6 și 2,4)¹⁰⁰⁻¹⁰². Percepția suportului social pare să contracareze efectele adverse ale depresiei¹⁰³, în timp ce lipsa suportului social s-a dovedit a întări efectele adverse ale depresiei¹⁰⁴.

Anxietatea

Studii epidemiologice de amploare indică faptul că atacurile de panică cresc riscul apariției evenimentelor cardiovasculare (HR 1,7 și, respectiv, 4,2)^{105,106}, și anxietatea fobică, generalizată și atacurile de panică pot înrăutăți evoluția unei BCV deja instalate (OR 1,01 și, respectiv, 2,0)¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. În contradicție cu aceste constatări, o analiză recentă post-hoc a unui studiu prospectiv, de cohortă, de amploare a arătat o mortalitate generală, de toate cauzele, scăzută la pacienții anxioși cu BCV (HR

0,7). O mortalitate mare a putut fi observată doar la pacienții cu infarct miocardic, cu funcția ventriculară stângă redusă postinfarct (HR 1,3), sugerând efectele diametral opuse ale anxietății la diferite subgrupuri de pacienți cu BCV¹¹⁰. Cu toate acestea, două meta-analize recente au confirmat că anxietatea este un factor de risc independent pentru BCV (HR 1,3)¹¹¹ și pentru evenimente adverse după un infarct miocardic (OR 1,5 și, respectiv, 1,7)¹¹².

Ostilitatea și furia

Ostilitatea este o caracteristică a personalității caracterizată prin resimțirea excesivă de neîncredere, mânie și furie și tendința de a se implica în relații sociale agresive, maladaptative. O meta-analiză recentă a confirmat că furia și ostilitatea sunt asociate cu riscul crescut de evenimente cardiovasculare atât la subiecții sănătoși, cât și la persoanele cu BCV (HR 1,2)¹¹³. Incapacitatea de a-și exprima furia ar putea fi de o importanță deosebită, astfel că pacienții cu BCV care își suprimă furia prezintă un risc crescut de evenimente cardiace adverse (OR 2,9)¹¹⁴.

Tipul D de personalitate

În contrast cu simptomele anxioase și depresive izolate, care adesea apar episodic, tipul D de personalitate ('*distressed*') implică o tendință de durată de a exprima un spectru larg de emoții negative (afectivitate negativă) și a-și inhiba autoexprimarea în raport cu alte persoane (inhibiție socială). Tipul D de personalitate s-a dovedit a prezice prognosticul nefavorabil la pacienții cu BCV (OR 3,7), chiar și după corecția pentru simptome depresive, stres și furie¹¹⁵.

3.4.2 Agregarea factorilor de risc psihosociale și mecanisme bio-comportamentale

În majoritatea situațiilor, factorii de risc psihosociale se cumulează la aceiași indivizi și grupuri. De exemplu, atât femeile, cât și bărbații cu status socio-economic scăzut și/sau stres cronic sunt mai predispuși la a fi discriminați, ostili și izolați social^{116,117}.

Mecanismele care leagă factorii psihosociale de creșterea riscului pentru BCV includ stilul de viață nesănătos (mai frecvent fumatul, alegeri alimentare nesănătoase și mai puțin efort fizic), creșterea accesărilor serviciilor de îngrijiri pentru sănătate și scăderea aderenței la recomandările de schimbare a stilului de viață sau la medicația cardiacă^{88,90,116-119}. Barierele financiare pentru accesarea serviciilor de îngrijiri pentru sănătate au fost, de asemenea, demonstrate a avea efecte negative după un infarct miocardic⁹¹.

În plus, persoanele și pacienții cu depresie și/sau stres cronic prezintă alterări ale funcției autonome (incluzând reducerea variabilității ritmului cardiac), ale axului hipotalamo-hipofizar și ale altor markeri endocrini, care afectează procesele hemostatice și inflamatorii, funcția endotelială și perfuzia miocardică^{117,118,120}. Riscul crescut la pacienții cu depresie poate fi parțial datorat, de asemenea, efectelor antidepressivelor tricyclice^{121,122}.

3.4.3 Evaluarea factorilor de risc psihosociali

Evaluarea factorilor de risc psihosociali la pacienții și persoanele cu factori de risc psihosociali este crucială ca mijloc de a stratifica eforturile preventive viitoare în funcție de profilul de risc individual al pacientului. Chestionarele standardizate pentru depresie, anxietate, ostilitate, status socio-economic, suport social, stres psihosocial și tipul D de personalitate sunt disponibile în multe limbi și în multe țări^{115,123}. Alternativ, o evaluare preliminară a factorilor psihosociali poate fi realizată prin intermediul interviului clinic de către medic, conform **Tabelului 6**.

Tabelul 6. Întrebări cheie pentru evaluarea factorilor de risc psihosociali în practica clinică	
Status socio-economic scăzut	Care este nivelul dumneavoastră educațional? Sunteți muncitor?
Stres la locul de muncă și familial	Pierdeți controlul asupra îndeplinirii sarcinilor de serviciu? Considerați că munca dumneavoastră este răsplătită inadecvat? Aveți probleme grave în relația cu partenerul dumneavoastră de viață?
Izolarea socială	Locuiți singur? Vă lipsește un confident apropiat?
Depresia	Vă simțiți dărâmat, deprimat și fără speranță? V-ați pierdut interesul și plăcerea de a trăi?
Anxietatea	Vă simțiți frecvent nervos, anxios sau marginalizat? Vi se întâmplă frecvent să nu puteți să opriți sau să controlați îngrijorarea?
Ostilitatea	Vă simțiți frecvent furios pe lucruri mărunte? Vă simțiți de multe ori deranjat de obiceiurile altor oameni?
Tipul D de personalitate	În general, vă simțiți anxios, iritabil sau deprimat? Evitați să vă împărtășiți gândurile și sentimentele altor persoane?

Prezența doar a învățământului obligatoriu și/sau un răspuns de 'da' la una sau mai multe întrebări indică un risc mai mare decât cel apreciat cu diagramele SCORE sau cu categoriile prioritare. Relevanța factorilor psihosociali cu privire la calitatea vieții și implicațiile medicale ar trebui discutată cu pacientul și, în plus, trebuie luat în considerare managementul clinic adaptat pacientului (Secțiunea 4.5). Screeningul de rutină pentru depresie nu contribuie la un prognostic cardiac mai bun, în absența schimbărilor în modul actual de îngrijire cardiovasculară¹²⁴.

Cele mai importante noi informații

- Meta-analize recente au arătat că simptomele de anxietate și tipul D de personalitate cresc riscul pentru BCV și contribuie la rezultate clinice nefavorabile.

Lacune rămase

- Există dovezi limitate conform cărora screeningul de rutină pentru factorii de risc psihosociali contribuie la apariția a mai puține evenimente cardiace viitoare, precum și faptul că screeningul nu s-a tradus încă în alcătuirea de modele utile îmbunătățirii îngrijirilor stării de sănătate.

3.5 Alți biomarkeri pentru risc

Mesaje cheie

- Noii biomarkeri prezintă doar valoare suplimentară limitată atunci când se adaugă evaluării riscului cardiovascular prin utilizarea algoritmului SCORE.
- Proteina C reactivă (CRP) de înaltă sensibilitate și homocisteina ar putea fi utilizate la persoane cu risc cardiovascular moderat.

Recomandări privind biomarkerii inflamatori				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
CRP de înaltă sensibilitate poate fi măsurată ca parte a evaluării de finețe a riscului la pacienții cu un profil al riscului cardiovascular neobișnuit sau moderat.	IIb	B	Slab	125
CRP de înaltă sensibilitate nu ar trebui măsurată la subiecții asimptomatici cu profil de risc scăzut sau la pacienții cu risc înalt, pentru a estima riscul de BCV la 10 ani.	III	B	Puternic	126
Fibrinogenul poate fi măsurat ca parte a evaluării de finețe a riscului la pacienții cu un profil al riscului cardiovascular neobișnuit sau moderat.	IIb	B	Slab	127
Fibrinogenul nu ar trebui măsurat la subiecții asimptomatici cu profil de risc scăzut sau la pacienții cu risc înalt, pentru a estima riscul de BCV la 10 ani.	III	B	Puternic	127
^a Clasa de recomandări ^b Nivelul de evidență ^c Referințe				

Recomandări pentru biomarkerii trombotici				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Homocisteina poate fi măsurată ca parte a evaluării de finețe a riscului la pacienții cu un profil al riscului cardiovascular neobișnuit sau moderat.	IIb	B	Slab	128
Homocisteina nu ar trebui măsurată pentru a monitoriza prevenția riscului cardiovascular.	III	B	Puternic	128
LpPLA2 poate fi măsurată ca parte a evaluării de finețe a riscului la pacienții cu risc înalt de recurență a evenimentelor aterotrombotice acute.	IIb	B	Slab	129
LpPLA2 = fosfolipaza asociată lipoproteinei ^a Clasa de recomandări ^b Nivelul de evidență ^c Referințe				

Deși numărul de potențiali noi factori de risc se extinde tot mai mult, în fiecare an, acest număr se reduce la un nivel apropiat de unitate o dată ce un posibil candidat a trecut de clasificarea dovezilor clinice. Biomarkeri emergenți au fost selectați din datele publicate, în condițiile în care au fost testați ca alternative sau având valoare superioară factorilor de risc clasici, pentru abilitatea de a prezice sau modifica morbiditatea sau mortalitatea cardiovasculară la 10 ani. Doar biomarkerii circulanți evaluați prin metode standardizate sau validate (și identificați ca factori de risc a căror valoare poate fi utilizată în practica clinică) au fost considerați în aceste ghiduri, în contextul cost-eficienței pentru evaluarea riscului individual în populația generală.

După îndepărtarea noilor biomarkeri cu relevanță pentru metabolismul glucidic, lipidic sau biomarkeri specifici unui anumit organ, care sunt incluși într-o secțiune specifică (a se vedea Secțiunea 4), au fost identificate două grupuri de biomarkeri sistemici relevanți pentru evaluarea riscului pentru BCV:

- Inflamatori: hsCRP, fibrinogenul.
- Protrombotici, cu risc trombogen: homocisteina, fosfolipaza asociată lipoproteinei (LpPLA2).

3.5.1 Factori de risc inflamatori: proteina C reactivă înalt sensibilă, fibrinogenul

Proteina C reactivă înalt sensibilă a demonstrat consistență în studii prospective ample ca factor de risc integrând mulți factori de risc metabolici și inflamatori de grad scăzut cu rol în dezvoltarea plăcii de aterom instabile, cu o magnitudine a efectelor echivalentă cu a factorilor de risc clasici majori. Acest marker a dovedit un nivel moderat al riscului în evaluarea clinică a factorilor de risc cardiovasculari majori^{125,126}. Cu toate acestea, există câteva puncte slabe privind includerea acestui nou biomarker pentru evaluarea riscului:

- Multitudinea de factori de confuzie: dependență de alți factori de risc majori clasici
- Lipsa de precizie: fereastră diagnostică îngustă pentru valorile hsCRP și riscul de BCV.
- Lipsa de specificitate: valoare similară privind riscul pentru alte cauze de mortalitate și morbiditate non-cardiovasculară (de exemplu alte boli inflamatorii cu grad redus de inflamație).
- Lipsa relației doză-efect sau a relației de cauzalitate între modificările nivelului hsCRP și riscul de BCV.
- Lipsa strategiilor terapeutice specifice sau a agenților terapeutici care să țintească proteina C reactivă circulantă și care să determine scăderea incidenței BCV.

- Preț mare al testării comparativ cu dozarea factorilor de risc biologici clasici (de exemplu glicemia sau lipidele serice).
- Situații similare sunt și pentru fibrinogen¹²⁷.

3.5.2 Factori de risc trombotici

Homocisteina

S-a demonstrat că homocisteina este un factor de risc independent pentru BCV. Intensitatea efectului asupra riscului este modestă, și consecvența adesea lipsește, în principal din motive nutriționale, metabolice (de exemplu, bolile renale), și ale stilului de viață¹²⁸. În plus, studiile intervenționale care au folosit vitamina B pentru a reduce nivelul plasmatic al homocisteinei s-au dovedit ineficiente în reducerea riscului de BCV¹²⁸. Homocisteina rămâne un marker de „linia a doua” pentru estimarea riscului BCV și datorită costului de determinare.

Fosfolipaza A2 asociată lipoproteinei

Recent s-a stabilit că LpPLA2 reprezintă un marker important ca factor de risc independent pentru instabilitatea plăcii și evenimente aterotrombotice. Intensitatea efectului asupra riscului rămâne modestă la nivelul populației generale. LpPLA2 rămâne marker de „a doua linie” pentru estimarea riscului BCV și datorită costurilor de determinare¹²⁹.

Cele mai importante noi informații

În general, utilizarea acestor biomarkeri poate aduce un beneficiu suplimentar în anumite situații, pentru a evalua mult mai precis riscul de BCV în subgrupuri specifice de pacienți, cu risc moderat, neobișnuit sau nedefinit (de exemplu, pacienți asimptomatici fără mulți factori de risc majori clasici, dar care sunt cunoscuți cu o afectare rară metabolică, inflamatorie, endocrină, sau cu statut social asociat cu ateroscleroza sau semne de progresie aterosclerotică).

Lacune rămase

Pentru utilizarea, atât a biomarkerilor bine cunoscuți, cât și pentru biomarkerii viitori, există nevoia de a redefini subgrupuri specifice (cu risc intermediar, nedefinit, sau neobișnuit de BCV) care ar beneficia cel mai mult de utilizarea acestor biomarkeri, în special în prevenția primară.

3.6 Metode imagistice în prevenția bolilor cardiovasculare

Mesaje cheie

- Metodele imagistice pot fi relevante în evaluarea riscului de BCV la persoanele cu risc moderat.

Consecințele aterosclerozei coronariene pot fi evaluate obiectiv neinvaziv, folosind o varietate de tehnici, cum ar fi testarea ECG la efort pe bicicletă sau covorul, ecocardiografia de stres, sau scintigrafia miocardică. Din păcate, moartea subită de cauză cardiacă este pentru multe persoane prima manifestare a BCV. Identificarea pacienților asimptomatici, dar bolnavi, este crucială pentru un program de prevenție adecvat.

La fiecare nivel de expunere la factori de risc, există o variație substanțială în ceea ce privește nivelul afectării aterosclerotice. Această variație a bolii este probabil datorată susceptibilității genetice, combinației între factori de risc diferiți, precum și interacțiunii dintre genetică și factorii de mediu. Astfel diagnosticarea bolii subclinice poate fi utilă în îmbunătățirea predicției riscului de BCV. Testele non-invazive, cum ar fi ecografia carotidiană, tomografia computerizată cu fascicul de electroni, tomografia computerizată multislice, indicele gleznă – braț și tehnicile de rezonanță magnetică, oferă o modalitate de măsurare și monitorizare directă sau indirectă a aterosclerozei la persoanele asimptomatice, dar trebuie să se ia în considerare raportul cost-eficiență.

3.6.1 Depistarea precoce prin rezonanță magnetică a bolilor cardiovasculare la pacienții asimptomatici

Rezonanța magnetică a fost analizată ca mijloc de evaluare a stenozei arterelor coronare. Valoarea acestei tehnici este încă discutabilă^{141,142}. În prezent, sensibilitatea și specificitatea acestei tehnici nu sunt suficiente de mari pentru a putea fi folosită în efectuarea screening-ului pentru stenozele coronariene la persoanele asimptomatice.

Recent, detectarea prin RMN a remodelării pozitive a peretelui coronarian la pacienții asimptomatici cu ateroscleroză subclinică, a deschis un nou domeniu de cercetare în prevenția BCV¹⁴³. *In vitro*, RMN-ul poate

diferenția componentele plăcii de la nivel carotidian, aortic și coronarian, obținute la autopsie¹⁴⁴. Îmbunătățirea rapidă a acestei tehnici a condus la utilizarea imagisticii 3D, care permite *in vivo* distincția dintre pereții vasculari normali și cei modificați¹⁴⁵. În prezent, RMN-ul reprezintă o tehnică de cercetare promițătoare, dar utilizarea sa de rutină rămâne limitată, nefiind încă adecvată pentru identificarea pacienților cu risc crescut de BCV¹⁴⁶.

3.6.2 Scorul de calciu coronarian

Calcifierile coronariene indică ateroscleroză coronariană¹⁴⁷. Pe de altă parte, arterele coronare aterosclerotice nu prezintă obligatoriu calcificări. Extinderea calcificărilor se corelează cu gradul de afectare aterosclerotică coronariană¹⁴⁷. Calcifierea coronariană nu este un indicator nici de stabilitate și nici de instabilitate a plăcii aterosclerotice¹⁴⁸. La pacienții cu SCA, gradul de calcifiere coronariană este mult mai pronunțat decât în grupurile de control fără boală coronariană¹⁴⁹. Mai mult decât atât, la pacienții cu SCA¹⁵⁰, s-a observat prezența componentelor inflamației, subliniindu-se astfel conceptul de evaluare a afectării totale aterosclerotice coronariene prin cuantificarea scorului de calciu coronarian¹⁵¹.

Majoritatea datelor privind evaluarea prezenței și amploarea calcificărilor coronariene sunt legate de utilizarea scorului Agatston¹⁵².

Recent s-a sugerat că acest scor ar trebui înlocuit cu variabile volumetrice, cum ar fi: volumul total de calciu (mm³), masa de calciu (mg), sau densitatea de calciu (mg/mm³). Din punct de vedere clinic, nu se știe încă dacă aceste noi variabile sunt superioare scorului Agatston¹⁵³. Valoarea scorului poate fi îmbunătățită și mai mult dacă s-ar lua în considerare distribuția în funcție de vârstă și sex¹⁵³.

Prezența calcificărilor coronariene nu corespunde neapărat cu existența unor stenoze coronariene sem-

Recomandări privind metodele imagistice

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Măsurarea indicelui intimă-medie carotidiană și/sau screeningul pentru plăci de aterom prin ecografie carotidiană ar trebui luate în considerare pentru cuantificarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat.	Ila	B	Puternic	130-132
Măsurarea indicelui gleznă-braț ar trebui luată în considerare pentru cuantificarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat.	Ila	B	Puternic	133-135
Tomografia computerizată pentru calcularea scorului de calciu coronarian ar trebui luată în considerare pentru cuantificarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat.	Ila	B	Slab	136-138
Electrocardiografia de efort poate fi luată în considerare pentru cuantificarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat (incluzând adulții sedentari, în vederea inițierii unui program de exerciții fizice intense) în special când atenția este îndreptată asupra unor markeri non-electrocardiografici cum ar fi capacitatea de efort.	Ilb	B	Puternic	46, 139, 140

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

nificative, deoarece specificitatea sa în ceea ce privește prezența unei stenoze $\geq 50\%$ este de numai 50%. Erorile în ceea ce privește scorul de calciu coronarian și extrapolarea acestuia ca semnificând boală arterială coronariană, sunt datorate utilizării greșite a definiției: în timp ce prezența calcificărilor coronariene indică o afectare coronariană (ateroscleroza coronariană), aceasta nu reflectă neapărat boala coronariană ischemică definită ca îngustarea coronariană $\geq 50\%$.

Pe de altă parte, scorul de calciu coronarian are o valoare predictivă negativă foarte înaltă: scorul Agatston de 0 are o valoare predictivă negativă de aproape 100% pentru excluderea unei îngustări coronariene semnificative¹⁵⁴. Cu toate acestea, studiile recente au pus la îndoială valoarea predictivă negativă a scorului de calciu, fiind posibilă prezența unei stenoze semnificative în lipsa calcificărilor coronariene. Aceasta este mai frecvent întâlnită în angina pectorală instabilă sau infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI), decât în angina pectorală stabilă, și apare mai frecvent la pacienții tineri¹⁵⁵. Multe studii prospective au demonstrat relevanța prognostică a cantității de calciu coronar¹⁵⁶.

Scorul Agatston este un marker independent de risc în ceea ce privește boala coronariană¹⁵⁷ și impactul prognostic¹⁵⁸. Studiul Rotterdam asupra calcificărilor coronariene a arătat o creștere de 12 ori a riscului de infarct miocardic-independent de factorii clasici de risc-chiar și la persoanele în vârstă¹⁵⁹.

Deși scorul de calciu este larg utilizat în prezent, este cel mai bine aplicabil la pacienții cu risc moderat¹³⁷. Expunerea la radiații cu tehnicile alese în mod corespunzător este de aproximativ 1 mSv. Studii recente au arătat, de asemenea, că angio-CT coronarian multislice cu nivel de radiație scăzut, este foarte eficient în re-stratificarea post-test a pacienților, în grupuri de risc scăzut sau înalt¹⁶⁰.

3.6.3 Ecografia carotidiană

Studiile populaționale au demonstrat o corelație între severitatea aterosclerozei într-un teritoriu arterial și implicarea altor artere¹³⁰. Prin urmare, depistarea precoce a bolii arteriale la persoanele aparent sănătoase s-a concentrat asupra teritoriului arterial periferic și al arterelor carotide. Evaluarea riscului folosind ecografia carotidiană se face prin măsurarea IMT (indicelui intima-medie) și prin detectarea plăcilor și caracteristicilor lor.

IMT nu este doar o metodă de cuantificare a aterosclerozei precoce, fiind aplicabilă și pentru evaluarea hipertrofiei/hiperplaziei musculaturii netede, care poa-

te fi corelată cu factori genetici, hipertensiunea arterială și scleroza la vârstnici¹³². Deși există o creștere graduală a riscului cardiovascular cu creșterea IMT, o valoare mai mare de 0,9 mm este considerată anormală. Persoanele fără boală cardiovasculară cunoscută cu un IMT crescut, au un risc mare de evenimente cardiace și accident vascular cerebral. Deși riscul relativ de evenimente este ușor mai scăzut după corecția statistică pentru prezența factorilor de risc tradiționali, riscul rămâne ridicat la un IMT mai mare¹³⁰.

Când IMT este folosit pentru a prezice incidența unui accident vascular cerebral, riscul este gradual, dar non-linear, cu un risc în creștere mai rapid la un IMT mai mic decât la un IMT mai mare¹³⁰. Riscul de evenimente cardiace la 4-7 ani la pacienții fără boală cardiovasculară la momentul inițial este, de asemenea, legat non-linear de IMT¹³¹.

Placa aterosclerotică este definită ca o structură focală de pe interiorul peretelui vascular cu o grosime de cel puțin 0,5 mm (sau peste 50% din IMT-ul de la acest nivel), sau orice grosime a IMT $\geq 1,5$ mm. Plăcile pot fi caracterizate prin număr, dimensiune, neregularități, și echodensitate (hipoeogene vs calcificate). Plăcile sunt corelate, atât cu boala coronariană obstructivă, cât și cu riscul de evenimente cerebrovasculare. Plăcile hipoeogene implică un risc crescut de evenimente cerebrovasculare, comparativ cu cele calcificate.

Caracteristicile plăcii evaluate prin ecografia carotidiană s-au dovedit a fi parametrii de predictivitate a evenimentelor cerebrale ischemice ulterioare¹³¹. Pacienții cu plăci stenotice hipoeogene au avut un risc mai mare de evenimente cerebrovasculare, comparativ cu subiecții cu alte tipuri de plăci. Ecografia carotidiană rezează o tehnică non-invazivă de evaluare a aterosclerozei subclinice. IMT-ul carotidian este un factor predictiv independent pentru evenimente cerebrale și coronariene, mai ales în cazul sexului feminin. Prin urmare, ecografia carotidiană, pe lângă factorii de risc uzuali, poate aduce informații suplimentare, care pot ajuta în luarea deciziei asupra necesității instituirii tratamentului medical pentru prevenția primară.

A fost demonstrat ca rigiditatea arterială aduce date suplimentare pentru stratificarea pacienților. Creșterea rigidității arteriale este de obicei legată de leziunile peretelui arterial, așa cum apare la pacienții hipertensivi^{161,162}.

3.6.4 Indicele gleznă-braț

Indicele gleznă-braț (IGB) este un test reproductibil și ușor de realizat pentru detectarea bolii aterosclerotice asimptomatice. Un IGB $< 0,9$ indică stenoză de cel

puțin 50% între aortă și arterele distale ale membrului inferior. Datorită unei sensibilități (79%) și specificității acceptabile, un IGB <0,90 este considerat marker fidel al bolii arteriale periferice¹³³. O valoare a IGB, indicând afectare arterială periferică semnificativă, aduce un plus de valoare anamnezei, pentru că 50-89% dintre pacienții cu un IGB <0,9 nu au claudicație tipică¹³⁴. Un IGB <0,9 poate fi identificat la 12-27% dintre pacienții asimptomatici cu vârsta peste 55 ani. Chiar și în cadrul populației vârstnice (71-93 de ani), un IGB scăzut identifică suplimentar un subgrup cu risc mai crescut de boală coronariană. IGB poate prezice, de asemenea, dezvoltarea ulterioară a anginei, a infarctului miocardic, a insuficienței cardiace congestive, a CAGB, a accidentului vascular cerebral sau necesitatea chirurgiei carotidiene¹³⁵. Valoarea IGB este invers proporțională cu riscul cardiovascular¹⁶³.

3.6.5 Oftalmoscopia

S-a demonstrat că extinderea aterosclerozei arterelor retiniene se corelează cu extinderea aterosclerozei coronariene și cu nivelele serice ale colesterolului, trigliceridelor și apoproteinei B¹⁶⁴. Totuși, locul ei în evaluarea riscului bolilor vasculare, rămâne neprecizat.

Cele mai importante noi informații

- Screeningul ecografic vascular este rezonabil pentru evaluarea riscului la indivizii asimptomatici cu risc moderat;
- Evaluarea calcificărilor arterelor coronare ar putea fi rezonabilă pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulții asimptomatici cu risc moderat.

Lacune rămase

- Rolul computer tomografiei pentru screeningul pacienților asimptomatici necesită investigații suplimentare;
- Nu există încă studii prospective care să demonstreze valoarea CT-ului coronarian (nivel A de evidență);
- Imagistica prin rezonanță magnetică pentru detectarea plăcilor vasculare ar putea fi de interes în evaluarea riscului cardiovascular la pacienții asimptomatici, dar studiile nu sunt încă convingătoare.

3.7 Alte boli cu risc crescut pentru afecțiunile cardiovasculare

Ateroscleroza este o boală inflamatorie în care mecanismele imune interacționează cu factorii de risc

metabolici pentru a iniția, propaga și activa leziunile la nivelul arborelui arterial¹⁷⁰. Mai multe afecțiuni în care procesele inflamatorii infecțioase sau neinfecțioase domină tabloul clinic, sunt asociate cu o rată crescută de evenimente cardiovasculare. Conceptul optim de prevenție în cadrul acestor patologii nu este stabilit și nu există studii randomizate pentru a evalua prognosticul. Managementul tuturor factorilor de risc pare totuși indicat, chiar și în absența studiilor randomizate.

3.7.1 Gripa

Epidemiile de gripă sunt asociate cu o rată crescută de evenimente cardiovasculare. Vaccinarea antigripală, ca o măsură de prevenție în populația generală, s-a asociat cu o reducere foarte bună cost-eficiență a evenimentelor clinice¹⁷¹. Vaccinare antigripală anuală este recomandată pacienților cu boală cardiovasculară diagnosticată¹⁷².

3.7.2 Boala renală cronică

Hipertensiunea, dislipidemia și diabetul zaharat, sunt frecvent întâlnite la pacienții cu boală renală cronică. Aceștia sunt factori de risc majori pentru dezvoltarea și progresia disfuncției endoteliale și a aterosclerozei și contribuie la progresia insuficienței renale – totuși, acești pacienți tind să fie tratați mai puțin agresiv, decât cei cu funcție renală normală¹⁶⁵. În boala renală cronică, mediatorii inflamației și promotorii calcificării, au nivele crescute, iar inhibitorii calcificării au nivele reduse, ceea ce favorizează calcificările vasculare și afectarea vasculară¹³⁶. Microalbuminuria crește riscul cardiovascular de două până la patru ori. O RFG scăzută este un indicator pentru boală cardio-vasculară și mortalitate de orice cauză. Într-un studiu mare de cohortă, anemia, scăderea RFG și microalbuminuria, au fost asociate independent cu boala cardiovasculară și, atunci când toate erau prezente, boala cardiovasculară a fost frecventă, iar supraviețuirea a fost redusă¹⁷³.

Recomandările privind alte boli cu risc crescut pentru afecțiunile cardiovasculare

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
La pacienții cu boală renală cronică, factorii de risc trebuie controlați la fel ca la indivizii cu risc foarte înalt	I	C	Puternic	165, 166
Toate persoanele cu apnee obstructivă de somn ar trebui evaluate medical, inclusiv prin stratificarea și managementul riscului	IIa	A	Puternic	167, 168
Toți bărbații cu disfuncție erectilă ar trebui să fie evaluați medical, inclusiv prin stratificarea și managementul riscului.	IIa	B	Puternic	169

^a Clasă de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Bibliografie

Există o asociere cantitativă între scăderea RFG și riscul cardiovascular: pacienții cu funcție renală moderat scăzută (stadiul 3, RFG 30-59 ml/min/1,73 m²), au un risc mai crescut de 2 până la 4 ori, în comparație cu persoanele fără boală renală cronică. Riscul crește de 4 până la 10 ori în stadiul 4 (RFG 15-29 ml/min/1,73 m²) și de 10 până la 50 de ori în stadiul 5 de insuficiență renală (stadiul final) (RFG <15 ml/min/1,73 m² sau stadiul de dializă)¹³⁶. Controlul dislipidemiei pare util la un număr mare de pacienți cu boală renală cronică avansată, fără istoric de infarct miocardic sau revascularizare coronariană: o reducere a fracțiunii lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) de 0,85 mmol/l (33 mg/dl) cu 20 mg simvastatina și 10mg ezetimib zilnic, a redus incidența evenimentelor majore: infarct miocardic non-fatal, moarte de cauză coronariană, AVC non-hemoragic sau orice procedură de revascularizare arterială¹⁷⁴.

3.7.3 Sindromul de apnee în somn

Sindromul de apnee în somn (SAS) este caracterizat prin obstrucția recurentă, parțială sau completă, a căilor aeriene superioare, în timpul somnului. Estimativ, afectează 9% dintre adulții de sex feminin și 24% dintre adulții de sex masculin¹⁷⁵.

„Stimulările” repetate ale activității simpatice, creșterea presiunii sanguine și stresul oxidativ, produse de durere și episoadele de hipoxie asociate cu un nivel crescut al mediatorilor inflamației, sunt considerați a fi promotori ai disfuncției endoteliale și ai aterosclerozei¹⁷⁶. SAS a fost asociat cu o creștere cu 70% a riscului relativ de mortalitate și morbiditate cardiovasculară¹⁷⁷. Riscul se corelează la bărbații între 40 și 70 de ani cu indexul apnee-hipopnee¹⁶⁷. Screeningul și tratamentul SAS la pacienții cu boală arterială coronariană¹⁷⁸ și hipertensiune arterială poate duce la scăderea evenimentelor cardiace și a morții cardiace¹⁶⁸.

3.7.4 Disfuncția erectilă

Disfuncția erectilă (DE), definită ca și inabilitatea constantă a unui bărbat de a atinge și menține erecția satisfacătoare pentru actul sexual, afectează într-o anumită măsură 52% dintre adulții de sex masculin cu vârste cuprinse între 40 și 70 de ani. Se poate datora unor factori psihologici, neurologici, hormonali, arteriali sau a insuficienței cavernoase, sau unei combinații a acestora¹⁷⁹⁻¹⁸¹. DE are o prevalență mare la indivizii cu mulți factori de risc cardiovasculari și la cei cu boli cardiovasculare. DE este un marker pentru boala cardiovasculară și un predictor al evenimentelor viitoare în rândul bărbaților de vârstă mijlocie și avansată, dar nu mai mare decât cel oferit de scorul de risc Framingham¹⁸²⁻¹⁸⁴. Modificarea stilului de viață și farmacote-

rapia factorilor de risc sunt eficiente în îmbunătățirea funcției sexuale a bărbaților cu DE¹⁶⁹.

3.7.5 Bolile autoimune

3.7.5.1 Psoriazisul

Psoriazisul se pare că este un factor de risc independent pentru infarctul miocardic. Fiziopatologia psoriazisului este caracterizată de creșterea activității antigenilor, a activării celulelor T și a citokinelor T helper tip 1, rezultând plăci roșii groase, solzoase, iar la unii pacienți, artrită. Psoriazisul este, de asemenea, asociat cu markeri inflamatori sistemici, precum niveluri serice crescute de PCR. Riscul de infarct miocardic asociat psoriazisului, este cel mai mare la pacienții tineri cu forme severe, se atenuează cu vârsta și rămâne crescut chiar și după controlul factorilor de risc cardiovasculari clasici. Pacienții cu psoriazis clasificat ca și sever, au avut un risc mai mare de infarct miocardic decât pacienții cu forme ușoare, fapt concordant cu ipoteza conform căreia activitatea imunologică crescută în psoriazis este relaționată cu un risc crescut de infarct miocardic și moarte cardiovasculară^{185,186}.

3.7.5.2 Artrita reumatoidă

Pacienții cu artrită reumatoidă au risc dublu față de populația generală, de a suferi un infarct miocardic. De asemenea, aceștia au o rată mai crescută de mortalitate după infarctul miocardic, fapt care ar putea explica parțial speranța de viață redusă a acestora (5-10 ani mai puțin decât pacienții fără această afecțiune). Riscul cardiovascular este crescut din stadiile incipiente ale bolii, iar acest risc crescut, dincolo de factorii de risc clasici, este posibil legat de inflamația sistemică și de statusul protrombotic.

Modificarea factorilor de risc clasici prin modificarea stilului de viață, inclusiv modificările dietetice, oprirea fumatului, exercițiul fizic zilnic și tratamentul medicamentos corespunzător, pot avea importanță deosebită în reducerea riscului la pacienții cu artrită reumatoidă sau psoriazis.

Studiile observaționale nerandomizate, constată reducerea ratei evenimentelor vasculare și a morții cardiovasculare la pacienții cu artrită reumatoidă și psoriazis, care au fost tratați săptămânal cu Metotrexat cu doze între 10 și 20 mg^{187,188}.

3.7.5.3 Lupusul eritematos

Lupusul eritematos sistemic este asociat cu disfuncție endotelială și cu un risc crescut de boală coronariană, care nu este explicat de factorii de risc clasici pentru cardiopatia ischemică.

Inflamația sistemică cronică, la pacienții cu lupus eritematos sistemic, are drept rezultat disfuncția microvasculară, cu anomalii în ceea ce privește fluxul absolut al vascularizației miocardice și al rezervei coronariene de sânge. Disfuncția microvasculară coronariană este un marker precoce al aterosclerozei coronariene accelerate și poate contribui la creșterea mortalității și morbidității cardiovasculare la acești pacienți¹⁸⁹.

3.7.6 Parodontoza

Parodontoza este asociată cu disfuncție endotelială, ateroscleroză și cu un risc crescut de infarct miocardic și AVC. Factori intricati, totuși, precum nivelul socio-economic scăzut și fumatul, joacă probabil un rol important. Parodontoza poate fi considerată un indicator de risc pentru statusul alterat de sănătate cardiovasculară, și astfel, este necesar tratamentul ei, precum și managementul celorlalți factori de risc cardiovasculari¹⁹⁰.

3.7.7 Boala vasculară după radioterapie

Incidența cardiopatiei ischemice și a AVC-ului se menține crescută mulți ani după radioterapie pentru limfoame sau cancere mamare, sau pentru cancere la nivelul capului sau gâtului^{191,192}.

Din studii descriptive, leziunile prezintă modificări tipice de ateroscleroză, inclusiv acumulare de lipide, inflamație și tromboză¹⁹³. După radioterapie, pacienții ar trebui să-și optimizeze profilul factorilor de risc. Astfel, ar putea fi indicată utilizarea de statine.

3.7.8 Boala vasculară post transplant

Vasculopatia alogrefei cardiace este principala cauză de morbiditate și mortalitate tardivă la pacienții cu transplant de cord. Deși este un proces complex multifactorial, datorat mecanismelor patogenice imune și non-imune, management-ul vasculopatiei alogrefei cardiace s-a axat pe modificările factorilor de risc clasici și optimizarea imunosupresiei. Factorii de risc non-imuni importanți includ dislipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II și hiperhomocisteinemia. Administrarea statinelor îmbunătățește funcția endotelială, încetinește progresia vasculopatiei de alogrefă cardiacă și îmbunătățește supraviețuirea¹⁹⁴.

Cele mai importante noi informații

- Tratamentul parodontozei îmbunătățește disfuncția endotelială, unul dintre cele mai precoce semne de ateroscleroză.

Lacune rămase

- Lipsesc studiile randomizate, cu excepția pacienților cu boală vasculară după transplant.

4. CUM POATE FI FOLOSITĂ PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE?

4.1. Principii pentru schimbarea comportamentului Mesajul cheie

- Metodele cognitiv-comportamentale sunt eficiente în sprijinirea populației pentru adoptarea unui stil de viață sănătos.

Recomandări pentru modificarea stilului de viață				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Sunt recomandate strategiile cognitiv-comportamentale cu dovezi stabilite (ex: interviu motivațional) pentru a facilita schimbarea stilului de viață	I	A	Puternic	195, 196
Cadrele medicale specializate (ex: asistente medicale, dieteticieni, psihologi, etc.) ar trebui implicate oricând este necesar și posibil	II a	A	Puternic	185, 197, 198
La indivizii cu risc cardiovascular foarte înalt sunt recomandate intervențiile multidisciplinare, integrând educația în sensul unui stil de viață sănătos și resurse medicale, efortul fizic, managementul stresului și consilierea în privința factorilor de risc psihosociali.	I	A	Puternic	195, 197, 199, 200
^a Clasa de recomandare ^b Nivel de evidență ^c Bibliografie				

4.1.1. Introducere: de ce este dificilă modificarea stilului de viață?

„Stilul de viață” este de obicei bazat pe modele comportamentale de lungă durată. Aceste modele sunt implementate din timpul copilăriei și adolescenței rezultate din interacțiunea dintre factorii de mediu și cei genetici, și sunt menținute și chiar promovate de mediul social al individului ca și adult. Prin urmare, pot fi observate diferențe semnificative în ceea ce privește comportamentul sănătos dintre indivizi, dar și dintre grupurile sociale. În plus, acești factori împiedică capacitatea de a adopta un stil de viață sănătos, ca și sfaturile confuze sau complexe ale personalului medical. Creșterea gradului de conștientizare a acestor factori facilitează empatia și consilierea (sfaturi simple și explicite), favorizând astfel modificările comportamentale.

4.1.2. Comunicarea eficientă și strategiile cognitiv-comportamentale ca și mijloace de schimbare a stilului de viață

O interacțiune pozitivă și prietenoasă este un instrument puternic în creșterea capacității unui individ de a face față bolii și de a respecta recomandările privind modificările stilului de viață și utilizarea medicației. Sprijinul social oferit de cadrele medicale este important pentru a ajuta indivizii să mențină obiceiurile sănătoase și pentru a urma sfaturile medicale. Este foarte importantă analizarea experiențelor individuale ale fiecărui pacient, gândurile și grijile, cunoștințele

anterioare și circumstanțele vieții de zi cu zi. Consilierea individuală constituie baza în câștigarea motivației pacientului și angajamentul acestuia. Deciziile luate trebuie împărtășite de către cadrul medical și pacient (incluzând și partenerul de viață și familia individului) în cea mai mare măsură posibilă, asigurându-se astfel implicarea activă, atât a individului, cât și a familiei în modificarea stilului de viață și în aderența la tratament. Utilizarea următoarelor principii de comunicare, va facilita tratamentul și prevenția bolilor cardiovasculare (Tabelul 7).

Tabelul 7. Principiile comunicării eficiente pentru a facilita modificarea stilului de viață
• Petrecerea unui timp suficient cu pacientul pentru a crea o relație terapeutică - chiar și câteva minute în plus pot face diferența.
• Cunoașterea părerii personale a individului referitor la boală și la factorii de risc.
• Încurajați exprimarea neliniștilor și anxietăților, griilor și evaluați motivația pentru schimbarea stilului de viață și șansele de succes.
• Vorbiți cu individul pe înțelesul său și sprijiniți-l la fiecare îmbunătățire a stilului de viață.
• Puneți întrebări pentru a verifica dacă individul a înțeles sfaturile date și are sprijinul de care are nevoie pentru a le urma.
• Acceptarea faptului că schimbarea obiceiurilor vechi poate fi dificilă și că schimbările graduale susținute sunt mai frecvent permanente decât schimbările rapide.
• Acceptați că indivizii pot avea nevoie de sprijin pentru o perioadă mai lungă de timp și că pot fi necesare eforturi repetate pentru a încuraja și menține un stil de viață sănătos la mulți indivizi.
• Asigurați-vă că toate cadrele medicale implicate furnizează informații consecvente.

Tabelul 8. "Zece pași strategici" pentru o mai bună consiliere în schimbarea stilului de viață²⁰³
1. Dezvoltați o alianță terapeutică.
2. Consiliați toate persoanele la risc, cu sau fără boală cardiovasculară manifestă.
3. Sprijiniți persoanele să înțeleagă relația dintre stilul de viață și sănătate.
4. Ajutați persoanele să observe barierele în schimbarea stilului de viață.
5. Câștigați implicarea persoanelor în schimbarea stilului de viață.
6. Implicați persoanele în identificarea și selectarea factorilor de risc care trebuie schimbați.
7. Utilizați o combinație de strategii, inclusiv consolidarea capacității proprii de schimbare.
8. Elaborați un plan de schimbare a stilului de viață.
9. Implicați și alt personal medical ori de câte ori este posibil.
10. Urmăriți progresele prin controale periodice.

În plus, personalul medical poate construi strategii cognitiv-comportamentale pentru a aprecia ideile, atitudinea și convingerile persoanei privind capacitatea de schimbare a comportamentului, cât și contextul în care încercările de schimbare vor fi făcute. Intervențiile comportamentale cum ar fi "interviul motivațional"²⁰¹ cresc motivarea și eficiența proprie¹⁹⁶. Tentativele anterioare negative, eșuate, de schimbare a stilului de viață, duc frecvent la o eficacitate mai redusă a schimbărilor ulterioare, conducând frecvent la un nou eșec. Un pas important în transformarea experiențelor negative în pozitive, este acela de a ajuta individul să își fixeze obiective realiste, iar fixarea obiectivelor combinată cu automonitorizarea comportamentului ales, sunt prin-

cipalele metode de obținere a unui rezultat pozitiv²⁰². Acestea vor crește eficiența proprie în menținerea comportamentului ales, ulterior putând fi fixate noi obiective. Progresul în pași mici este unul din elementele esențiale ale schimbării stilului de viață pe termen lung²⁰². Modul în care oferim informațiile necesare trebuie să fie în concordanță cu ideile și sentimentele pacientului. Cum aceasta este o aptitudine clinică particulară, o pregătire în domeniul comunicării este importantă pentru personalul medical calificat.

Cei "Zece pași strategici" și-au dovedit eficiența în îmbunătățirea consilierii în ceea ce privește schimbarea stilului de viață (Tabelul 8)²⁰³.

4.1.3 Intervențiile comportamentale multimodale

Combinând cunoștințele și experiența clinicienilor (cum ar fi medici, asistente, psihologi, nutriționiști, experți în recuperare medicală și medicină sportivă) în intervenții comportamentale multimodale, putem optimiza eforturile de prevenție^{35,202,204,205}.

Intervențiile comportamentale multimodale sunt recomandate, în special, pentru persoanele cu risc foarte înalt și pentru cei cu boală cardiovasculară clinic manifestă. Aceste intervenții includ promovarea unui stil de viață sănătos, constând din modificări ale nutriției, antrenament fizic, tehnici de relaxare, controlul greutății, programe de renunțare la fumat pentru fumătorii tenace²⁰⁴. Acestea îmbunătățesc capacitatea de a face față bolii, aderența la tratament, eforturile de schimbare comportamentală și prognosticul cardiac^{195,197,198}. Factorii de risc psihosociali (stresul, izolarea socială și emoțiile negative), care pot acționa ca și piedici în schimbarea comportamentală ar trebui abordați în sesiuni adaptate, individuale sau în cadrul ședințelor de consiliere de grup^{195,204}.

Există dovezi că intervențiile mai ample/de mai lungă durată pot duce la rezultate mai bune pe termen lung în ceea ce privește schimbările comportamentului și rezultatele somatice^{195,202}. Persoanele cu statut socio-economic scăzut, de vârstă înaintată sau sex feminin ar putea avea nevoie de programe adaptate cu scopul de a răspunde nevoilor lor specifice în ceea ce privește formarea și suportul emoțional^{202,206}.

Informații noi importante

- Strategiile cognitiv-comportamentale s-au dovedit a fi componente esențiale ale intervențiilor care vizează schimbarea stilului de viață.

Limite

- În ceea ce privește stabilirea celor mai eficiente intervenții în grupuri specifice (de exemplu, tâ-

năr - vârstnic, sex masculin – feminin, statut socio-economic scăzut-ridicat) dovezile sunt limitate.

4.2 Fumatul

Mesaje-cheie

- Schimbarea statutului de fumător este o piatră de temelie în îmbunătățirea stării de sănătate cardiovasculară.
- Măsurile de sănătate publică care includ interzicerea fumatului sunt cruciale pentru perceperea publică a fumatului ca un pericol important pentru sănătate.

Recomandări în ceea ce privește fumatul				
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Toate tipurile de fumat sunt un puternic și independent factor de risc pentru BCV și trebuie să fie evitate.	I	B	Puternic	207, 208
Expunerea la fumatul pasiv crește riscul de BCV și trebuie să fie evitată.	I	B	Puternic	209, 210
Tinerii trebuie să fie încurajați să nu se apuce de fumat.	I	C	Puternic	211
Tuturor fumătorilor ar trebui să li se acorde sfaturi de renunțare la fumat și să li se ofere asistență.	I	A	Puternic	212, 213
BCV=boală cardiovasculară ^a Clasă de recomandare ^b Nivel de evidență ^c Referințe				

4.2.1 Introducere

Fumatul este o cauză stabilită pentru o serie largă de boli și este responsabil pentru 50% din totalul deceselor evitabile la fumători, jumătate dintre acestea fiind datorate BCV. Fumatul este asociat cu creșterea riscului pentru toate tipurile de BCV - cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral ischemic, boală arterială periferică și anevrism al aortei abdominale. Conform estimărilor din SCORE, riscul de evenimente cardiovasculare fatale la 10 ani este aproximativ dublu la fumători. Cu toate acestea, în timp ce riscul relativ de infarct miocardic la fumătorii >60 de ani este dublu, la fumătorii <50 ani este de 5 ori mai mare față de nefumători^{214,215}.

Deși frecvența fumatului în Europa este în scădere, fumatul este încă foarte răspândit în rândul persoanelor cu un nivel de educație scăzut; reflectarea diferențelor în educație asupra ratei de abandonare a fumatului s-a observat în mai multe țări europene în ultimii ani^{214,216,217}. În studiul EUROASPIRE III, 30% dintre participanți au fumat până la momentul evenimentului coronarian, numărul acestora scăzând la jumătate după o perioadă medie de 1,5 ani. De asemenea, în urma acestui studiu s-a constatat că folosirea tratamentului

de renunțare la fumat bazat pe dovezi a fost insuficient utilizat³³.

În trecut, fumatul era practicat în special de către bărbați, dar în ultimii ani femeile i-au ajuns sau chiar au depășit nivelul fumatului înregistrat în rândul bărbaților, în multe regiuni. Riscul asociat fumatului este proporțional mai crescut la femei față de bărbați^{215,218}. Acest fapt ar putea fi legat de diferențele în metabolizarea nicotinei, deoarece femeile metabolizează mai repede nicotina decât bărbații, în special femeile care iau contraceptive orale²¹⁹, cu posibilul efect de a fuma compensator.

4.2.2 Doza și tipul

Riscul asociat fumatului este în primul rând legat de cantitatea de tutun consumată pe zi, cu o relație clară doză-efect fără a exista o limită inferioară a efectelor nocive²²⁰. Durata, de asemenea, joacă un rol și, în timp ce fumatul țigaretelor este cel mai întâlnit, toate tipurile de tutun fumat, inclusiv tutunul cu un conținut redus de gudron („ușoare „sau „medii”), țigaretete cu filtru, trabucuri și pipe sunt dăunătoare²¹¹. Fumatul este nociv, indiferent de modul în care este administrat, inclusiv narghileaua^{221,222}. Fumul de tutun este mai nociv prin inhalare, dar fumătorii care pretind că nu inhalează (de ex. fumătorii de pipe) au, de asemenea, un risc crescut de BCV^{211,220}. De asemenea, și tutunul care nu se fumează se asociază cu un risc mic, dar semnificativ statistic, de creștere a riscului de infarct miocardic și accident vascular cerebral²²³.

4.2.3 Fumatul pasiv

Dovezile acumulate arată că fumatul pasiv crește riscul de cardiopatie ischemică, cu un risc relativ mai mare decât s-ar fi așteptat^{209,224,225}. Un nefumător care conviețuiește cu un soț fumător are un risc de aproximativ 30% mai mare de BCV²²⁴, iar expunerea la locul de muncă este asociată cu un risc suplimentar similar²²⁶. Având în vedere incidența ridicată a cardiopatiei ischemice și a expunerii pe scară largă la fumul de tutun din mediul ambiant, este de așteptat că reducerea fumului de tutun din mediul ambiant va aduce un mare beneficiu pentru sănătate. Într-adevăr, interzicerea recentă a fumatului în locurile publice în diferite zone geografice a condus la o scădere semnificativă a incidenței infarctului miocardic²¹⁰. Astfel, expunerea la fumul de tutun din mediul înconjurător ar trebui să fie redusă la minimum, atât la persoanele asimptomatice, cât și la cele cu cardiopatie ischemică.

4.2.4 Mecanismul prin care fumatul crește riscul

Deși mecanismele exacte prin care fumatul crește riscul de boală aterosclerotică nu sunt pe deplin în-

țelese, este clar că fumatul intervine atât în dezvoltarea aterosclerozei cât și în apariția fenomenelor trombotice asociate acesteia. Prin studii observaționale de cohortă, observații experimentale și studii de laborator efectuate pe oameni și animale^{225,227-229}, au fost elucidate mecanisme care orientează spre efectele fumatului asupra funcției endoteliale^{230,231}, proceselor oxidative²³², funcției plachetare²³³, fibrinolizei, inflamației²³⁴⁻²³⁸, alterării lipidelor și a funcției vasomotorii. Speciile reactive de oxigen -radicalii liberi- prezenți în fumul inhalat conduc la oxidarea particulelor de LDL din plasmă; particulele LDL oxidate declanșează procesul inflamator la nivelul intimei arterelor prin stimularea adeziunii monocitare la peretele vasului, rezultând progresia aterosclerozei^{232,239-242}. În studiile experimentale, câteva din aceste efecte sunt reversibile, total sau parțial, într-un timp foarte scurt^{243,244}. Un răspuns bifazic la încetarea fumatului în ceea ce privește riscul de BCV este astfel superpozabil cu efectul dual al fumatului - un efect acut și reversibil asupra hemostazei și stabilității plăcii și un alt efect mai prelungit asupra formării plăcii. Formarea plăcii nu este considerată a fi complet reversibilă și, astfel, nu este de așteptat ca fumătorii să ajungă la același risc de BCV ca și cel al unui nefumător. Cele mai recente dovezi sugerează că expunerea la nicotină datorită fumatului, are doar efecte minore asupra procesului de ateroscleroză^{227,245} și înlocuirea nicotinei nu a avut efecte asupra evoluției pacienților cu boli cardiace^{246,247}.

4.2.5 Renunțarea la fumat

Beneficiile renunțării la fumat au fost raportate la scară largă^{1,37,248}. Unele dintre avantaje apar aproape imediat, altele mai târziu. Studiile efectuate pe subiecții fără BCV au arătat că riscul la foștii fumători este moderat, între fumători și nefumători²⁴⁸. Oprirea fumatului după un infarct miocardic este probabil cea mai eficientă metodă de prevenție: un review efectuat și o meta-analiză a 20 de studii de cohortă referitoare la renunțarea la fumat după infarctul miocardic, au arătat un beneficiu privind mortalitatea de 0,64 [95% interval de încredere (CI) 0,58-0,71] comparativ cu cei care au continuat să fumeze²⁴⁹. Beneficiul referitor la mortalitate s-a menținut în ceea ce privește sexul, perioada de urmărire, locația și momentul efectuării studiului. Riscul s-a redus rapid după încetarea fumatului, cu reducerea semnificativă a morbidității raportată la 6 luni²⁵⁰. Și datele din trialuri randomizate susțin efectul benefic al renunțării la fumat^{251,252}. Alte dovezi arată că riscul de BCV se apropie de cel al nefumătorilor în aproximativ 10-15 ani, fără a mai atinge însă același nivel²⁴⁸. Reducerea fumatului nu poate fi în general recomandată ca o

alternativă la renunțarea la fumat, din cauza fumatului compensator pentru a evita simptomele de abstenență la nicotină, ducând la o reducere mai scăzută decât s-a anticipat, disproporționată, a efectelor nocive. Nu s-a dovedit că reducerea fumatului crește probabilitatea de renunțare la fumat în viitor, dar unii agreează reducerea asistată de nicotină la fumătorii care nu pot sau nu doresc să renunțe^{11,253}.

Renunțarea trebuie să fie încurajată la toți fumătorii (Tabelul 9). Nu există nicio limită de vârstă pentru beneficiile renunțării la fumat. Nefumătorii cu risc înalt și pacienții cu BCV stabilită ar trebui să fie sfătuiți în legătură cu efectele fumatului pasiv și să li se recomande evitarea expunerii. Măsurile de sănătate publică, cum ar fi interzicerea fumatului, accizele la tutun și campaniile mass-media reprezintă o susținere eficientă în prevenirea fumatului, informarea și sprijinirea renunțării la fumat.

Tabelul 9. Cei "Cinci A" pentru o strategie de încetare a fumatului în practica medicală de rutină

A-SK (întrebați)	Întrebați sistematic despre statusul de fumător cu fiecare ocazie.
A-ADVISE (sfătuiți)	Sfătuiți ferm toți fumătorii să renunțe la fumat.
A-ASSESS (evaluați)	Determinați gradul de dependență și disponibilitatea de a renunța la fumat pentru fiecare individ în parte.
A-ASSIST (asistați)	Stabiliți împreună strategia de renunțare la fumat, incluzând stabilirea unui termen pentru a renunța, consiliere comportamentală și suport farmacologic.
A-ARRANGE (stabiliți)	Stabiliți un program de evaluare periodică

Terapii pentru renunțarea la fumat

Renunțarea la fumat este un proces complex și dificil deoarece obiceiul creează o puternică dependență farmacologică și psihologică. Cel mai important factor predictiv pentru succesul renunțării la fumat, este motivația, care poate fi susținută cu ajutorul profesionist. Sfatul ferm și explicit al doctorului, că persoana trebuie să oprească definitiv fumatul, este important în inițierea procesului de încetare a fumatului și îi crește rata de succes (OR 1,66, 95% CI 1,42-1,94)^{225,254}. Momentul încetării fumatului este mai ales important la momentul diagnosticării BCV care necesită un tratament invaziv precum CABG, PCI sau chirurgie cardiacă. Aprecierea disponibilității persoanelor de a renunța la fumat, scurta reexpunere a riscurilor cardio-vasculare și a altor influențe negative asupra sănătății și convenirea asupra unui plan specific cu reevaluare periodică, sunt primii pași decisivi a unui sfat inițial concis în practica clinică (Figura 7).

Încetarea fumatului pe perioada spitalizării ar trebui să continue pe o perioadă îndelungată după externare pentru a crește rata succesului²⁵⁵. Un istoric al fuma-

tului, incluzând consumul zilnic de țigări și gradul de dependență (cel mai frecvent apreciat prin testul Fagerström²⁵⁶), ar trebui să indice gradul de suport și ajutor farmacologic. Fumătorii trebuie înștiințați în privința unei posibile creșteri ponderale în medie cu 5 kg, dar și asupra faptului că beneficiile renunțării la fumat asupra sănătății depășesc cu mult riscurile datorate creșterii în greutate.

4.2.6 Intervenții farmacologice

Majoritatea fumătorilor renunță fără ajutor. Cu toate acestea, asistența farmacologică îmbunătățește substanțial rata de succes. În consecință, adițional sfatului și încurajărilor, terapia de substituție cu nicotină (NRT),

și în unele cazuri, vareniclină sau bupropion, ar trebui folosite în asistarea încetării fumatului. NRT, vareniclină sau bupropion ar trebui să fie prescrise în mod curent ca parte a unui tratament suportiv al abstenenței, în care fumătorul își ia angajamentul de a înceta fumatul la o anumită dată²⁵³. NRT sub formă de gumă de mestecat, patch-uri transdermale cu nicotină, spray nazal, inhalator și tablete sublinguale, au fost folosite pe scară largă pentru a ajuta fumătorii în primele săptămâni sau luni mai dificile de la încetarea fumatului²²⁵. Toate formele disponibile de NRT sunt eficiente: într-o recenzie sistematică, OR pentru abstenența cu NRT vs. Control a fost 1,58 (95% IC 1,50-1,66)²¹³. Folosirea patch-urilor cu nicotină a fost testată cu succes, fără efecte adverse,

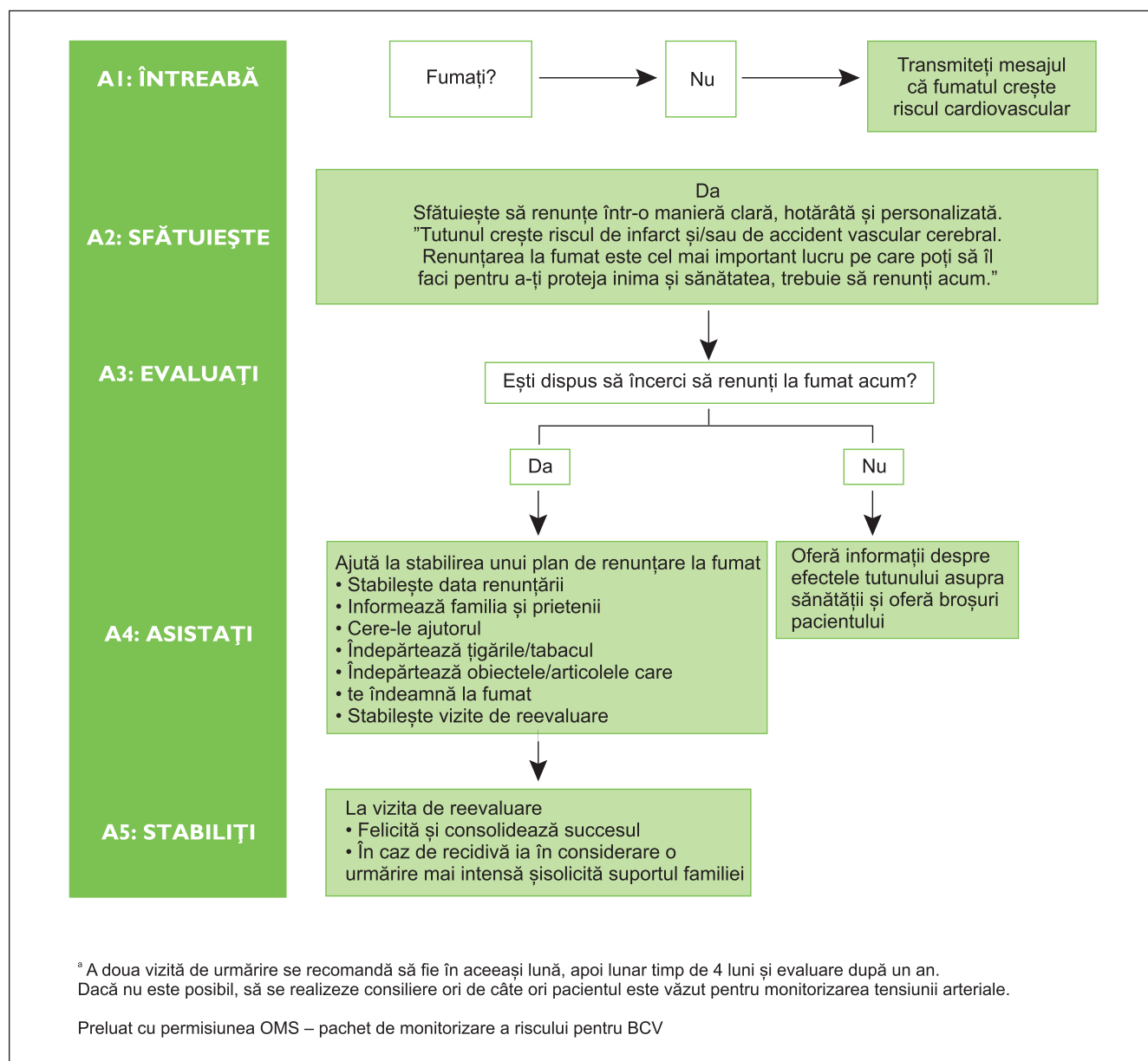


Figura 7. Algoritm de renunțare la fumat, modificat după Organizația Mondială a Sănătății.

la pacienți care au boală coronariană²⁵⁷. Antidepresivul bupropion ajută la renunțarea la fumat pe termen lung, cu eficacitate similară cu NRT. O meta-analiză a 36 de trialuri, în care se compară rata de renunțare la fumat pe termen lung folosind bupropion vs. Control, a generat o rată relativă de succes de 1,69 (95 IC 1,53-1,85), însă au existat dovezi insuficiente cu privire la un efect aditiv a asocierii bupropionului la NRT²⁵⁸.

Agonistul parțial al receptorului de nicotină, vareniclina, s-a dovedit a crește de două sau trei ori șansa renunțării cu succes la fumat pe termen lung, comparativ cu renunțarea fără asistență farmacologică, inclusiv la pacienții cu BCV^{259,260}. Trialurile sugerează un beneficiu modest al vareniclinei asupra NRT și bupropionului^{258,261}. Efectele adverse sunt rare, dar datorită legăturii cu efecte adverse severe, inclusiv depresive, agitație și gânduri suicidale, ar trebui evaluat istoricul psihiatric și riscul suicidal al pacientului, înaintea prescrierii. Prezența morbidităților și a simptomelor depresive sugerează consilierea cu privire la renunțarea la fumat și amânarea prescrierii de alte medicamente, în afara de NRT. O meta-analiză bazată pe 14 RCT-uri incluzând 8216 pacienți, a indicat o mică, dar semnificativă creștere a riscului de evenimente cardiovasculare, asociată cu utilizarea vareniclinei²⁶². Ulterior, *Euro-pean Medicines Agency* a anunțat că riscul ușor crescut de evenimente cardiovasculare asociat cu vareniclina, nu depășește beneficiile medicamentului pentru sprijinirea pacienților să renunțe la fumat²⁶³. Cytisina, un agonist parțial al receptorului de nicotină, cu un preț redus, disponibil în unele țări europene, pare de asemenea să crească șansa de renunțare la fumat, dar până în prezent dovezile nu sunt concludente²⁶⁴.

Antidepresivul nortriptylina și medicamentul antihipertensiv, clonidina, ajută la încetarea fumatului^{258,265}, dar, datorită efectelor adverse, reprezintă alegerea de a doua linie. Toate terapiile farmacologice pentru încetarea fumatului ar trebui să fie utilizate pe termen scurt, deoarece lipsesc date privind siguranța și eficacitatea pe termen lung.

4.2.7 Alte intervenții în vederea întreruperii fumatului

Atât intervențiile individuale, cât și cele de grup, sunt eficiente pentru ajutarea renunțării la fumat^{225,266-268}. Suportul din partea partenerului și a familiei este foarte important. Convingerea altor membri fumători ai familiei să renunțe la fumat odată cu pacientul, este de mare ajutor. Doctorii și persoanele care-i îngrijesc trebuie să ofere un exemplu prin a nu fuma. Nu există dovezi consistente că acupunctura, presopunctura,

terapia laser, hipnoterapia sau electrostimularea sunt eficiente pentru încetarea fumatului²⁶⁹.

Cele mai importante noi informații

- Noi dovezi despre efectele fumatului pasiv, asupra sănătății, întăresc recomandările asupra fumatului pasiv.

Lacune rămase

- Măsuri mai eficiente, mai sigure și cost-eficiente pentru renunțarea la fumat.

4.3 Nutriția

Mesaje cheie

- O dietă sănătoasă are următoarele caracteristici:

• Acizii grași saturați să reprezinte mai puțin de 10% din aportul energetic total, prin înlocuirea lor cu acizi grași polinesaturați.
• Acizi grași trans-nesaturați: cât mai puțini posibil, preferabil să nu provină din alimente procesate, și <1% din totalul aportului energetic de origine naturală.
• <5 g de sare pe zi.
• 30-45 g de fibre pe zi, din cereale integrale, fructe și legume.
• 200 g de fructe pe zi (2-3 porții)
• 200 g de legume pe zi (2-3 porții)
• Pește cel puțin de 2 ori pe săptămână, dintre care o porție să fie de pește gras.
• Consumul de băuturi alcoolice ar trebui să fie limitat la două pahare pe zi (20 g/zi de alcool) pentru bărbați și un pahar pe zi (10 g/zi de alcool) pentru femei.

- Aportul energetic trebuie limitat la cantitatea de energie necesară pentru menținerea (sau obținerea) unei greutate sănătoase, adică un IMC <25 kg/m².
- În general, când se aplică regulile pentru o dietă sănătoasă, nu sunt necesare suplimente dietetice.

Recomandări privind nutriția				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
O dietă sănătoasă este recomandată ca fiind esențială pentru prevenția BCV.	I	B	Puternic	270-276
BCV=boli cardiovasculare				
^a Clasa de recomandare				
^b Nivel de recomandare				
^c Referințe				

4.3.1 Introducere

Se cunoaște că obiceiurile alimentare influențează riscul cardiovascular, având atât un efect asupra factorilor de risc precum, colesterolul seric, TA, greutate și diabet, cât și un efect independent de acești factori. O dietă sănătoasă reduce, de asemenea, și riscul altor afecțiuni cronice, precum cancerul. Majoritatea dovezilor care certifică relația dintre alimentație și bolile cardiovasculare sunt bazate pe studii observaționale. Impactul dietei poate fi studiat la diferite nivele. Cel mai detaliat mod este de a realiza cercetări la nivelul

nutrienților specifici. Cercetările efectuate la nivelul alimentelor sau grupurilor de alimente, reprezintă un alt mod de a evalua dieta, care este mai ușor de integrat în recomandările de dietă. Există un interes în creștere în ceea ce privește obiceiurile alimentare, dieta Mediteraneană fiind cea mai studiată. Abordarea obiceiurilor alimentare poate fi privită ca și un echivalent de trecere de la evaluarea factorilor de risc individuali, la evaluarea profilului riscului total. O publicație recentă a EHN oferă o vedere de ansamblu a dietei și bolilor cardiovasculare²⁷⁷.

4.3.2 Nutrienții

Nutrienții importanți în ceea ce privește bolile cardiovasculare sunt acizii grași (care afectează în principal nivelul lipoproteinelor), mineralele (care afectează în principal TA), vitaminele și fibrele.

4.3.2.1 Acizii grași

Conținutul de grăsimi și acizi grași a fost în centrul atenției încă din 1950, în ceea ce privește profilaxia bolilor cardiovasculare prin schimbări ale dietei. În profilaxie, conținutul în acizi grași ai dietei, este mai important decât compoziția totală în grăsimi. Cunoștințele noastre despre efectele subclaselor de acizi grași (saturați, mononesaturați sau polinesaturați), precum și despre efectele acizilor grași specifici (n-3 și acizii grași trans), asupra diferitelor fracțiuni de lipoproteine din sânge, s-au îmbunătățit considerabil.

Acizii grași saturați

În 1965, Keys și colab.²⁷⁸ au descris cum înlocuind în dietă acizii grași saturați cu acizi grași nesaturați, s-a scăzut nivelul colesterolului total. Având în vedere efectul asupra nivelului colesterolului, este plauzibil un impact asupra apariției bolilor cardiovasculare. Totuși, după mai mult de 40 de ani de cercetare, impactul consumului de acizi grași saturați asupra incidenței bolilor cardiovasculare este în continuare dezbătut. Recent, o meta-analiză a unor studii de cohortă, nu a arătat o creștere a riscului relativ pentru bolile cardiovasculare sau pentru cardiopatia ischemică la cei cu un consum mai mare de acizi grași saturați²⁷⁹, chiar dacă ar putea fi mai multe precizări metodologice care ar putea explica aceste concluzii²⁸⁰. Anumite studii au ajustat efectul acizilor grași saturați asupra bolilor cardiovasculare pentru nivelurile de colesterol. Un alt aspect important, este acela de a stabili care nutrienți vor înlocui acizii grași saturați. Studiile epidemiologice, clinice, care s-au concentrat asupra mecanismelor, relevă rezultate concordante, conform cărora, riscul pentru cardiopatia is-

chemică este redus cu 2-3% atunci când 1% din energia primită de la acizii grași saturați este înlocuită de acizi grași polinesaturați, însă nu este clarificată înlocuirea cu carbohidrați și acizi grași mononesaturați²⁷⁰. Prin urmare, scăderea aportului de acizi grași saturați până la maxim 10% din energie, prin înlocuirea cu acizi grași polinesaturați, rămâne importantă pentru prevenirea bolilor cardiovasculare prin dietă.

Acizii grași nesaturați

Acizii grași mononesaturați au un efect favorabil asupra nivelului HDL-colesterolului atunci când ei înlocuiesc acizii grași saturați sau carbohidrații din dietă²⁸¹. Acizii grași polinesaturați scad nivelul de LDL-colesterol și cresc în mai mică măsură nivelul HDL-colesterol, atunci când ei înlocuiesc acizii grași saturați. Acizii grași polinesaturați pot fi în mare divizați în două subgrupuri: acizi grași n-6, provenind în principal din plante, și acizi grași n-3, care se găsesc în uleiurile de pește și grăsimi. Sunt importanți acizii grași eicosapentaenoic și docosahexaenoic, reprezentanți ai grupului n-3 de acizi grași. Ei nu influențează nivelul colesterolului seric, dar s-a dovedit că scad mortalitatea de cauză ischemică și într-o mai mică măsură pe cea cauzată de accidentul vascular^{271,282}. În diverse studii, dozele mici de acizi grași eicosapentaenoic și docosahexaenoic sunt asociate cu scăderea riscului fatal de cauză ischemică, dar nu și a celui non-fatal. O ipoteză pentru acest efect diferit, este că ei ar putea preveni aritmiile fatale cardiace²⁷¹.

Subclasa acizilor grași nesaturați cu așa-numita „configurație trans”, acizii grași trans, s-a dovedit a crește colesterolul total și a scădea nivelul HDL colesterol. Acești acizi grași se găsesc în margarină și produsele de panificație. Industria alimentară a eliminat o parte din acizi grași trans din produse, dar se poate câștiga și mai mult dacă se elimină și alte produse. O cantitate mică de acizi grași trans vor continua să rămână în dietă, venind de la grasimea din lactate și produsele din carne. Înlocuind 1% din energia provenită de la acizii trans cu acizi saturați, mononesaturați sau polinesaturați va scădea nivelul raportului colesterol total/HDL colesterol cu 0,31, 0,54 și respectiv 0,67²⁸³. O meta-analiză a unor studii prospective a arătat că, în medie, o creștere a consumului de acizi grași trans mai mare de 2% din energie, determină creșterea riscului de cardiopatie ischemică cu 23%²⁷². Este recomandat să se obțină <1% din totalul energetic, din consumul de acizi grași trans, cu cât mai puțin cu atât mai bine.

Colesterolul din dietă

Impactul colesterolului provenit din dietă asupra nivelului colesterolului total este scăzut, compartiv cu aportul acizilor grași din dietă. Atunci când se urmărește o reducere a consumului de grăsimi saturate conform ghidurilor, acest lucru duce de obicei și la o scădere a aportului de colesterol provenit din dietă. Unele ghiduri (inclusiv acesta) despre o dietă sănătoasă, nu specifică clar date despre aportul de colesterol, iar altele recomandă un aport limitat la <300 mg/zi.

4.3.2.2 Mineralele

Sodiul

Efectul aportului de sodiu asupra TA este bine stabilit. O meta-analiză estimează că, o reducere a consumului de sodiu chiar cu numai 1 g/zi, reduce TAS cu 3,1 mmHg la pacienții hipertensivi și cu 1,6 mmHg la normotensivi²⁸⁴. Trialul DASH a aratat relația doză-răspuns între reducerea aportului de sodiu și reducerea TA²⁸⁵. În cele mai multe țări vestice, consumul de sare este mare (aprox 9-10 g/zi), în timp ce recomandările sunt de 5 g/zi¹. Nivelul optim de consum este mai mic de 3 g/zi. Alimentele procesate sunt o importantă sursă de sodiu. Un studiu recent de simulare estimează pentru SUA că o reducere a consumului de sare cu 3 g/zi ar duce la o reducere cu 5,9-9,6% a incidenței bolilor cardiace ischemice (estimările mai scăzute sau mai crescute se bazează pe diferite ipoteze), o reducere cu 5,0-7,8% a incidenței accidentului vascular și o reducere a mortalității de orice cauză cu 2,6-4,1%²⁸⁶.

Potasiul

Potasiul este un alt mineral care influențează TA. Principalele surse de potasiu sunt fructele și legumele. S-a demonstrat că un consum mai mare de potasiu reduce TA. Riscul de accident vascular cerebral variază în funcție de aportul de potasiu: riscul relativ de accident vascular cerebral asociat cu cea mai mare cantitate de potasiu consumată (o medie de 110 mmoli/zi), este cu aproape 40% mai mic decât cel asociat cu cea mai mică cantitate de potasiu consumată (o medie de 61 mmoli/zi)²⁸⁷.

4.3.2.3 Vitaminele

Vitaminele A și E

În multe cazuri și studii prospective observaționale s-a observat o asocieră inversă între nivelele de vitamine A și E și riscul cardiovascular. Acest efect protector a fost atribuit proprietăților antioxidante. Totuși, studiile intervenționale, gândite pentru a demonstra această

relație de cauzalitate, au eșuat în a confirma rezultatele obținute din studiile observaționale²⁸⁸.

Vitaminele B (B6, acidul folic și B12) și homocisteina

Vitaminele B6, B12 și acidul folic au fost studiate datorită potențialului lor de a scădea nivelul de homocisteină, care a fost stabilit ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare²⁸⁹. Totuși, rămâne întrebarea dacă homocisteina este doar un factor de risc, sau face parte dintr-o legătură de cauzalitate. Organizația Cochrane Collaboration a concluzionat într-o recentă meta-analiză a 8 trialuri randomizate, că intervențiile care scad homocisteina nu reduc riscul de infarct miocardic fatal sau non-fatal (RR 1,03, 95% CI 0,94-1,13), accident vascular cerebral (RR 0,89, 95% CI 0,73-1,08), sau mortalitatea de orice cauză (RR 1,00, 95% CI 0,92-1,09)²⁹⁰. Ulterior, s-au publicat trei studii mari de prevenție secundară²⁹¹⁻²⁹³. Toate studiile (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (SEARCH), *VITamins TO Prevent Stroke* (VITATOPS) și *Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids* (SU.FOL.OM3)) au concluzionat că administrarea suplimentară de acid folic, vitamine B6 și B12 nu oferă protecție împotriva bolilor cardiovasculare. Astfel, suplimentarea cu vitamine B pentru a scădea nivelul de homocisteină nu scade riscul cardiovascular.

Vitamina D

Unele studii epidemiologice au arătat existența unei asocieri între deficitul de vitamină D și bolile cardiovasculare. Totuși, nu există dovezi concludente care să arate că administrarea de suplimente de vitamina D îmbunătățește prognosticul bolilor cardiovasculare, dar există trialuri în desfășurare în acest sens²⁹⁴.

4.3.2.4 Fibrele

Consumul de fibre reduce riscul bolilor cardiovasculare. Chiar dacă mecanismul nu este complet elucidat, se cunoaște faptul că un aport crescut de fibre reduce glicemia post-prandială după mesele bogate în carbohidrați și scade nivelul colesterolului total și pe cel al LDL colesterol²⁹⁵. Surse importante de fibre sunt cerealele integrale, legumele, fructele și zarzavaturile. Institutul American de Medicină recomandă un consum de 3,4 g/MJ, echivalentul a 30-45 g/zi pentru adulți²⁹⁶. Această cantitate este acceptată ca fiind optimă pentru prevenție.

4.3.3 Alimente și grupele de alimente

Fructe și legume

Studii observaționale au arătat efectul protector al consumului de fructe și legume asupra prevenirii bolilor cardiovasculare. Majoritatea dovezilor provin din studii prospective de cohortă, în timp ce trialurile randomizate sunt rare. Studiile individuale au arătat efecte slabe sau nesemnificate ale consumului de fructe și legume asupra riscului cardiovascular. Deoarece evaluarea dietelor este complexă, este de așteptat să existe erori care să ducă la atenuarea unor relații constatate. Mai mult, pentru că se știe că persoanele care consumă multe fructe și legume diferă în multe privințe față de cei care consumă puține fructe și legume (în ceea ce privește alte obiceiuri alimentare, statusul de fumător, nivelurile de activitate fizică) există și alte aspecte, care și după ajustare rămân intricate. Cu toate acestea, rezultatele din diferite studii de cohortă sunt destul de omogene, și mai multe meta-analize au oferit estimări statistice semnificative. Dauche și colab. au raportat o scădere a riscului cardiovascular cu 4% (RR 0,96, 95% CI 0,93-0,99) pentru fiecare porție în plus de fructe sau legume consumată pe zi²⁷³. Într-o meta-analiză alcătuită din 7 studii mari prospective s-a descris o scădere de 5% a riscului de accident vascular cerebral pentru fiecare porție în plus de fructe sau legume²⁷³. He și colab. au completat această estimare adăugând alte 2 grupuri și au raportat un RR cumulat de accident vascular cerebral de 0,89 (95% CI 0,83-0,97) pentru cei care consumă 3-5 porții de fructe sau legume zilnic, comparativ cu cei care consumă <3 porții, și un RR cumulat de 0,74 (95% CI 0,69-0,79) pentru cei cu un consum >5 porții pe zi²⁷⁴. O porție este echivalentă cu ~80 g.

Efectul protector al fructelor și legumelor pare să fie ușor mai crescut în ceea ce privește prevenirea accidentului vascular cerebral, comparativ cu prevenirea bolii cardiace ischemice. Unul dintre motive ar putea fi efectul fructelor și legumelor asupra TA, bazat pe faptul că ele sunt o sursă importantă de potasiu. Trialul DASH a arătat că un consum crescut de fructe și legume a contribuit la scăderea TA observată în brațul intervențional al studiului²⁹⁷. Alte componente ale fructelor și legumelor, care ar putea contribui la acest efect, sunt fibrele și antioxidanții. Recomandarea este de a mânca cel puțin 200 g de fructe (2-3 porții) și 200 g de legume (2-3 porții) pe zi.

Peștele

Efectul protector al peștelui în privința bolilor cardiovasculare este atribuit cantității de acizi grași n-3 din conținutul acestora. Calculând riscul cumulat es-

timat, s-a demonstrat că a consuma pește cel puțin o dată pe săptămână se asociază cu o scădere de 15% a riscului de boală cardiacă ischemică (RR 0,85, 95% CI 0,76-0,96)²⁷¹. O altă meta-analiză arată că un consum de pește de 2-3 ori pe săptămână reduce riscul de accident vascular cerebral cu 18% (RR 0,82, 95% CI 0,72-0,94), comparativ cu cei care consumă pește mai puțin de o dată pe lună²⁸². Relația dintre consumul de pește și riscul cardiovascular nu este liniară. Există o creștere importantă a riscului cardiovascular pentru cei care nu consumă deloc sau consumă puțin pește față de cei care consumă moderat acest aliment. Impactul asupra sănătății publice printr-o creștere mică a consumului de pește în populația generală are un potențial mare. O creștere a consumului de pește la 2-3 porții pe săptămână ar reduce mortalitatea de cauză cardiacă ischemică cu 36% și mortalitatea de orice cauză cu 17%²⁹⁸. Prin urmare, recomandarea este de a consuma pește cel puțin de două ori pe săptămână, din care o dată să fie pește gras.

Băuturile alcoolice

Rezultatele provenite din studii epidemiologice au arătat un efect protector al consumului moderat de alcool în apariția bolilor cardiovasculare. Relația are formă de J, nefiind explicată de caracteristicile speciale ale abinenților. Vinul roșu, în special, pare să aibă un efect favorabil, care ar putea fi explicat prin efectul polifenolilor (în special resveratrol)²⁹⁹. Bazat pe rezultatele unei meta-analize²⁷⁵, nivelul optim al consumului de alcool, în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză, este de aproximativ 20 g/zi pentru bărbați și 10 g/zi (aproximativ echivalentul unui pahar) pentru femei. Pentru a preveni riscul cardiovascular, aceste limite sunt într-o oarecare măsură destul de mari. Recomandarea este să se limiteze consumul la un pahar de alcool/zi pentru femei (10 g) și 2 pahare pe zi pentru bărbați (20 g de alcool) pentru a atinge cel mai scăzut nivel al riscului de boli cronice.

Băuturile răcoritoare

În SUA băuturile răcoritoare îndulcite cu zahăr reprezintă cea mai mare sursă de calorii provenită de la un singur aliment și sunt, de asemenea, o sursă importantă și în Europa. La copii și adolescenți, băuturile răcoritoare reprezintă 10-15% din calorii. O meta-analiză a sugerat că pentru energia obținută dintr-o formă de lichid, compensarea aportului caloric de la mesele ulterioare, ar putea fi mai puțin completă, comparativ cu energia provenită de la alimentele solide¹. Consumul regulat de băuturi răcoritoare a fost asociat cu exces

ponderal și diabet zaharat tip 2³⁰⁰. Asemănător, consumul regulat de băuturi racoritoare îndulcite cu zahăr (2 porții pe zi comparativ cu una pe lună) a fost asociat cu o creștere a riscului de cardiopatie ischemică cu 35% la femei, chiar și după ce s-au luat în calcul și alți factori legați de stilul de viață nesănătos și de alimentație, în timp ce băuturile cu îndulcitori artificiali nu au fost asociate cu cardiopatia ischemică³⁰¹.

4.3.4 Alimente funcționale

Alimentele funcționale ce conțin fitosteroli (steroli și stanoli) sunt eficiente în scăderea nivelului de LDL colesterol cu aproximativ 10%, dacă se consumă în cantitate de 2 g/zi. Efectul de scădere a colesterolului este adițional celui obținut printr-o dietă cu conținut scăzut în grăsimi sau folosirii statinelor³⁰². Unele studii recente indică faptul că, în special pentru stanoli, dacă se administrează doze mai mari se poate obține o scădere suplimentară a colesterolului³⁰³. Încă nu există studii care să aibă ca obiective parametrii clinici.

4.3.5 Obiceiuri alimentare

În încercarea de a se trece de la evaluarea și tratarea unui singur factor de risc, la a evalua profilul de risc al unui pacient, studiile se concentrează mai mult pe evaluarea modelelor alimentare decât a nutrienților. Studiind în amănunt impactul unui anumit model alimentar, teoretic ar trebui să se determine întregul potențial de prevenție al dietei, care să cuprindă o estimare combinată asupra impactului numeroaselor obiceiuri alimentare favorabile. Trialul *The Seven Countries Study* a arătat o diferență semnificativă în mortalitatea de cauză cardiovasculară între nordul și sudul Europei. Chiar și la aceleași nivele de colesterol, după ajustarea TA și a fumatului, riscul s-a menținut (**Figura 8**)³⁰⁴. Dieta consumată de către grupurile Mediteraniene din *The Seven Countries Study* este probabil un factor important care stă la baza acestor mari diferențe în privința bolilor cardiovasculare între sudul și nordul Europei.

Conceptul de dietă mediteraneană cuprinde o mare parte din nutrienții și alimentele care s-au discutat înainte: un consum mare de fructe, zarzavaturi, legume, cereale integrale, pește, acizi grași nesaturați (un special uleiul de masline), un consum moderat de alcool (în special vin, preferabil consumat în timpul meselor), și un consum scăzut de carne (roșie), produse lactate și acizi grași saturați.

Un număr mare de studii au demonstrat efectul protector al acestui tip de dietă, și recent a fost publicată și o meta-analiză²⁷⁶. Aderența la dieta mediteraneană a fost cuantificată cu ajutorul unui sistem de notare (scor pentru dieta mediteraneană) în care un punct

este obținut pentru fiecare componentă a dietei, acolo unde consumul este deasupra nivelului mediu pentru populația studiată (fructe, legume, zarzavaturi, pește, consum moderat de vin roșu) sau sub medie (carne roșie sau gătită, produse lactate). În funcție de numărul de tipuri de alimente, scorul putea crește de la 0 la 7-9. Meta-analiza a arătat că o aderență mai mare pentru dieta mediteraneană, cu un scor mai mare de 2 puncte, a fost asociată cu o reducere de 10% a incidenței bolilor cardiovasculare și a mortalității (RR cumulat 0,90, 95% CI 0,87-0,93) și o reducere a mortalității de orice cauză cu 8% (RR cumulat 0,92, 95% CI 0,90-0,94).

Concluzie

Este clar că modificările alimentare ar trebui să reprezinte baza pentru prevenția BCV. Schimbările din alimentație se vor reflecta în schimbări benefice în ceea ce privește factorii de risc măsurabili, cum sunt tensiunea arterială și nivelul colesterolului. Totuși, ar trebui reținut faptul că obiceiurile alimentare care nu au efecte vizibile în ceea ce privește nivelul tensiunii arteriale și al lipidelor din sânge pot contribui în mod semnificativ la prevenția BCV. Cerințele pentru o alimentație sănătoasă sunt rezumate în mesajele cheie de la începutul acestei secțiuni. Provocarea din anii următori va fi de a transforma ghidurile legate de consumul de nutrienți în diete care să fie atractive pentru oameni și de a găsi modalități de a-i determina pe aceștia să-și schimbe obiceiurile alimentare. Deoarece, deocamdată nu este clar care dintre substanțe determină efectul protector, se recomandă o alimentație variată, bazată pe principiile mai sus menționate. În general, în cazul adoptării unei diete sănătoase, nu sunt necesare suplimentele, dar când acestea sunt folosite, ele nu ar trebui să înlocuiască consumul „alimentelor adevărate”. În ceea ce privește unele aspecte ale alimentației, legislația poate ajuta la schimbarea compoziției produsului de către

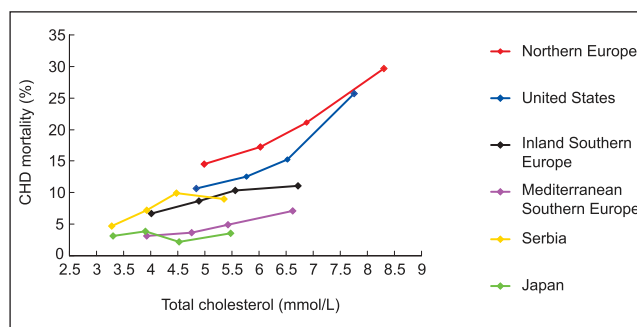


Figura 8. Rata cumulată a mortalității prin cardiopatie ischemică la 25 de ani, în diferite grupuri din Studiul celor Șapte Țări, conform quartilelor nivelului bazal al colesterolului total, ajustat în funcție de vârstă, fumat și tensiune arterială³⁰⁴.

sectorul industrial (reducerea cantității de acizi grași trans și de sare). Industria poate contribui mult la reducerea conținutului de sare din alimentele procesate.

Cele mai importante informații noi

- Dovezile noi obținute susțin opinia că homocisteina nu reprezintă un factor de risc cauzator al bolii cardiovasculare.
- Sunt disponibile mai multe dovezi despre impactul dietei/obiceiuri alimentare; dieta mediteraneană, mai ales, a constituit un punct de interes tot mai mare în ultimii ani.

Lacune rămase

- Cea mai mare provocare în ceea ce privește dieta în prevenția BCV este reprezentată de dezvoltarea unor strategii mai eficiente pentru a-i determina pe oameni să-și schimbe alimentația (atât din punct de vedere cantitativ, cât și calitativ) și să păstreze o alimentație sănătoasă și o greutate normală.
- Sunt în derulare cercetări referitoare la substanțele din alimente care sunt răspunzătoare de efectul protector.

4.4 Activitatea fizică

Mesajul cheie

- Participarea la activități fizice regulate și/ sau la antrenament de tip aerob se asociază cu scăderea mortalității cardiovasculare.

4.4.1 Introducere

Activitatea fizică regulată și antrenamentul aerob sunt legate de reducerea riscului de evenimente coronariene fatale și non-fatale la persoanele sănătoase^{305-307,311}, la subiecții cu factori de risc coronarian³¹² și la pacienții cu boli cardiovasculare^{309,310} într-un interval de vârstă larg. Stilul de viață sedentar reprezintă unul din factorii majori de risc pentru boala cardiovasculară.³¹³ Astfel, ghidurile sugerează că activitatea fizică și practicarea exercițiilor de tip aerob, sunt un instrument non-farmaceutic foarte important pentru prevenția cardiovasculară primară și secundară^{37,204,314}. În Uniunea Europeană, sub 50% dintre cetățeni sunt implicați în activități regulate de exercițiu fizic aerob în timpul liber și/ sau în activități care presupun activitate fizică^{315,316}, creșterea prevalenței obezitității fiind corelată cu stilul de viață sedentar^{317,318}. Mai mult, probabil mai puțin de o treime din pacienții eligibili pentru reabilitarea cardiacă sunt supuși acesteia³³. Astfel, există un decalaj important în Europa între acțiunile de prevenție cardiovasculară primară și secundară bazate pe exerciții

care se impun și măsurile care se iau efectiv³¹⁹, mai ales când luăm în calcul faptul că unele țări din Europa de Est care au aderat de curând la Uniunea Europeană înregistrează unele dintre cele mai ridicate rate ale mortalității cauzate de boli cardiovasculare legate de vârstă, la nivel mondial³²⁰.

Recomandări privind activitatea fizică

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Adulții sănătoși de toate vârstele ar trebui să practice săptămânal 2,5-5 ore de activitate fizică sau exercițiu aerob de intensitate cel puțin moderată sau 1-2,5 ore pe săptămână de exercițiu fizic intens. Indivizii sedentari trebuie puternic încurajați să înceapă programe de exerciții de intensitate scăzută.	I	A	Puternic	305-308
Activitatea fizică/ exercițiul aerob ar trebui efectuate în mai multe reprize, fiecare de ≥10 min, repartizate uniform de-a lungul săptămânii, 4-5 zile/ săptămână.	Ila A	A	Puternic	305-308
Pacienții cu infarct miocardic acut în antecedente, CABG, PCI, angină pectorală stabilă sau insuficiență cardiacă cronică ar trebui să practice exerciții aerobice de intensitate moderată spre ridicată de ≥3 ori/ săptămână și 30 de minute per ședință. Pacienții sedentari ar trebui să fie puternic încurajați să înceapă programe de exerciții de intensitate ușoară după evaluarea riscului legat de efectuarea exercițiilor.	I	A	Puternic	309, 310
^a Clasa de recomandări				
^b Nivelul de evidență				
^c Referințe				

4.4.2 Argumentul biologic

Activitatea fizică regulată de tip aerob are drept urmare îmbunătățirea performanței, aceasta depinzând de capacitatea de a folosi oxigenul pentru a obține energie pentru activitate. Aceste efecte sunt obținute în cazul activității fizice regulate aerobe la o intensitate variind între 40% și 85% din VO₂ [volumul maxim (V) de oxigen (O₂) în mL] sau din rezerva ritmului cardiac, cu necesitatea creșterii nivelului intensității odată cu creșterea nivelului condiției fizice, și invers³²¹. Exercițiile aerobe au drept urmare și scăderea necesarului de oxigen miocardic pentru același nivel de activitate realizat, fapt demonstrat de scăderea produsului frecvență cardiacă x tensiune arterială, reducându-se, astfel, posibilitatea apariției ischemiei miocardice³²².

În plus, perfuzia miocardică poate fi îmbunătățită prin exerciții aerobe, producându-se o creștere a diametrului interior al arterelor coronare majore, o creștere a microcirculației și o îmbunătățire a funcției endoteliale^{323,324}. Alte efecte ale exercițiilor aerobe sunt reprezentate de efectele antitrombotice care pot reduce riscul de ocluzie coronariană după ruptura unei plăci vulnerabile, efecte precum creșterea volumului plas-

mei, reducerea viscozității sângelui, scăderea agregării plachetare și creșterea capacității trombolitice³²⁵, precum și o reducere a riscului de aritmii printr-o modulare favorabilă a echilibrului autonom³²⁶.

Activitatea fizică are, de asemenea, un efect pozitiv asupra multora dintre factorii de risc dovediți pentru boli cardiovasculare, prevenind sau întârziind dezvoltarea hipertensiunii la persoanele normotensive și reducând tensiunea arterială la pacienții hipertensivi, crește nivelul colesterolului HDL, ajută la controlul greutății corporale și scade riscul de dezvoltare a diabetului zaharat non-insulino-dependent^{37,311}. Mai mult, s-a arătat că practicarea exercițiilor determină preconditionarea ischemică a miocardului, un proces prin care ischemia miocardică pasageră din timpul exercițiilor crește toleranța miocardului la un stres ischemic ulterior prelungit, reducând astfel distrugerea miocardică și riscul unor tahiaritmii ventriculare potențial letale. Asemenea mecanisme cardioprotectoare includ modificări anatomice ale arterelor coronare, inducția proteinelor miocardice de șoc termic, creșterea activității miocardice a ciclooxygenazei-2, creșterea producției proteinelor de stres ale reticulului endoplasmatic și de oxid nitric, ameliorarea funcționării adenosin trifosfatului sarcolemal și mitocondrial (ATP)- canale de potasiu sensibile și a capacității antioxidante miocardice, reglarea enzimelor antioxidante cheie, și determină schimbări în fenotipul mitocondrial, care au rol protector împotriva stimulilor apoptotici³²⁷.

4.4.3 Persoanele sănătoase

La persoanele sănătoase, nivelurile crescute atât ale activității fizice, cât și ale condiției cardiorespiratorii sunt asociate cu o scădere semnificativă (aproximativ 20-30%) a riscului de mortalitate cardiovasculară și de alte cauze, într-o relație doză-răspuns^{305-308,311,328,329}. Dovezile sugerează că riscul de deces într-o anumită perioadă continuă să scadă odată ce activitatea fizică și cardiorespiratorie crește; acest fapt pare a fi valabil atât pentru bărbați, cât și pentru femei, pentru vârste foarte diverse, de la copii la cei foarte vârstnici. Dat fiind că aceste concluzii se sprijină pe rezultatele studiilor observaționale, eroarea de selecție poate fi legată, pe de-o parte de existența unor boli subclinice, nediagnosticate, care ar fi putut determina persoanele să scadă nivelul activității fizice înainte de începerea studiului și, pe de altă parte, de tendința de a asocia obiceiuri mai sănătoase (e.g. evitarea fumatului și adoptarea unei diete mai sănătoase) la persoanele active din punct de vedere fizic. Totuși, chiar și în studiile în care s-a făcut corecție în funcție de acești potențiali factori de confu-

zie s-a observat o asociere inversă între activitatea fizică și cardiorespiratorie și mortalitatea cardiovasculară sau din alte cauze.

Cea mai mare parte a acestui efect de reducere a mortalității pare a se baza pe scăderea mortalității cardiovasculare și a mortalității cauzate de boala coronariană, iar scăderea riscului coronarian atribuibil activității fizice de tip aerob este similar cu cel al altor factori legați de stilul de viață, precum evitarea fumatului. Riscul de boală cardiovasculară (inclusiv boală coronariană și accidentul vascular cerebral) sau doar de boală coronariană este redus în mod semnificativ la persoanele mai active din punct de vedere fizic sau antrenate, cu o scădere de aproape două ori a riscului relativ, reducerea fiind mai accentuată la cei cu fitness cardiorespirator crescut comparativ cu simpla creștere a intensității activității fizice, pentru toate percentilele > a 25-a^{308,328,329}. O posibilă explicație pentru gradientul doză-răspuns mai bun pentru fitness decât pentru activitatea fizică este aceea că starea de fitness este măsurată obiectiv, în timp ce activitatea fizică este evaluată prin auto-raportări care pot conduce la clasificări eronate și erori privind o activitate fizică mai slabă sau asocierea dintre activitatea fizică și beneficiul pentru sănătate.

Intensitatea și volumul activității fizice

Volumul de activitate fizică de intensitate moderată sau antrenament fizic aerob estimat că ar reduce mortalitatea cardiovasculară sau din altă cauză este de la 2,5 la 5 h/săptămână^{306-308,311,312}; cu cât durata totală a activității fizice /a exercițiilor aerobe din timpul săptămânii este mai mare, cu atât beneficiile observate sunt mai mari. De remarcat faptul că rezultate similare se obțin prin activitate fizică/ exerciții aerobe de intensitate crescută (*'vigorous-intensity'*) practicate 1-1,5 h/săptămână sau printr-o combinație echivalentă de activitate fizică/ exerciții aerobe de intensitate moderată și crescută. Mai mult, dovezile existente sugerează că volumul săptămânal total de activitate fizică/ exerciții aerobe poate fi obținut prin însumarea mai multor reperițe de exerciții zilnice, fiecare având o durată de ≥10 min, și că activitatea fizică/ exercițiile aerobe ar trebui repartizate în majoritatea zilelor săptămânii.

Exemplele de activitate fizică/ exerciții aerobe nu implică doar activități sportive precum drumețiile, alergatul sau joggingul, patinajul, mersul cu bicicleta, vâslitul, înotul, schiul și frecventarea orelor de gimnastică aerobică, ci și activități comune care fac parte din stilul de viață, precum mersul energic, urcatul scărilor, activitățile casnice, grădinaritul, implicarea în activități recrea-

tive active. O activitate fizică de intensitate moderată ar trebui definită în termeni relativi ca o activitate desfășurată la 40-59% din VO_2 sau rezerva ritmului cardiac, sau la o dificultate a efortului percepută pe scala CR10 Borg de 5-6, care ar corespunde unui consum energetic absolut de aproximativ 4,8-7,1 echivalenți metabolici (METs) la tineri, 4,0-5,9 METs la cei de vârstă mijlocie, 3,2-4,7 METs la vârstnici și 2,0-2,9 METs la cei foarte vârstnici¹⁴⁰. În mod similar, activitatea fizică de intensitate ridicată se desfășoară la 60-85% din VO_2 sau rezerva ritmului cardiac, sau la o dificultate a efortului percepută pe scala CR10 Borg de 7-8, corespunzând unui consum energetic absolut de 7,2-10,1 METs la tineri, 6,0-8,4 METs la cei de vârstă medie, 4,8-6,7 METs la vârstnici și 3,0-4,2 METs la cei foarte vârstnici¹⁴⁰.

Evaluarea riscului

Metodologia potrivit căreia persoanele sănătoase ar trebui evaluate înaintea începerii unei activități fizice regulate/ exercițiilor aerobe este controversată. În general, riscul de evenimente cardiovasculare majore legate de exerciții la persoanele aparent sănătoase este extrem de mic, variind între 1 la 500 000 și 1 la 2 600 000 pe ore-pacient de exerciții^{330,331}. După cum s-a propus recent în cazul activităților sportive din timpul liber pentru persoane de vârstă medie/seniori³³², exactitatea evaluării riscului ar trebui adaptată profilului de risc cardiac al individului, nivelului real al activității fizice obișnuite și nivelului dorit al activității fizice / exercițiilor aerobe, cu un screening mai agresiv (testare la efort) rezervat persoanelor sedentare și / sau cu factori de risc cardiovascular și/ sau care doresc să se implice în activități de intensitate mare. Persoanele care practică exercițiu fizic doar ocazional par a avea un risc crescut de evenimente coronariene acute și de moarte subită cardiacă în timpul exercițiilor sau după acestea^{330,331}. La persoanele sedentare și la cele cu factori de risc cardiovascular, se recomandă, în general, începerea cu activități de intensitate joasă.

4.4.4 Pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută

La pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, activitatea fizică aerobă este considerată, în mod obișnuit, ca o intervenție prin antrenament fizic în cadrul unui program de recuperare cardiacă. De aici faptul că datele disponibile sunt aproape exclusiv cele date de măsurarea nivelului de fitness cardiorespirator și nu de evaluarea nivelului de activitate fizică obișnuită. Aceasta se datorează nevoii de a avea o evaluare formală, atât a capacității de efort, cât și a riscului asociat exercițiu-

lui fizic la pacienții cu boală cardiacă diagnosticată. În acest context, efectele doar ale activității fizice asupra riscului cardiovascular s-ar putea să nu fie ușor de identificat. Totuși, o meta-analiză care a inclus mai ales bărbați de vârstă medie, cei mai mulți având în antecedente un infarct miocardic acut, iar ceilalți o intervenție de CABG sau PCI sau angină pectorală stabilă, a evidențiat o reducere cu aproximativ 30% a mortalității cardiovasculare totale în cazul programelor de exerciții aerobe cu o durată de cel puțin trei luni; acest procent a crescut la 35% când a fost luată în calcul doar mortalitatea cauzată de boala coronariană³³³. În ceea ce privește efectele exercițiilor aerobe asupra ratei revascularizării, datele disponibile au fost insuficiente; în plus, exercițiile aerobe nu au evidențiat vreun efect asupra apariției infarctului miocardic non-fatal. Utilizarea mai largă a tehnicilor de revascularizare și a tratamentelor medicamentoase în ultimii ani a avut ca rezultat o populație generală de pacienți cardiaci cu un risc relativ scăzut, în cazul cărora este mai puțin probabil să survină ameliorări importante ale supraviețuirii ca urmare a vreunei intervenții. În orice caz, datele recente confirmă existența unui raport inversat doză-răspuns între fitness cardiovascular (evaluat prin testul de efort și exprimat în METs) și mortalitatea de orice cauză în rândul populațiilor mari cuprinzând pacienți cardiovasculari bărbați și femei [cu istoric de boală coronariană documentată angiografic, infarct miocardic, CABG, PCI, insuficiență cardiacă cronică, boala vasculară periferică sau semne ori simptome sugestive pentru boală coronariană la testul de efort]. Rezultatele au fost aceleași, independent de utilizarea agenților betablocanți^{334,335}. În final, s-a arătat că exercițiile aerobe la pacienții cu risc scăzut au fost cel puțin la fel de eficiente în îmbunătățirea stării clinice și a perfuziei miocardice, fiind asociate cu mai puține evenimente cardiovasculare, în comparație cu strategiile invazive precum PCI³³⁶.

Efectele exercițiilor aerobe asupra mortalității cu cauză cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică au fost evaluate într-o meta-analiză³¹⁰. Per ansamblu, exercițiile aerobe de intensitate moderată spre intensă au avut ca rezultat creșterea supraviețuirii la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică dată de disfuncția sistolică ventriculară stângă și timpul până la respitalizare a crescut semnificativ. Îmbunătățirea pronosticului a fost mai ridicată la pacienții cu etiologie ischemică, fracție de ejeție a ventriculului stâng mai scăzută și un vârf al VO_2 mai scăzut, și aparținând unei clase superioare NYHA. Aderența la intensitatea programului de antrenament aerob s-a dovedit a fi un aspect esențial

pentru obținerea acestor beneficii asupra prognosticului, așa cum a fost demonstrat de rezultatele recentului studiu HF-ACTION (*Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*)³³⁷.

Intensitatea și volumul activității fizice

La pacienții cu boală cardiovasculară, datele disponibile nu permit definirea unui volum de exerciții aerobe săptămânale la fel de precis precum cel indicat pentru subiecții sănătoși^{309,310}, prescrierea exercițiilor trebuind adaptată profilului clinic al individului. Pacienții cu risc clinic scăzut, care au antecedente de infarct miocardic acut, CABG, PCI sau cu angină pectorală stabilă sau insuficiență cardiacă cronică pot fi supuși unui antrenament de exerciții aerobe de intensitate moderată până la ridicată de 3-5 ședințe pe săptămână, 30 min per ședință, cu adaptarea frecvenței, duratei și supervizării exercițiilor aerobe în funcție de caracteristicile clinice. Pacienții cu risc moderat spre crescut ar trebui să beneficieze de o prescriere a exercițiilor mai strict individualizată, în funcție de încărcătura metabolică cunoscută a determina semne sau simptome. Totuși, chiar și la pacienții cu mai multe restricții, un număr mic de activități fizice supravegheate corespunzător este benefic pentru a permite menținerea unei vieți independente și a combate depresia dată de boală. Sunt disponibile informații bazate pe dovezi pentru prescrierea exercițiilor aerobe la sub-populații specifice de pacienți cardiaci²⁰⁵.

Evaluarea riscului clinic

La pacienții cu boală cardiovasculară, prescrierea exercițiilor depinde mult de riscul legat de exercițiu. Algoritmii existenți de stratificare a riscului ajută la identificarea pacienților cu risc crescut pentru evenimente cardiovasculare legate de exercițiul fizic și care pot necesita o monitorizare cardiacă mai intensă^{338,339}, iar siguranța programelor de exerciții supravegheate medical este bine stabilită. Apariția evenimentelor cardiovasculare majore în timpul exercițiilor aerobe supravegheate în programele de reabilitare cardiacă este rară: de la 1 la 50 000 la 1 la 120 000 de ore-pacient de exerciții, cu o incidență a deceselor variind între 1 la 340 000 și 1 la 750 000 de ore-pacient de exerciții^{340,341}. Același lucru este valabil și pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție ventriculară stângă redusă, cu simptome clasa II-IV NYHA, aflați sub tratament optim, bazat pe dovezi, pentru insuficiență cardiacă³⁴².

Cele mai importante informații noi

În ultimii ani nu au apărut informații noi majore în acest domeniu.

Lacune rămase

Rămâne să se stabilească dacă:

- Se poate obține o îmbunătățire a prognosticului cu mai puțină activitate fizică (ca durată / intensitate), la grupurile la care nu se pot aplica recomandările (vârstnici, persoane decondiționate, pacienți cu insuficiență cardiacă cronică avansată).
- Relația doză-răspuns dintre fitness cardiorespirator și reducerea riscului cardiovascular observată în prevenția primară este valabilă și în cazul prevenției secundare.
- Activitatea fizică regulată aduce un beneficiu pe termen lung legat de pronostic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.
- Exercițiile de intensitate mare făcute în reprize sunt superioare exercițiilor de intensitate moderată făcute continuu în ceea ce privește îmbunătățirea capacității funcționale și inducerea remodelării favorabile a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

4.5 Managementul factorilor psiho-sociali

Mesaj cheie

- Intervențiile psihologice pot combate stresul psiho-social și pot promova o conduită sănătoasă și un stil de viață sănătos.

Recomandări privind managementul factorilor psihosociali				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Ar trebui prescrise intervenții comportamentale multimodale, educație medicală, exercițiu fizic și terapie psihologică pentru factorii de risc psihosociali și pentru a face față bolii.	I	A	Puternic	195, 197-200
În cazul simptomelor clinic semnificative de depresie, anxietate și ostilitate, ar trebui luate în calcul psihoterapia, tratamentul medicamentos sau ambele. Această abordare poate reduce simptomele legate de dispoziție și poate crește calitatea vieții, deși dovezile despre efectul benefic clar asupra endpointurilor cardiace nu sunt concludente.	IIa	A	Puternic	85, 86, 199, 200, 343-347
^a Clasa de recomandări				
^b Nivelul de evidență				
^c Referințe				

4.5.1 Introducere

Intervențiile psihologice au drept scop combaterea stresului psiho-social și promovarea unei conduite sănătoase și a unui stil de viață sănătos. Intervențiile includ consiliere de grup sau individuală legată de

factorii de risc psiho-social și modalități de a face față bolii, terapie cognitiv-comportamentală, programe de management al stresului, meditație, training autogen, biofeedback, exerciții de respirație, yoga, și/ sau relaxare musculară^{199,200}. Este probabil ca intervențiile psihologice să aibă și alte efecte benefice asupra factorilor de risc și a stării de suferință, chiar și atunci când sunt adăugate unei reabilitări standard¹⁹⁹. Două meta-analize recente și două studii randomizate controlate recente^{199,343,348}, au evidențiat, de asemenea, impactul lor suplimentar asupra prevenției bolilor cardiovasculare, mai ales la pacienții care au atins obiectivele comportamentale³⁴⁹. Există dovezi că programele de intervenție ar trebui individualizate în funcție de profilul de risc individual și să includă aspecte specifice legate de gen^{199,350}.

4.5.2 Intervenții specifice pentru reducerea depresiei, anxietății și stării de suferință

Mai multe studii randomizate controlate și o meta-analiză au fost îndreptate ținând seama de depresia pacienților cu boală cardiovasculară. Pacienții coronarieni cu depresie semnificativă din punct de vedere clinic pot fi tratați în siguranță și eficient cu ajutorul psihoterapiei^{84,85,351-353} sau al inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei³⁵⁴⁻³⁵⁶, deși dovezile pentru efectul benefic asupra endpointurilor cardiace este neconcludent. În timp ce, cele mai multe studii nu au putut evidenția vreun efect benefic semnificativ^{84,351-356}, un studiu randomizat controlat făcut recent a demonstrat mai puține simptome depresive, ca și mai puține evenimente adverse cardiace majore⁸⁵. O analiză secundară a altui studiu randomizat controlat a evidențiat efecte cardiovasculare benefice doar la bărbații albi³⁴⁴, și la pacienții care au răspuns la tratamentul antidepresiv³⁴⁶. Rezultatele din studiile nerandomizate arată că inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei pot avea, de asemenea, potențialul de a ameliora pronosticul bolii cardiovasculare la pacienții depresivi cu³⁴⁵ și fără³⁴⁷ boală cardiovasculară dovedită anterior.

Spre deosebire de depresie, până acum doar foarte puține studii au vizat în mod precis anxietatea la pacienții cu boală cardiovasculară. Un studiu randomizat controlat incluzând intervenții la domiciliu coordonate de asistente medicale pentru pacienții post-CABG a evidențiat efecte pozitive asupra anxietății, dar eșantionul a fost prea mic și perioada de urmărire prea scurtă pentru a demonstra impactul asupra evenimentelor cardiace³⁵⁷.

În așteptarea rezultatelor care să demonstreze că tratarea depresiei sau a anxietății va schimba pronosticul

bolii cardiovasculare, o abordare prudentă în prezent este reprezentată de oferirea de psihoterapie și tratament antidepresiv/ anxiolitic medicamentos pentru pacienții cu depresie semnificativă din punct de vedere clinic. Cei care nu acceptă tratament ar trebui monitorizați atent și tratați din nou dacă simptomele persistă mai mult de 4-6 săptămâni.

În afara tratamentului pentru simptomele legate de dispoziție, există și alte abordări de intervenție psihosocială care s-au dovedit utile. S-a evidențiat în mod repetat că programele de management al stresului îmbunătățesc nu numai starea de bine subiectivă, ci și nivelurile factorilor de risc și evoluția bolii cardiovasculare^{199,200,358}. La pacienții ostili cu boală cardiacă coronariană, o intervenție de control a ostilității ar putea conduce nu numai la scăderea ostilității, ci și la scăderea depresiei, frecvenței cardiace de repaus și a reactivității cardiovasculare la stresul mental, ca și la creșterea suportului social și a gradului de satisfacție față de viață^{359,360}. Pentru femei, pot fi utile tratamente comportamentale specifice de grup pentru reducerea stării de suferință^{348,350,361}. Recent, un program de reducere a stresului bazat pe grup la persoanele de sex feminin, a evidențiat o prelungire a vieții independent de alți factori de pronostic^{348,358}.

Reorganizarea muncii orientată spre creșterea autonomiei și a controlului la locul de muncă poate avea drept rezultat îmbunătățirea suportului social și reducerea reacțiilor la stresul fiziologic. Prin urmare, reducerea stresului legat de muncă la manageri și la supervisorii poate avea efecte benefice asupra sănătății și poate îmbunătăți suportul social perceput de subordonați³⁶².

Cele mai importante informații noi

- Există tot mai multe dovezi că intervențiile psihologice combat stresul psiho-social, promovează conduite sănătoase și contribuie la prevenirea bolii cardiovasculare.

Lacune rămase

- Dovezile că tratamentul depresiei și anxietății semnificative clinic va îmbunătăți endpointurile cardiace sunt neconcludente.

4.6 Greutatea corporală

Mesaje cheie

- Atât excesul ponderal, cât și obezitatea sunt asociate cu riscul de deces în boala cardiovasculară³⁶³⁻³⁶⁵.
- Există o asociere pozitivă lineară a indicelui de masă corporală (IMC) cu mortalitatea generală³⁶³.

- Mortalitatea generală este cea mai scăzută atunci când IMC este de 20-25 kg/m² ³⁶³⁻³⁶⁵.
- Scăderea greutateii sub această limită nu poate fi considerată ca având rol protector împotriva bolii cardiovasculare ³⁶⁶⁻³⁶⁹.

Recomandări privind greutatea corporală				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Se recomandă scăderea în greutate pentru persoanele supraponderale și obeze, deoarece se asociază cu efecte favorabile asupra tensiunii arteriale și a dislipidemie, care ar putea duce la scăderea BCV.	I	A	Puternic	363-365
^a Clasa de recomandări ^b Nivelul de evidență ^c Referințe				

4.6.1 Introducere

În multe țări, o scădere a factorilor de risc major precum hipercolesterolemia și hipertensiunea și, mai recent, a fumatului a fost corelată cu reducerea mortalității de cauză cardiovasculară. Excepțiile de la aceste tendințe sunt greutatea corporală și diabetul, care au avut tendința să crească pe măsură ce alți factori de risc au scăzut. Obezitatea devine o epidemie la nivel mondial atât la adulți, cât și la copii³⁷⁰. Scenariul s-a schimbat într-o asemenea măsură încât în S.U.A., dacă direcțiile în ceea ce privește obezitatea vor continua neschimbate din 2005 până în 2020, obezitatea va depăși din ce în ce mai mult efectele pozitive ale scăderii fumatului³⁷¹. În Europa, un studiu recent cu aproape 360 000 de participanți din nouă țări europene a arătat că obezitatea generală și adipozitatea abdominală sunt ambele asociate cu risc crescut de deces³⁷².

4.6.2 Greutatea corporală și riscul

Este acum clar că una din componentele grăsimii abdominale, țesutul adipos visceral, este un organ endocrin activ, capabil să sintetizeze și să elibereze în fluxul sanguin o varietate importantă de peptide și de compuși non-peptidici care ar putea avea un rol în homeostazia cardiovasculară³⁷³. Acest proces are efect asupra factorilor de risc pentru BCV și de aici asupra riscului, efectele mecanice ale supraponderabilității având efect asupra cauzelor non-cardiovasculare ale morbidității și mortalității. Efectele greutateii corporale crescute asupra sănătății sunt rezumate în **Tabelul 10**. Este interesant faptul că după ajustarea multivariabilă efectele asocierii dintre nivelul lipidelor și risc și dintre greutatea corporală și risc sunt diferite. Nivelurile ridicate ale colesterolului din sânge și nivelurile scăzute ale colesterolului HDL rămân independent asociate cu riscul după reglarea altor factori de risc major, în timp

ce corelarea dintre greutate și risc tinde să-și piardă din importanță. Acest aspect nu ar trebui interpretat ca un indicator al faptului că greutatea corporală nu este importantă; mai degrabă, ea poate fi esențială pentru că influențează riscul prin efectele adverse pe care le are asupra multor factori de risc.

Tabelul 10. Potențialele efecte adverse cardiovasculare ale greutateii corporale crescute

• Creșterea rezistenței la insulină (intoleranță la glucoză, diabet zaharat de tip 2).
• Creșterea tensiunii arteriale
• Creșterea inflamației sistemice și stare protrombotică.
• Albuminurie.
• Dislipidemie (niveluri crescute ale colesterolului total, LDL colesterol, non-HDL colesterol, trigliceridelor, apolipoproteinei B, particulelor mici și dense de LDL, niveluri scăzute ale HDL colesterol, apolipoproteina A1).
• Anomalii cardiovasculare și cerebrovasculare (disfuncție endotelială, insuficiență cardiacă, boală coronariană, fibrilație atrială, accident vascular cerebral, geometrie ventriculară stângă anormală, disfuncție sistolică și diastolică, activitate simpatică ridicată).
HDL = lipoproteină cu densitate înaltă; LDL = lipoproteină cu densitate mică.

4.6.3 Care indice de obezitate este cel mai bun predictor al riscului cardiovascular?

Indicele de masă corporală [greutatea (kg)/înălțimea (m)²] a fost utilizat pe scară largă pentru a defini categoriile greutateii corporale. La adulți, supraponderabilitatea este definită de un IMC variind între 25 și 29,9 kg/m², și obezitatea de un IMC ≥30 kg/m². IMC crescut este puternic asociat cu riscul de boală cardiovasculară. Totuși, există ipoteza că repartizarea pe zone a țesutului adipos este mai importantă în determinarea riscului cardiovascular decât greutatea corporală totală. Acest fapt a contribuit la creșterea interesului pentru măsurători antropometrice ale riscului și pentru o repartizare mai precisă a masei grase și a masei slabe (**Tabelul 11**). Cele mai multe date sunt disponibile pentru IMC, raportul talie: circumferința șoldului și simpla circumferința taliei. Locul optim pentru măsurarea circumferinței taliei este la mijlocul distanței dintre marginea inferioară a coastelor și creasta iliacă superioară anterioară, în ortostatism. Pragurile WHO³⁷⁴ pentru circumferința taliei sunt acceptate în cea mai mare parte a Europei; se recomandă două praguri de acțiune:

- Pragul 1—circumferința taliei ≥94 cm la bărbați și ≥80 cm la femei reprezintă pragul peste care nu ar trebui să mai existe o creștere suplimentară în greutate.
- Pragul 2—circumferința taliei ≥102 cm la bărbați și ≥88 cm la femei reprezintă pragul la care se recomandă reducerea greutateii.

Aceste praguri au fost calculate plecând de la populația caucaziană și sunt necesare puncte-limită diferite

pentru măsurători antropometrice la rase și etnii diferite.

Câteva studii prospective au demonstrat asocieri mai puternice ale mărimii adipozității abdominale cu boala cardiacă coronariană decât IMC sau cu boala cardiacă coronariană la femei^{375,376}, dar nu și la bărbați; aceste studii au fost în general studii mici. Un studiu amplu caz-control a evidențiat că raportul talie:șold a fost asociat mai mult cu infarctul miocardic decât IMC, atât la femei, cât și la bărbați³⁷⁷.

Tabelul 11. Tipuri de măsurători ale obezității generale și ale adipozității abdominale
Măsurători ale obezității generale
Indicele de masă corporală
Măsurători ale adipozității abdominale
Circumferința taliei
Raportul talie:șold
Raportul talie:înnălțime
Măsurători directe ale masei de grăsime
Analiza impedanței bioelectrice
Grosimea pliului cutanat
Măsurători ale obezității generale și ale adipozității abdominale
Absorbțimetrie duală cu raze X
Ecografie
Tomografia computerizată
Imagistică pentru rezonanță magnetică

Este posibil ca circumferința taliei să fie mai puternic asociată cu diabetul decât IMC la femei, dar nu și la bărbați. O meta-analiză recentă a 32 de studii nu a evidențiat nicio diferență între IMC, circumferința taliei și raportul talie:șold în asocierea lor cu incidența diabetului³⁷⁸, și nu a arătat diferențe importante între sexe. Totuși, autorii nu au putut investiga lipsa de omogenitate în rezultatele legate de sex decât limitat, dat fiind numărul mic de studii în fiecare grup. Rezultatele recente din *Prospective Studies Collaboration*³⁶³, incluzând peste 900 000 de participanți au evidențiat asocieri pozitive liniare ale IMC de la 22,5 la 25,0 cu mortalitatea generală.

Într-o analiză combinată a 19 studii prospective (1,46 milioane de adulți albi)³⁶⁴, mortalitatea generală a fost cea mai scăzută la indivizii cu IMC de 20,0-24,9. La o populație asiatică, (1,1 milioane de oameni recrutați în 19 cohorte)³⁶⁵, cel mai mic risc de deces a fost întâlnit în cazul IMC între 22,6-27,5. Riscul a fost crescut în cazul IMC fie mai mari, fie mai mici decât acest interval, într-o asociere în forma de U. Rezultatele acestui studiu, cât și a altor studii precedente făcute în Europa, potrivit cărora același IMC optim se corelează cu cel mai mic risc de deces, contrazice folosirea de cut-off points IMC pentru rasă sau etnie pentru definirea supraponderabilității și obezității³⁶³.

În studiul de cohortă *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), IMC, circumferința taliei și raportul talie:șold au fost toate asociate independent cu mortalitatea generală; autorii au recomandat utilizarea circumferinței taliei sau a raportului talie:șold în plus față de IMC pentru evaluarea riscului de deces; totuși, nu au fost făcute comparații directe între importanța asocierilor dintre diferite măsurători³⁷². Datele sunt comparabile cu rezultatele a patru studii de cohortă la adulți: *British Women's Heart and Health Study*, *Caerphilly Prospective Study*, *Boyd Orr Study* și *Maidstone-Dewsbury Study*³⁷⁹. Datele din aceste studii explică asocierile ușor mai mari ale adipozității centrale cu mortalitatea generală prin cauzalitatea inversă, care este posibil să afecteze IMC (din cauza slăbirii generale a masei musculare totale și a pierderii grăsimii) mai mult decât adipozitatea³⁸⁰.

Plecând de la dovezi referitoare la exactitatea și siguranța mai slabă a măsurării circumferinței taliei și a șoldului³⁸¹⁻³⁸³, nu este posibil ca aceste măsurători ale adipozității viscerale să fie considerate ca alternative ale IMC în practica de rutină; este de asemenea de remarcat faptul că IMC nu a fost un predictor mai puternic al prognosticului decât au fost alte măsurători, în timp ce măsurarea obezității centrale a avut corelații ceva mai puternice cu mortalitatea generală și diabetul de tip 2. O altă întrebare este dacă măsurătorile regionale ale adipozității ar adăuga valoare capacității predictive a IMC pentru identificarea celor cu risc de boală cardiovasculară viitoare. Pe de altă parte, cerința pentru măsurători mai directe ale masei de grăsime, precum cea prin analiza impedanței bioelectrice sau utilizarea grosimii pliului cutanat, pot fi problematice în practica clinică și de sănătate publică de rutină din cauza dificultăților legate de măsurători exacte și sigure³⁸³⁻³⁸⁶. Au fost descrise mai multe măsurători pentru evaluarea distribuției anatomice a grăsimii, precum tomografia computerizată, ecografia (mai ales la nivel epicardic), absorbțimetria duală cu raze X și imagistica prin rezonanță magnetică. Toate aceste tehnici pot fi utilizate pentru a monitoriza schimbările la nivelul grăsimii intra-abdominale. Totuși, ele sunt costisitoare și consumă mult timp și trebuie mai degrabă privite în practică drept instrumente de cercetare specializate decât ca instrumente de rutină pentru evaluarea a riscului.

În prezent, nu par să existe dovezi puternice că măsurarea taliei sau măsurarea directă a masei de grăsime ar putea înlocui IMC în supravegherea de rutină a sănătății publice sau în practica clinică.

4.6.4 Paradoxul obezității în boala arterială coronariană cunoscută

Dacă la nivelul populației obezitatea se asociază cu un risc crescut de incidență a BCV și mortalitate datorată BCV, în rândul persoanelor cu boală arterială coronariană cunoscută dovezile sunt contradictorii. Analize sistematice ale pacienților cu boală arterială coronariană sau supuși PCI au sugerat existența unui „paradox al obezității”, în care obezitatea pare să aibă efect protector împotriva prognosticului nefavorabil³⁶⁶⁻³⁶⁹.

4.6.5 Tratament

Deși dieta, exercițiile și modificările comportamentului sunt terapii principale pentru supraponderabilitate și obezitate (**Tabelul 12**), ele eșuează adesea în tratamentul pe termen lung. Terapia medicală cu orlistat³⁸⁸ și/sau chirurgia bariatrică³⁸⁹ pentru pacienții cu IMC ≥ 40 kg/m² sau IMC ≥ 35 kg/m² asociat cu comorbidiități cu risc crescut reprezintă singurele opțiuni. Acești pacienți ar trebui să fi încercat înainte alte metode convenționale, de dietă și exercițiu, ar trebui să nu sufere de tulburări psihiatrice necontrolate și să fie suficient de sănătoși, astfel încât beneficiile intervenției să depășească riscurile. Problemele majore în domeniul chirurgiei bariatrice sunt lipsa consensului în privința diverselor proceduri disponibile și a perfecționării tehnicilor care vor avansa pentru a scădea riscurile asociate.

Tabelul 12. Clasificarea greutății corporale în funcție de indicele de masă corporală la adulți³⁸⁷	
Adulți (>18 ani)	Indice de masă corporală (kg/m²)
Subponderal	<18,5
Normal	18,5-24,9
Supraponderal	25-29,9
Obez	≥ 30
Clasa 1	30-34,9
Clasa 2	35-39,9
Clasa 3	≥ 40
Clasa 4	≥ 50
Clasa 5	≥ 60
Clasificările Institutului Național de Sănătate (National Institute of Health) și a OMS nu conțin clasele 4 și 5 de obezitate.	

Cele mai importante informații noi

- Nu se poate exclude faptul că subponderabilitatea se asociază cu morbiditate și mortalitate cardiovasculară ridicată.

Lacune rămase

- Dacă măsurătorile regionale ale adipozității adaugă un beneficiu capacității predictive a IMC în identificarea persoanelor cu risc de boală cardiovasculară.
- Identificarea rolului relativ al dietei, exercițiilor și modificării conduitei în managementul persoanelor supraponderale și obeze.

Recomandări în ceea ce privește tensiunea arterială				
Recomandări	Clasa^a	Nivel^b	GRADE	Ref^c
Modificări ale stilului de viață precum controlul greutății, creșterea nivelului de activitate fizică, reducerea consumului de alcool, reducerea aportului de sare, creșterea aportului de fructe și legume și scăderea aportului de grăsimi saturate sunt recomandate tuturor pacienților hipertensivi și celor cu tensiune normal înaltă.	I	B	Puternic	274,285, 390-393
Clasele principale de antihipertensive (de ex. diuretice, IEC, calcii-blocante, antagoniști ai receptorilor de angiotensină și beta-blocante) nu diferă în mod semnificativ în ceea ce privește eficacitatea lor în reducerea TA și pot fi recomandate pentru inițierea și menținerea tratamentului antihipertensiv.	I	A	Puternic	394
Beta-blocantele și diureticele tiazidice nu sunt recomandate la pacienții hipertensivi cu factori de risc metabolici multipli, acestea crescând riscul instalării diabetului zaharat.	III	A	Puternic	395,396
La pacienții diabetici sunt indicați IECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină.	I	A	Puternic	397-399
Estimarea riscului folosind diagrama de risc SCORE este recomandată ca cerință minimă la fiecare pacient hipertensiv.	I	B	Puternic	45,400
Totuși, existând dovezi că afectarea subclinică de organ este un predictor independent al mortalității de cauză cardiovasculară independent de SCORE, ar trebui încurajată o căutare a afectării subclinice de organ, în mod special la indivizii cu risc scăzut sau moderat (SCORE 1-4%).	IIa	B	Slab	45,400
Tratamentul medicamentos trebuie inițiat prompt la pacienții cu hipertensiune grad 3, precum și la pacienți cu hipertensiune grad 1 și 2 care prezintă risc cardiovascular total înalt și foarte înalt.	I	C	Puternic	401
La pacienți cu hipertensiune grad 1 și 2, aflați la risc cardiovascular total moderat, tratamentul medicamentos poate fi amânat câteva săptămâni, iar în cazul celor cu hipertensiune grad 1 fără factori de risc asociați câteva luni, încercându-se normalizarea valorilor tensiionale prin schimbarea stilului de viață.	IIb	C	Slab	401
Tensiunea arterială sistolică ar trebui scăzută <140 mmHg (iar cea diastolică <90 mmHg) la toți pacienții hipertensivi.	IIa	A	Puternic	402-404
La toți pacienții hipertensivi cu boli cardiovasculare constituite sau cu diabet zaharat tip 2 sau cu risc al mortalității de cauză cardiovasculară estimat la 10 ani $\geq 5\%$ (conform diagramei SCORE) ar trebui să fie luat în considerare tratamentul cu statine.	IIa	B	Puternic	405
Tratamentul antiagregant plachetar, în special cu doze mici de aspirină, se recomandă la pacienții hipertensivi cu evenimente cardiovasculare.	I	A	Puternic	398
Tratamentul antiagregant plachetar poate fi luat în considerare și la pacienții hipertensivi fără istoric de boli cardiovasculare, dar cu funcție renală diminuată sau cu risc cardiovascular înalt.	IIb	A	Slab	406-408

^a Clasa de recomandări

^b Nivelul de evidență

^c Referințe

4.7 Tensiunea arterială

Mesaj cheie

- Hipertensiunea arterială reprezintă un factor de risc major pentru boala arterială coronariană, insuficiența cardiacă, patologia cerebrovasculară, arteriopatiile periferice, insuficiența renală și fibrilația atrială.

4.7.1 Introducere

În numeroase studii epidemiologice, hipertensiunea arterială s-a dovedit a fi factor de risc pentru boala arterială coronariană, insuficiența cardiacă, bolile cerebro-vasculare, arteriopatiile periferice, insuficiența renală, și mai recent și pentru fibrilația atrială^{409,410}. De asemenea studii observaționale au arătat că o creștere a valorilor tensionale peste limitele fiziologice este invers corelată cu funcția cognitivă, hipertensiunea arterială asociindu-se astfel cu o incidență mai crescută a demenței⁴¹¹. Date observaționale incluzând >1 milion de subiecți au evidențiat că mortalitatea prin boli cardiace și accidente vasculare cerebrale crește progresiv și linear cu creșterea valorilor tensionale sistolice ≥ 115 mmHg și diastolice ≥ 75 mmHg⁴¹².

Creșterea presiunii pulsului (tensiunea arterială sistolică minus tensiunea arterială diastolică) s-a dovedit în unele studii un predictor mai bun al evenimentelor cardiovasculare, decât tensiunea arterială sistolică și diastolică luate individual⁴¹³, și totodată un parametru important în identificarea pacienților cu hipertensiune arterială sistolică asociată cu un risc crescut⁴¹⁴. Totuși, o metaanaliză incluzând 61 de studii (70% efectuate în Europa)⁴¹², a arătat o predictibilitate mai redusă a presiunii pulsului față de TAS și TAD, aceasta având însă un rol mai important după vârsta de 55 de ani.

Subiecții cu hipertensiune arterială cel mai adesea prezintă factori de risc cardiovascular asociați (diabet zaharat, rezistență la insulină, dislipidemie) și leziuni de organ-țintă. Deoarece factorii de risc au un efect cumulativ, riscul pacienților hipertensivi se consideră crescut chiar și prin creșterea ușoară sau moderată a valorilor tensionale.

4.7.2 Definiția și clasificarea hipertensiunii arteriale

Tabelul 13. Definiția și clasificarea nivelurilor tensiunii arteriale

Categorie	Sistolică (mm/Hg)		Diastolică (mm/Hg)
Optimă	<120	și	<80
Normal	120-129	și/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
Hipertensiune grad 1	140-159	și/sau	90-99
Hipertensiune grad 2	160-179	și/sau	100-109
Hipertensiune grad 3	≥ 180	și/sau	≥ 110
Hipertensiune sistolică izolată	≥ 140	și	<90

* valori ale tensiunii arteriale la pacienții netratați

Hipertensiunea sistolică izolată ar trebui clasificată (1,2 și 3) în funcție de valorile tensionale sistolice corespunzătoare gradelor, tensiunea arterială diastolică fiind <90 mmHg. Gradele 1, 2 și 3 corespund hipertensiunii ușoare, moderate și respectiv severe. Acești termeni au fost în prezent omiși cu scopul de a evita confuzia atunci când se încearcă clasificarea riscului cardiovascular total.

4.7.3 Evaluarea în scop diagnostic

Ghidurile în vigoare ale Societății Europene de Hipertensiune⁴⁰¹ consideră ca următoarele examinări paraclinice să fie efectuate ca teste de rutină la pacienții hipertensivi: glicemia a jeun, colesterolul total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceridele a jeun, potasiemia, uricemia, creatinina serică, clearance-ul estimat al creatininei (conform formulei Cockcroft-Gault) sau rata filtrării glomerulare (utilizând formula *the Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD); ecuația CKD-EPI are o mai mare acuratețe decât ecuația MDRD în special dacă rata filtrării glomerulare estimate >60 mL/min/1,73 m²); hemoglobina și hematocritul, examenul de urină (testul dipstick și microscopic pentru evaluarea microalbuminuriei; efectuarea proteinuriei cantitative în cazul pozitivării dipstick-ului), ECG; în timp ce următoarele teste sunt opționale: ecocardiografia, ecografie carotidiană, indicele gleznă-braț, examenul fundului de ochi și măsurarea vitezei undei pulsului. Dacă glicemia a jeun >5,6 mmol/L (100 mg/dL) sau hemoglobina glicozilată (HbA1c) se află între 5,7-6,4% (*Diabetes Control and Complications Trial* - DCCT-standaridization) este recomandat a se efectua testul toleranței la glucoză (vezi secțiunea 4.8). Printre testele recomandate se numără de asemenea măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu sau monitorizarea ambulatorie pe 24 h a tensiunii arteriale.

4.7.4 Măsurarea tensiunii arteriale

Tensiunea arterială ar trebui măsurată la fiecare individ de mai multe ori în zile diferite. Dacă valorile tensionale prezintă doar o ușoară creștere atunci se vor efectua măsurători repetate pe parcursul a mai multor luni, iar la final în funcție de rezultat se va lua în considerare inițierea sau nu a tratamentului antihipertensiv. Dacă valorile tensionale sunt mai important crescute sau se asociază cu leziuni subclinice de organ, alți factori de risc cardiovascular, boală cardiovasculară constituită sau boală renală, monitorizarea valorilor tensionale trebuie să se efectueze mai frecvent astfel încât să se poată lua o decizie terapeutică optimă. Măsurători repetate ale TA sunt necesare pentru a exclude pacienții care prezintă doar o falsă creștere a tensiunii arteriale, în general observată la primele vizite. S-ar putea ca acest grup de populație să necesite măsurarea tensiunii arteriale mai frecvent decât populația generală, dar probabil nu vor necesita tratament hipotensor, deoarece riscul lor cardiovascular este probabil mic.

La pacienții hipertensivi post-infarct miocardic este posibil să se înregistreze valori tensionale mai scăzute decât anterior infarctului sau chiar să revină la valorile normale fără tratament antihipertensiv. În aceste cazuri, ar trebui efectuate măsurători mai frecvente ale TA pentru a nu fi omiși pacienții la care tensiunea arterială revine la valorile anterioare infarctului și trebuie reînceput tratamentul antihipertensiv.

4.7.5 Măsurarea tensiunii arteriale la cabinet sau în clinică

Având în vedere că aparatele de măsurare a tensiunii arteriale pe bază de mercur au fost retrase de pe piață în unele țări europene, aparatele de măsurare fără mercur au devenit tot mai răspândite. Aceste dispozitive trebuie testate în mod corespunzător și validate în conformitate cu protocoalele standardizate⁴¹⁵. Dispozitivele de măsurare a TA la nivelul degetelor sau antebrăului ar trebui evitate datorită inexactității metodei. Tehnica auscultațională cu un observator instruit și cu un sfingomanometru cu mercur continuă să fie metoda de elecție pentru monitorizare atât în spital cât și la cabinet.

4.7.6 Monitorizarea ambulatorie și la domiciliu a tensiunii arteriale

Atât monitorizarea ambulatorie cât și cea la domiciliu a TA sunt strâns legate de prognostic⁴¹⁶. Monitorizarea poate fi utilă nu doar la pacienții netratați ci și la pacienții aflați sub tratament, cu scopul de a monitoriza efectele tratamentului și de a crește complianța la terapia medicamentoasă. Permite, de asemenea, diagnosticarea a două condiții specifice și anume, hiper-

tensiunea de „halat alb” sau hipertensiunea izolată din cabinetul medical, caracterizată prin valori crescute ale TA la cabinet și valori normale ale TA în ambulator și hipertensiunea „mascată” caracterizată prin valori normale ale TA la cabinet și valori crescute ale TA în ambulator.⁴¹⁷ Valorile prag ale TA pentru definirea hipertensiunii arteriale la monitorizarea pe 24h a TA diferă de cele măsurate la cabinet sau în spital (**Tabelul 14**).

Diagnosticul de hipertensiune și evaluarea tratamentului sunt încă în mare parte bazate pe valorile măsurate la cabinet sau în spital.

Tabelul 14. Valorile prag ale tensiunii arteriale pentru definirea hipertensiunii cu diferite modalități de măsurare ale TA

	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Cabinet sau spital	140	90
24 ore	125-130	80
Zi	130-135	85
Noapte	120	70
Acasă	130-135	85

TA- tensiune arterială; TAS- tensiune arterială sistolică; TAD- tensiune arterială diastolică

4.7.7 Stratificarea riscului în hipertensiunea arterială

Decizia de inițiere a tratamentului farmacologic depinde nu numai de valoarea TA, ci și de riscul cardiovascular total, fiind nevoie de efectuarea unei anamneze corespunzătoare, examinare clinică și paraclinică pentru a identifica:

- prezența bolilor cardiovasculare constituite sau a bolii renale
- prezența BCV subclinice
- co-existența altor factori de risc cardiovasculari.

Evidențierea bolilor cardiovasculare constituite sau a bolii renale (**Tabelul 15**) cresc dramatic riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare indiferent de nivelul TA. Acest lucru se întâmplă și în cazul asocierii hipertensiunii cu alți factori de risc cardiovascular, nu în ultimul rând cu diabetul zaharat.

Co-existența altor factori de risc (fumat, hipercolesterolemie, diabet zaharat, istoric familial de boli cardiovasculare precoce) sporește riscul asociat cu o creștere ușoară a TA⁴⁵.

Stratificarea riscului utilizând diagrama SCORE este o cerință minimă pentru fiecare pacient hipertensiv.

Având în vedere importanța prezenței afectării organelor țintă ca stadiu intermediar în evoluția bolilor vasculare și ca un factor determinant al riscului cardiovascular global, ar trebui căutate cu atenție semnele de interesare a organelor.

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) evidențiată electrocardiografic prin indicele Sokolow-Lyons, indicele Cornell, sau mai recent prin estimarea Novacode⁴¹⁸, este un predictor independent a evenimentelor cardiovasculare. HVS pe ECG poate fi folosită ca instrument de documentare a regresiei HVS, posibil asociată cu reducerea incidenței fibrilației atriale nou instalate⁴¹⁹. Un studiu prospectiv recent s-a concentrat pe voltajul undei R în aVL ca semn prognostic pentru pacienții hipertensivi fără HVS evidențiată pe ECG.

Ecocardiografia are sensibilitate crescută față de electrocardiografie în diagnosticarea HVS și estimarea riscului cardiovascular și poate fi utilă în precizia stratificării riscului global și îndrumarea terapiei. Anomaliile cardiace detectate prin ecocardiografie cuantifică mai exact masa ventriculului stâng și patternul geometric al HVS și au o putere predictivă suplimentară⁴²⁰.

Ecografia carotidiană cu măsurarea IMT sau prezența plăcilor prezic atât infarctul miocardic cât și AVC⁴²¹. Ecografia limitată la arterele carotide comune (un loc mai puțin frecvent de ateroscleroză) mai probabil detectează doar hipertrofia vasculară, în timp ce evaluarea aterosclerozei necesită, de asemenea, vizualizarea bifurcației și/sau a arterelor carotide interne unde plăcile sunt mult mai frecvente. Aceste modificări sunt obișnuite la pacienții hipertensivi netratați fără afectarea organelor țintă la examinarea de rutină; astfel, ecografia carotidiană poate detecta de multe ori modificările vasculare, făcând astfel stratificarea riscului mult mai precisă.

Prezența afectării arteriale poate fi de asemenea sugerată de un indice gleznă-braț <0,9. Un IGB scăzut indică ateroscleroză avansată⁴²², în timp ce măsurarea IMT carotidian este capabilă să detecteze modificările precoce⁴²¹.

Măsurarea vitezei undei pulsului carotido-femural oferă o evaluare cuprinzătoare non-invazivă a rigidității arteriale⁴²³ și are o valoare predictivă independentă pentru morbiditatea cardiovasculară și cea generală, evenimentele coronariene și AVC la pacienții cu HTA esențială necomplicată precum și la populația generală. Deși relația dintre rigiditatea aortică și evenimente este continuă, a fost sugerat un prag de peste 12 m/s ca o estimare potrivită a alterării semnificative a funcției aortice la pacienții hipertensivi de vârstă medie.

Diagnosticul de hipertensiune secundară de cauză renală este bazat pe constatarea unei funcții renale reduse sau/și evidențierea albuminuriei. Insuficiența renală este clasificată în funcție de rata de filtrare glome-

ulară calculată folosind MDRD, formula Cockcroft-Gault sau CKD-EPI. Cu ajutorul celor trei formule se poate detecta afectarea ușoară a funcției renale în special dacă valoarea creatininei serice este încă în limite normale și greutatea corporală este scăzută și/sau vârsta este avansată.

La pacienții hipertensivi cu sau fără diabet, microalbuminuria, chiar sub valorile prag utilizate în prezent, prevestește evenimentele cardiovasculare⁴²⁴ și o relație continuă între mortalitatea de cauză cardiovasculară și de cauză non-cardiovasculară și valorile raportului proteinurie/creatinină >3,9 mg/g la bărbați și >7,5 mg/g la femei a fost raportată în mai multe studii. Microalbuminuria poate fi măsurată din probele de urină spontane (urina pe 24 h sau probele de urină din timpul nopții nu sunt indicate datorită inexactității colectării probelor) prin indexarea concentrației albuminei urinare la concentrația creatininei urinare.

În concluzie, există dovezi că afectarea subclinică de organ prezice mortalitatea cardiovasculară independent de SCORE și combinația poate îmbunătăți estimarea riscului în special la subiecții aflați la risc scăzut sau moderat (SCORE 1-4 %) ⁴⁰⁰.

4.7.8 Pe cine tratăm și când inițiem tratamentul antihipertensiv?

Decizia de inițiere a tratamentului antihipertensiv depinde de TA (**Tabelul 13**) și de riscul cardiovascular total (**Tabelul 15**). Toți pacienții a căror TA indică grad 2 sau 3 de hipertensiune la măsuratori repetate sunt candidați pentru tratament medicamentos; un număr mare de trialuri placebo controlate au demonstrat că la pacienții cu astfel de valori TA, scăderea TA reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară independent de nivelul total de risc.

Dovezile pentru beneficiul tratării pacienților cu HTA grad 1 sunt insuficiente, deoarece studiile anterioare la pacienți cu hipertensiune ușoară au inclus în cea mai mare parte pacienți aflați la risc înalt.

Promptitudinea în inițierea terapiei farmacologice depinde de nivelul riscului cardiovascular total. O întârziere în obținerea controlului TA la pacienții hipertensivi aflați la risc înalt este asociată cu un prognostic nefavorabil. Tratamentul medicamentos ar trebui inițiat cât mai repede în HTA gradul 3 precum și la pacienții cu HTA gradul 1 și gradul 2 care au risc cardiovascular total înalt sau foarte înalt. La pacienții cu HTA gr ad 1 sau 2 cu risc cardiovascular moderat, terapia medicamentoasă poate fi amânată pentru câteva săptămâni, și la cei cu HTA grad 1 fără alți factori de risc poate fi amânată pentru câteva luni. Cu toate acestea, chiar și

la acești pacienți, lipsa de control a TA după o anumită perioadă de măsuri ne-farmacologice, poate conduce la adăugarea unui medicament în tratament.

În general, tratamentul precoce de scădere a TA înainte de apariția leziunilor de organ sau înainte ca acestea să devină ireversibile, este o recomandare prudentă. Acest lucru se datorează faptului că, la pacienții hipertensivi cu risc ridicat, chiar și terapia cardiovasculară intensă, deși benefică, nu poate scădea riscul cardiovascular total sub pragul de risc înalt.

Inițierea terapiei medicamentoase la pacienții diabetici cu TA normal înaltă nu este în prezent susținută de dovezile din studii. Pentru moment, este prudent să se recomande inițierea terapiei la pacienții diabetici cu TA normal înaltă, dacă sunt prezente leziuni subclinice de organ (în special microalbuminuria și proteinuria).

La subiecții cu TA normal înaltă (TAS 130-139 mmHg, TAD 85-89 mmHg) necomplicată de diabet sau evenimente cardiovasculare anterioare, nu există nicio dovadă a beneficiului tratamentului, exceptând o întârziere a debutului hipertensiunii.

Modificarea stilului de viață și atenta monitorizare a TA sunt recomandate indivizilor cu TA normal înaltă care au risc adițional scăzut sau moderat⁴⁰¹.

4.7.9 Cum tratăm

4.7.9.1 Stilul de viață

Măsurile de modificare ale stilului de viață singure, pot fi suficiente la pacienții cu TA ușor crescută și ar trebui recomandate întotdeauna și pacienților cu medicație antihipertensivă, putând determina scăderea dozei de medicament necesară obținerii unui control al TA.

Modificarea stilului de viață include: scăderea greutății corporale la pacienții supraponderali, reducerea consumului de sare la <5 g/zi, restricția consumului de alcool la nu mai mult de 20 g/zi de etanol la bărbați și 10 g/zi de etanol la femei, și activitatea fizică regulată la persoanele sedentare.

Efectul de scădere a TA în cazul creșterii valorilor potasiului a fost bine documentat în cazul dietei DASH (bogată în fructe, legume și produse lactate degresate cu un conținut redus de colesterol și grăsimi saturate). Astfel pacienții hipertensivi ar trebui sfătuiți să consume mai multe fructe și legume (4-6 porții pe zi, de exemplu 400 g) și să reducă aportul de grăsimi saturate și colesterol.

Deoarece fumatul are o influență particulară asupra riscului cardiovascular, ar trebui depuse eforturi pentru a ajuta pacienții hipertensivi fumători să renunțe la

Tabelul 15. Factori care influențează prognosticul în hipertensiune

Factor de risc	Afectare de organ țintă	Diabet zaharat	BCV constituită sau boală renală
TAS și TAD	HVS pe ECG (Sokolow-Lyons >38 mm sau Cornell >2440 mm/ms) sau Novacode LVMI>130 g/m ² (F), >115 g/m ² (B).	Glicemie a jeune ≥7,0 mmol/L (126 mg/dl) sau glicemie postprandial >11,0 mmol/L (198 mg/dl)	Boli cerebrovasculare: AVC ischemic, hemoragie cerebrală, atac ischemic tranzitor
Presiunea pulsului (la pacienții vârstnici)	HVS detectată ecocardiografică (LVMI ≥125 g/m ² (B), ≥110 g/m ² (F))		Boli cardiace: infarct miocardic, angină, revascularizare coronariană, insuficiența cardiacă.
Vârsta (B >55 ani, F >65 ani)	Îngroșarea peretelui carotidian (IMT >0,9 mm) sau plăci		Boli renale: nefropatie diabetică, insuficiență renală (creatinina serică >133 umol/L (1,5 mg/dl)(B), >124 umol/L (1,4 mg/dl) (F), proteinurie (>300 mg/24 h).
Fumatul	Velocitatea undei pulsului carotido-femural >12 m/s		Boală arterială periferică
Dislipidemie: Col Total >5,0 mmol/l (190 mg/dl); sau LDL col >3,0 mmol/l (115 mg/dl); sau HDL col <1,0 mmol/l (40 mg/dl) (B) , <1,2 mmol/l (46 mg/dl) (F); sau Trigliceride >1,7 mmol/l (150 mg/dl)	Indice gleză-brat <0,9		Retinopatie avansată: hemoragie sau exudate, edem papilar.
Glicemia a jeune 5,5-6,9 mmol/L (100-125 mg/dl)	Ușoară creștere a creatininei serice : 115-133 umol/l (1,3-1,5 mg/dl) (B), 107-124 umol/l (1,2-1,4 mg/dl) (F)		
Test de toleranță la glucoză modificat	RFG scăzută ^a (<60 ml/min/1,73 m ²) sau clearance la creatinină ^b (<60 ml/min)		
Obezitate abdominală: circumferința taliei >102 cm (B), >88 cm (F)	Microalbuminurie 30-300 mg/24 h sau raportul albumină/creatinină: ≥22 mg/g (≥2,5 mg/mmol) (B), ≥31 mg/g (≥3,5 mg/mmol) (F)		
Istoric familial de BCV precoce: vârsta <55ani (B), <65 (F).			

IGB - indice gleză-brat; BCV - boli cardiovasculare; TAD - tensiune arterială diastolică; RFG-rata de filtrare glomerulară; F- femei; IMT- indice intimă-medie; LDL- low density lipoprotein; HVS- hipertrofie ventriculară stângă; LVMI- index de masă ventriculară stângă, B-bărbați; TAS - tensiune arterială sistolică; Col total- colesterol total; TG - trigliceride.

^a Risc maxim pentru HVS concentrică: LVMI crescut cu un raport grosime perete/rază ≥ 0,42.

^b formula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

^c formula Cockcroft – Gault.

fumat putând fi luate în considerare terapia de substituție nicotinică, terapia cu bupropione sau varenciclină. Deoarece fumatul poate să crească valorile tensionale diurne, renunțarea la fumat ar putea conduce la un mai bun control al valorilor tensionale 425 cel puțin la marii fumători. Întrucât complianța pe termen lung a modificării stilului de viață poate fi deficitară, este necesară întărirea recomandărilor o dată cu măsurarea TA.

4.7.9.2 Medicația antihipertensivă

Numărul mare de studii randomizate efectuate asupra medicației antihipertensive, atât studiile care compară medicamentele active cu medicația placebo, cât și cele care compară scheme de tratament bazate pe diferiți compuși, confirmă următoarele: i) principalele beneficii ale tratamentelor antihipertensive se datorează scăderii TA *per se*, fiind în mare măsură independente de medicamentele utilizate; ii) diureticele tiazidice și tiazidic-like (clortalidona și indapamida), beta blocantele, antagoniștii canalelor de calciu, inhibitorii enzimei de conversie și antagoniștii receptorilor de angiotensină pot să reducă într-un mod adecvat TA, și să scadă semnificativ riscul de mortalitate și morbiditate cardio-vasculară. Astfel, toate aceste medicamente sunt recomandate pentru inițierea și întreținerea unui tratament antihipertensiv fie ca monoterapie sau în diferite combinații.

Poziția beta blocantelor ca primă alegere în medicația antihipertensivă a fost pusă la îndoială în ultimul deceniu. Cea mai recentă meta-analiză a 147 de studii randomizate 394 raportează doar o ușoară inferioritate a beta blocantelor în prevenirea accidentului vascular cerebral (17% comparativ cu 29% în cazul altor agenți), dar un efect similar cu alte medicamente în prevenirea evenimentelor coronariene și a insuficienței cardiace și o eficacitate mai mare decât alte substanțe la pacienții cu un eveniment coronarian recent. Aceste constatări sunt în concordanță cu studiul *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)⁴²⁶. De asemenea, aceste rezultate coincid cu un studiu observațional complex efectuat pe subiecți cu diferite regimuri de medicație antihipertensivă, pentru o perioadă mai lungă de timp decât în studiile clinice randomizate, și în care incidența evenimentelor coronariene nu a fost mai mare în cazul tratamentului bazat pe atenolol comparativ cu alte hipotensoare⁴⁰⁵.

Cu toate acestea, deoarece beta blocantele induc creșterea în greutate, au efecte adverse asupra metabolismului lipidic³⁹⁵ și cresc (comparativ cu alte medicamente) incidența de diabet zaharat, nu sunt de preferat la pacienții hipertensivi cu multipli factori de risc metabolici

(de exemplu: obezitatea abdominală, alterarea glicemiei á jeun și scăderea toleranței la glucoză), condiții care cresc riscul de debut al diabetului zaharat. Acest lucru este valabil și pentru diureticele tiazidice, care au efecte dislipidemice și diabetogene, în mod special când sunt utilizate în doze mari. În studiile care au arătat un exces relativ al diabetului zaharat, diureticele tiazidice au fost frecvent administrate împreună cu beta blocantele, făcând astfel dificil de apreciat distincția între contribuția fiecărui agent medicamentos la acest proces. Cu toate acestea, acest lucru se poate să nu fie valabil pentru beta blocantele vasodilatatoare precum carvedilol și nebivolol, care au acțiune dismetabolică ușoară sau chiar absentă, și o incidență mai redusă a diabetului zaharat comparativ cu beta blocantele convenționale. De asemenea este încă neclar dacă diabetul zaharat indus de medicamente are același pronostic negativ cu cel apărut în condiții naturale.

Studiile care au evaluat endpointuri moderate sugerează alte diferențe între diferite medicamente antihipertensive sau compuși: inhibitorii enzimei de conversie și antagoniștii receptorilor de angiotensină sunt în mod particular eficienți în reducerea hipertrofiei ventriculului stâng, inclusiv a componentei fibroase; sunt de asemenea destul de eficienți în reducerea microalbuminuriei și proteinuriei, în păstrarea funcției renale și în întârzierea apariției stadiului final de boală renală; Blocantele canalelor de calciu, în afară de faptul că sunt eficiente în hipertrofia ventriculului stâng, aparent sunt eficiente în încetinirea progresiei hipertrofiei carotidienă și a aterosclerozei.

Dovezile cu privire la beneficiile altor clase de medicamente sunt mult mai limitate. Alfa₁-blocantele, agenții cu acțiune centrală [agoniștii adrenoreceptorilor alfa₂, agoniștii receptorilor de imidazol (I1)], medicamentele antialdosteronice scad eficient TA. Totuși, nu sunt date care să documenteze abilitatea acestora de a reduce morbiditatea și mortalitatea cardio-vasculară. Cu toate acestea, toți acești agenți au fost utilizați în mod frecvent ca medicație asociată în diferite studii de documentare a protecției cardiovasculare, și pot fi astfel folosiți în tratamentul combinat al TA.

Aliskirenul, care inhibă efectul reninei și al pro-reninei pe receptorii specifici, scade eficient tensiunea⁴²⁷ și are efect antiproteinuric. Cu toate acestea, efectul său asupra mortalității și morbidității cardio-vasculare nu a fost încă dovedit, dar un număr de studii se află în curs de desfășurare.

Considerentele legate de costuri nu ar trebui să predomine asupra eficacității, tolerabilității și siguranței

fiecărui pacient în parte. Medicamentele cu acțiune pe 24 de ore ar trebui preferate. Simplificarea tratamentului îmbunătățește aderența pacientului, în timp ce controlul eficient al TA pe 24 de ore este important din punct de vedere al prognosticului în plus față de controlul TA la cabinet. Medicamentele cu acțiune prelungită minimizează variabilitatea valorilor TA, ceea ce poate oferi protecție împotriva progresiei leziunilor de organ și împotriva riscului evenimentelor cardio-vasculare.

4.7.9.3 *Tratamentul combinat*

Tratamentul combinat este necesar pentru a controla TA la majoritatea pacienților. Adăugarea unui medicament dintr-o altă clasă trebuie considerată ca o strategie de tratament recomandabilă, dacă medicamentul inițial trebuie retras din cauza efectelor secundare, sau datorită ineficienței. Reducerea TA determinată de asocierea a două substanțe din clase diferite, este de 5 ori mai puternică decât dublarea dozei unui singur medicament⁴²⁸. Combinația a două medicamente ar putea să ofere avantaje și la inițierea tratamentului, în mod particular la pacienții cu un risc crescut, la care controlul precoce al TA este de dorit. Asociațiile medicamentoase cu doze fixe simplifică tratamentul și îmbunătățesc complianța pacientului. Dovezi ale eficienței scăderii TA, au fost obținute în mod particular pentru combinația dintre un diuretic și inhibitor de enzimă de conversie sau antagonist al receptorilor de angiotensină sau blocant de canale de calciu^{429,430}.

În ciuda dovezilor din studii de scădere a evenimentelor, combinația de diuretic și beta blocant favorizează apariția diabetului și ar trebui evitată, cu excepția situațiilor în care sunt necesare din alte motive. Combinarea unui inhibitor de enzimă de conversie cu un antagonist de receptor de angiotensină este asociată cu o creștere semnificativă a efectelor secundare grave⁴³¹. Beneficiile la pacienții diabetici cu proteinurie (datorită efectului antiproteinuric superior) așteaptă confirmarea trialurilor.

La 15-20% din pacienții hipertensivi, este necesară o combinație de trei medicamente pentru a se obține controlul TA; cea mai rațională combinație pare să fie: un blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, un blocant de canale de calciu și un diuretic în doze eficiente.

4.7.9.4 *Țintele TA*

Există suficiente dovezi pentru a recomanda ca TAS să fie redusă la <140 mmHg (și TAD la <90 mmHg) la

toți pacienții hipertensivi. Dovezile lipsesc doar în cazul pacienților vârstnici, în cazul cărora beneficiile scăderii TAS la <140 mmHg nu au fost testate în trialurile randomizate.

Recomandarea ghidurilor anterioare⁴⁰¹ de a ținti o TAS mai scăzută (<130 mmHg) la pacienții diabetici și la cei cu risc cardiovascular foarte înalt (cu evenimente cardiace anterioare) nu este susținută de dovezile din studii. Analiza trialurilor efectuate pe scară largă (ex. ONTARGET, INVEST și VALUE), deși afectată de comparația cu studiile non-randomizate, sugerează că cel puțin la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular înalt, scăderea TAS sub 130 mmHg nu aduce beneficii, sau poate chiar să dăuneze, exceptând poate accidentul vascular cerebral. Un fenomen de tip curbă J, nu poate fi exclus pentru atingerea valorilor TAS sub 130 mmHg⁴³².

În ciuda limitărilor lor evidente și a puterii scăzute a dovezilor, analizele post-hoc indică o reducere progresivă a incidenței evenimentelor cardiovasculare concomitent cu scăderea progresivă a TAS la ~120 mmHg și TAD la ~75 mmHg⁴²¹, deși beneficiul suplimentar la valori scăzute ale TA devine mic. Un fenomen de tip curbă J este puțin probabil să apară mai jos față de aceste valori, cu excepția probabilă a pacienților cu boală aterosclerotică avansată.

Pe baza datelor actuale, ar putea fi prudent să se recomande scăderea TAS/ TAD la valori cuprinse în intervalul 130-139/80-85 mmHg, și eventual apropiat de valorile minime ale acestui interval, la toți pacienții hipertensivi. În acest sens sunt necesare mai multe dovezi de la trialurile controlate randomizate.

4.7.9.5 *Hipertensiunea în condiții speciale* *Diabetul zaharat (vezi Secțiunea 4.8.)*

La pacienții diabetici, tratamentul antihipertensiv ar trebui inițiat întotdeauna când TA este $\geq 140/90$ mmHg. În prezent inițierea tratamentului în cazul TA normal înalte, nu este susținută de dovezile din studiile clinice.

Meta-analiza trialurilor disponibile, arată că în diabet, toate clasele majore de antihipertensive protejează împotriva complicațiilor cardiovasculare, probabil prin efectul protector de scădere a TA *per se*. De aceea pot fi luate toate în considerare în momentul alegerii tratamentului. Asociațiile medicamentoase sunt de obicei necesare pentru reducerea TA în diabet. Un blocant al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (inhibitor de enzimă de conversie/ antagonist de receptor de angiotensină) ar trebui întotdeauna introdus din cauza efectelor superioare de protecție împotriva inițierii și progresiei nefropatiei.

Hipertensiunea arterială la vârstnici

Meta-analizele extinse confirmă faptul că tratamentul în cazul vârstnicilor hipertensivi este extrem de benefic. Beneficiul pacienților în vârstă de >65 de ani nu este mai mic decât al pacienților tineri.

Afirmația conform căreia, diferite clase de antihipertensive diferă semnificativ în abilitatea lor de a scădea TA și de a reduce riscul cardiovascular la vârstnici comparativ cu tinerii, nu a fost demonstrată. Astfel, alegerea medicamentului nu ar trebui ghidată de vârstă. Diureticele tiazidice, inhibitorii enzimei de conversie, blocantele canalelor de calciu, antagoniștii receptorilor de angiotensină și beta blocantele pot fi utilizate pentru inițierea și întreținerea tratamentului și la vârstnici.

În cazul vârstnicilor, studiile realizate s-au adresat doar pacienților cu o TAS ≥ 160 mmHg, și în nici un studiu nu s-a atins o TAS medie de <140 mmHg. Este necesară efectuarea unor studii la pacienți cu valori tensionale de inițiere mai scăzute și atingerea unor valori mai scăzute ale TA sub tratament.

Dovezi conform cărora tratamentul antihipertensiv are beneficii și la pacienții cu vârsta ≥ 80 ani sunt acum disponibile în urma unui studiu efectuat. Tratamentul hipotensor ar trebui inițiat sau continuat când pacientul împlinește vârsta de 80 de ani, începând cu monoterapie și adăugând un al doilea medicament dacă e necesar. Deoarece pacienții hipertensivi din studiul *Very Elderly Trial* (HYVET) au fost în general într-o stare bună⁴³³, încercarea de a extrapola datele HYVET la pacienții octogenari, care sunt mult mai fragili, este incertă. Decizia de a trata ar trebui luată în funcție de individ, și pacienții ar trebui să își monitorizeze cu atenție TA pe durata tratamentului, inclusiv măsurarea TA în ortostatism.

4.7.9.6 Durata tratamentului

În general, tratamentul antihipertensiv trebuie menținut pe termen nelimitat. Întreruperea tratamentului la pacienții hipertensivi este urmată în mare parte de revenirea TA la valorile anterioare tratamentului.

4.7.9.7 Medicamente hipolipemiente

Toți pacienții hipertensivi cu boli cardiovasculare diagnosticate sau cu diabet zaharat de tip 2 sau cu un risc cardiovascular estimat la 10 ani $\geq 5\%$ (pe baza diagramei SCORE) trebuie luați în considerare pentru terapia cu statine ce vizează atingerea obiectivelor țintă menționate la secțiunea 4.9.

4.7.9.8 Tratamentul cu antiagregante plachetare

Tratamentul antiplachetar, în special aspirina în doze mici, ar trebui să fie prescrisă la pacienții hipertensivi

cu evenimente cardiovasculare. Poate de asemenea, să fie luată în considerare la pacienții hipertensivi fără istoric de boli cardiovasculare, cu funcție renală redusă, sau la cei cu risc cardiovascular ridicat. Pacienților cărora li se administrează aspirină ar trebui să le fie acordată întotdeauna o atenție crescută datorită riscului de sângerare, în special gastro-intestinală.

Informații noi importante

- Leziunile subclinice de organ în hipertensiune sunt un factor predictiv al decesului cardiovascular independent de riscul SCORE, iar asocierea celor două poate îmbunătăți predicția riscului de deces, în special la persoanele cu risc cardiovascular mic și moderat (SCORE 1-4%).
- Tratamentul antihipertensiv este benefic la pacienții cu vârsta ≥ 80 ani.

Lacunele rămase

- Ar trebuie prescrise medicamente antihipertensive tuturor persoanelor cu hipertensiune arterială gradul 1, chiar și atunci când riscul de cardiovascular total este scăzut sau moderat?
- Ar trebui prescrisă medicație antihipertensivă vârstnicilor cu hipertensiune arterială gradul 1, și ar trebui să fie stabilită și în cazul lor valoarea țintă a TA <140/90 mmHg?
- Ar trebui inițiat tratamentul medicamentos la pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu un eveniment vascular cerebral sau boli cardiovasculare atunci când TA este încă în intervalul normală/crescută, și ar trebui ca ținta TA să fie <130/80 mmHg la acești pacienți?
- Care sunt cele mai mici valori TA sigure de atins prin tratament în diferite condiții clinice?
- Poate stilul de viață echilibrat, despre care se știe că reduce TA, să fie de asemenea responsabil de reducerea morbidității și mortalității în hipertensiune?

4.8 Țintele terapeutice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Mesaje cheie

- Managementul intensiv al hiperglicemiei în diabetul zaharat reduce riscul de complicații microvasculare și, într-o mai mică măsură, cel al bolilor cardiovasculare.
- Tratament intensiv al TA în diabetul zaharat reduce riscul complicațiilor macrovasculare și microvasculare.

- Asocierile medicamentoase antihipertensive sunt de obicei necesare pentru a atinge valorile țintă.

4.8.1 Introducere

Boala cardiovasculară este principala cauză de morbiditate și mortalitate la persoanele cu diabet zaharat. Controlul agresiv al hipertensiunii arteriale și scăderea nivelului de colesterol cu statine reduce riscul de evenimente cardiovasculare, și există dovezi concludente că îmbunătățirea controlului glicemic reduce semnificativ riscul de a dezvolta complicații diabetice microvasculare (retinopatie, nefropatie, și neuropatie). În timp ce datele existente indică o relație între nivelurile crescute ale glicemiei și evenimentele cardiovasculare, până de curând au existat puține dovezi care să specifice că atingând valorile țintă ale glicemiei se poate reduce frecvența evenimentelor cardiovasculare.

4.8.2 Dovezi ale recomandărilor actuale privind prevenirea bolilor cardiovasculare în diabet

Cu excepția gestionării nivelului glucozei, preveniția BCV urmează aceleași principii generale ca și pentru persoanele care nu au diabet zaharat. O abordare multifactorială în ceea ce privește tratamentul și atingerea unor valori scăzute ale TA și ale concentrațiilor de LDL colesterol și colesterol total este deosebit de importantă, și multe dintre țintele tratamentului sunt mai dificil de obținut la pacienții cu diabet zaharat. Pacientul tipic cu diabet zaharat de tip 2 prezintă mulți factori de risc cardiovasculari, fiecare dintre aceștia trebuind să fie tratat în conformitate cu ghidurile existente.

4.8.3 Controlul glicemiei

Studiul UKPDS a evaluat efectul îmbunătățirii controlului metabolic asupra riscului de a dezvolta eveni-

mente coronariene sau alte evenimente cardiovasculare^{434,439}. Studiul a demonstrat o reducere cu 16% a riscului pentru infarct miocardic, care nu a fost semnificativ statistic ($p=0,052$) în cazul unei diferențe de 0,9% a HbA_{1c} între grupul cu tratament agresiv și cel cu terapie convențională. Media valorilor HbA_{1c} în grupul cu tratament intensiv a fost de 7,0% (53 mmol/mol). La pacienții supraponderali tratați cu metformin, a fost observată o reducere semnificativă a riscului de infarct miocardic ($p < 0,01$).

Majoritatea pacienților din UKPDS au fost urmăriți pe o perioadă de încă 10 ani post-studiu pentru monitorizare⁴⁴⁴. Nu a fost făcută nici o încercare în vederea menținerii terapiei atribuite anterior și controlul glicemic în cele două grupuri a devenit rapid convergent. Grupul cu tratament intensiv a avut o reducere de 17% a riscului relativ de decese cauzate de diabet ($p = 0,01$), o reducere de 15% a riscului de infarct miocardic ($p = 0,01$), și o reducere de 13% a riscului de deces de orice altă cauză ($p = 0,007$). Acest așa-numit efect «de moștenire», de asemenea, s-a observat și în grupul celor tratați cu metformin, în care pacienții tratați cu metformin au menținut un nivel redus al evenimentelor cardiovasculare, comparativ cu cei care erau pe terapia convențională. Efectul similar de „moștenire” a fost observat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 cu control glicemic precoce intensiv în studiul DCCT /EDIC⁴⁴⁵.

4.8.4 Valorile țintă ale glicemiei

Au fost efectuate trei studii recente pentru a vedea dacă evenimentele cardiovasculare ar putea fi reduce și mai mult dacă s-ar reduce valoarea țintă a HbA_{1c} ^{435, 438,446}. În cadrul studiului ACCORD >10 000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și fie cu istoric de BCV, fie

Recomandări cu privire la diabetul zaharat				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Pentru prevenirea BCV la diabetici se recomandă ca valoare țintă a HbA_{1c} să fie <7,0% (<53 mmol/mol).	I	A	Puternic	434, 435
Statinele sunt recomandate pentru a reduce riscul cardiovascular în diabetul zaharat.	I	A	Puternic	166, 436
Hipoglicemia și luarea excesivă în greutate trebuie evitate și la pacienții cu boli complexe pot fi necesare abordări individuale (atât în ceea ce privește valorile țintă cât și opțiunea medicamentoasă).	I	B	Puternic	435, 437, 438
Metforminul ar trebui utilizat ca terapie de primă linie, dacă este tolerat și nu are contraindicații.	IIa	B	Puternic	439
Reducerea suplimentară a HbA_{1c} la o valoare țintă de <6,5% (<48 mmol/mol) (cel mai scăzut nivel posibil al HbA_{1c} care poate fi atins în siguranță) ar putea fi utilă pentru boala nou diagnosticată. Pentru pacienții cunoscuți de mult timp cu diabet zaharat această țintă poate reduce riscul complicațiilor microvasculare.	IIb	B	Slab	435
Valorile țintă ale TA în diabet se recomandă să fie <140/80 mmHg.	I	A	Puternic	440, 441
Ținta LDL colesterol este <2,5 mmol/L, pentru pacienții fără patologie aterosclerotică valoarea colesterolului total poate fi <4,5 mmol/L, cu o țintă mai mică a LDL colesterol de <1,8 mmol/L (utilizând doze mai mari de statine) pentru pacienții diabetici cu risc foarte mare de BCV.	IIb	B	Slab	442
Terapia antiagregantă plachetară cu aspirină nu este recomandată la pacienții cu diabet zaharat care nu au dovezi clinice ale bolii aterosclerotice.	III	A	Puternic	443

SCA = sindrom coronarian acut; TA = tensiune arterială; BCR = boală cronică de rinichi; BCV = boli cardiovasculare; HbA_{1c} = hemoglobina glicozilată; LDL = lipoproteine cu densitate scăzută

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Referințe.

cu factori de risc cardiovascular adiționali au fost randomizați la o terapie agresivă, cu o țintă a HbA_{1c} <6,0% (42 mmol/mol) sau la control glicemic standard (ținta HbA_{1c} 7,0-7,9%, 53-63 mmol/mol). HbA_{1c} a scăzut rapid în grupul cu terapie agresivă, cu o medie a HbA_{1c} de 6,7% (50 mmol/mol) în 4 luni și 6,4% (46 mmol/mol) la 1 an. Studiul a fost oprit prematur la 3,5 ani din cauza unei creșteri semnificative a ratei mortalității totale în grupul cu tratament agresiv: 257 vs 203 ($p = 0,04$) pentru decese din orice cauză și 135 vs 94 ($p = 0,02$) pentru decese din cauze cardiovasculare. Au fost semnificativ mai multe cazuri de hipoglicemie care au necesitat intervenție terapeutică în cadrul grupului cu terapie agresivă, și care au prezentat, de asemenea, o creștere semnificativă în greutate. Motivul pentru prognosticul mai slab în grupul cu terapie agresivă nu este clar, dar ar putea fi asociat cu hipoglicemia.

Studiul ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) a randomizat >11 000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 într-un grup cu control standard al glicemiei și unul cu control intensiv⁴³⁵. Valoarea țintă a HbA_{1c} a fost de 6,5% (48 mmol/mol) (cu 0,5% mai mare decât în ACCORD). Valoarea medie finală a HbA_{1c} a fost similară cu cele din studiul ACCORD, dar reducerea HbA_{1c} în grupul cu terapie agresivă a fost atinsă mai târziu în ADVANCE, cu o medie la 6 luni a HbA_{1c} de 7% (53 mmol/mol) și care nu ating valoarea finală de 6,5% (48 mmol/mol) până la ~36 de luni. Control intensiv a redus în mod semnificativ numărul total de evenimente majore macrovasculare (moartea de cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal) și evenimente majore microvasculare (nefropatia sau retinopatia nouă sau agravată), dar numai reducerea evenimentelor microvasculare a fost semnificativă statistic. Creșterea în greutate și hipoglicemia au fost mai puțin frecvente decât în studiul ACCORD.

Studiul mai mic VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) a atins o medie a HbA_{1c} de 6,9% (52 mmol/mol) în grupul cu terapie agresivă comparativ cu 8,4% (68 mmol/mol) în grupul standard⁴³⁸. Nu a fost nici o diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește obiectivele primare și nici pentru mortalitatea de orice cauză.

4.8.5 Meta-analize și recenzii sistematice

O meta-analiză asupra controlului intensiv al glicemiei ce a inclus date din UKPDS, PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*), ACCORD, ADVANCE, și VADT⁴⁴⁷ a arătat o reducere semnificativă a infarctului miocardic non-fatal și a

evenimentelor coronariene, dar nici un efect asupra accidentului vascular cerebral sau a mortalității totale. Această analiză poate fi contestată întrucât studiul PROactive a fost un studiu cu pioglitazonă comparativ cu placebo, și nu un studiu al controlului intens al valorilor glicemice⁴⁴⁸. O meta-analiză mai recentă a examinat studiile cu control glicemic intensiv comparativ cu cel convențional, dar nu a inclus studiul PROactive, și a utilizat din nou studiile UKPDS, ACCORD, ADVANCE, și VADT⁴⁴⁹. Rezultate similare au fost observate în ceea ce privește reducerea semnificativă a evenimentelor coronariene și a BCV, dar nu s-a evidențiat nici o reducere a mortalității cardiovasculare sau a mortalității totale. Un rezultat similar a fost, de asemenea, găsit la o altă examinare sistematică ale acelorași date⁴⁵⁰.

4.8.6 Tensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este mai frecvent întâlnită la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 comparativ cu populația generală. Efectul reducerii TA asupra riscului de apariție a BCV a fost urmărit în studii clinice, care au inclus atât pacienți diabetici cât și pacienți non-diabetici, iar o mare parte din dovezile existente se bazează pe analiza de subgrup ale acestor studii combinate. De exemplu, în studiile SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) și Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*), efectele tratamentului au fost, în general, mai pronunțate în grupurile cu diabet zaharat decât în grupurile fără diabet. Studiul HOT (*Hypertension Optimal Study*), care a comparat diferite valori țintă ale TAD, a demonstrat beneficiile unui tratament mai agresiv al TA (valoarea țintă a TAD: 80 mmHg), care a constatat într-o reducere a riscului de evenimente la indivizii diabetici comparativ cu nondiabetici⁴⁴⁰.

Într-un substudiu al UKPDS, pacienții cu hipertensiune arterială au fost randomizați în funcție de terapie agresivă (TA medie 144/82 mmHg) sau mai puțin agresivă⁴⁴¹. A existat o reducere marcată și semnificativă a riscului de accident vascular cerebral cu 44% și o reducere nesemnificativă cu 21% a riscului pentru infarct miocardic, în cazul unei reduceri de 10 mmHg a TAS și de 5 mmHg a TAD. Monitorizarea după terminarea substudiului UKPDS nu a arătat nici un efect „moștenire” (de exemplu, controlul intensiv al TA trebuie menținut pentru continuarea beneficiului)⁴⁴⁶. În studiul ADVANCE, reducerea TA la o medie de 135/75 mmHg scade suplimentar riscul evenimentelor cardiovasculare și al mortalității totale³⁹⁷.

La pacienții diabetici, tratamentul antihipertensiv ar trebui să fie inițiat atunci când TA este $\geq 140/80$ mmHg. Valoarea țintă clasică a TAS recomandată în diabet za-

harat (130 mmHg), se bazează pe dovezi epidemiologice, și nu pe dovezi ale studiilor randomizate. Acesta valoare a fost, de asemenea, foarte dificil de obținut la majoritatea pacienților. Recentul studiu ACCORD TA 451 a testat ipoteza dacă o valoare țintă a TAS <120 mmHg ar aduce un beneficiu suplimentar în reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Nu s-a observat nici o îmbunătățire în ceea ce privește obiectivele primare, cu mici reduceri în ceea ce privește obiectivele secundare de accidente vasculare cerebrale, și s-a observat o ușoară creștere a efectelor adverse cu reducerea valorilor țintă.

Meta-analizele studiilor disponibile arată că, în diabetul zaharat, toate marile clase de medicamente antihipertensive protejază împotriva complicațiilor cardiovasculare, probabil din cauza efectului protector al scăderii TA *per se*. Astfel, toate aceste medicamente pot fi luate în considerare în această populație.

Tratamentul combinat este de obicei necesar în reducerea eficientă a TA în diabetul zaharat. Un inhibitor al ECA sau antagonist al receptorilor de angiotensină ar trebui să fie întotdeauna luat în considerare datorită efectului protector superior dovedit împotriva inițierii sau progresiei nefropatiei.

4.8.7 Dislipidemia

Studiul *Heart Protection* (HPS) a demonstrat că tratamentul cu simvastatină 40 mg reduce riscul cardiovascular și cel de evenimente vasculare cerebrale la pacienții diabetici și nondiabetici fără antecedente de infarct miocardic sau de angină pectorală⁴³⁶. Efectul tratamentului a fost independent de nivelul de bază al colesterolului deși riscul absolut și eficacitatea tratamentului au crescut odată cu creșterea concentrației colesterolului. *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), studiu clinic randomizat specific creat pentru pacienții cu DZ tip 2 fără boală cardiovasculară manifestă clinic, a demonstrat că scăderea nivelului colesterolului seric cu atorvastatină 10 mg a determinat o reducere a riscului de evenimente ischemice cardiace și cerebrovasculare¹⁶⁶. O serie de metaanalize au confirmat la pacienții diabetici beneficiile tratamentului hipolipemiant cu ajutorul statinelor față de placebo⁴⁵².

Analiza unui subgrup de 1501 pacienți diabetici incluși în studiul *Treating to New Targets* (TNT), care a comparat terapia intensivă cu 80 mg atorvastatin vs. cea standard cu 10 mg de atorvastatin, a arătat o reducere mai importantă a riscului de evenimente primare, de evenimente cerebrovasculare și a tuturor tipurilor de evenimente cardiovasculare în grupul de pacienți tratați intensiv cu statine⁴⁴².

Este necesară o prevenție agresivă și timpurie, utilizând medicamente hipolipemiante, indiferent de nivelul inițial al LDL colesterolului și având ca țintă un nivel cât mai scăzut al valorilor lipidice, în special la pacienții cu DZ tip 2. Pentru pacienții cu DZ tip 2 care asociază boală cardiovasculară sau boală cronică renală sau au unul sau mai mulți factori de risc cardiovascular, nivelul optim al LDL colesterolului ar trebui să fie <1,8 mmol/L (~70 mg/dl). Trebuie subliniat faptul că pacienții cu DZ tip 2 deseori au valori în limite normale sau numai ușor crescute ale LDL colesterolului, în timp ce un factor de risc pentru bolile cardiovasculare la acești pacienți diabetici îl reprezintă dislipidemia caracterizată prin hipertrigliceridemie și valori scăzute ale HDL colesterolului. Studii clinice ce au urmărit posibilele beneficii ale tratamentului hipolipemiant cu fibrati la pacienții diabetici au furnizat rezultate echi-voce.

4.8.8 Terapie antitrombotică

Pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau 2 prezintă un risc crescut de a dezvolta fenomene trombotice. Meta-analiza "*Antiplatelet Trialists' Collaboration*" a demonstrat beneficiile terapiei antitrombotice la pacienții diabetici cu boală cardiovasculară, cerebrovasculară sau alte forme de afecțiuni aterosclerotice⁴⁵³. Studiile au analizat date colectate de la ~4500 de pacienți diabetici și au concluzionat că tratamentul antiagregant plachetar (cel mai frecvent cu Aspirină) a determinat o reducere semnificativă de 25% a riscului de evenimente cardiovasculare.

Rolul aspirinei în cadrul prevenției primare rămâne nedovedit. În studiul HOT s-a observat o reducere suplimentară a riscului de evenimente cardiovasculare majore prin adăugarea a 75 mg aspirină la pacienții diabetici, cu valori tensionale controlate eficient, cu prețul unei rate mai mari a sângerărilor majore non-fatale⁴⁴⁰. O analiză mai amănunțită a "*Antithrombotic Trialists' Collaboration*" a demonstrat o scădere nesemnificativă cu 7% a evenimentelor vasculare la pacienții cu risc înalt datorat prezenței diabetului zaharat⁴⁵⁴. O metaanaliză recentă a 6 studii clinice randomizate a arătat că nu există o reducere semnificativă statistic a riscului de evenimente cardiovasculare majore sau a mortalității de orice cauză la pacienții diabetici fără boală cardiovasculară cunoscută, la care s-a administrat aspirină față de cei cu placebo sau fără aspirină⁴⁴³. Aspirina a redus semnificativ riscul infarctului miocardic la bărbați, dar nu și la femei. Evidențele legate de efectele nocive nu au fost dovedite.

4.8.9 Microalbuminuria și intervențiile multifactoriale

Microalbuminuria (excreția urinară a unei cantități de albumină de 30 până la 300 mg/24h) anticipează apariția nefropatiei diabetice manifeste la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau 2, în timp ce proteinuria (>300 mg/24 de h) indică de obicei distrucție instalată a parenchimului renal. Atât la pacienții hipertensivi cât și la cei nonhipertensivi, microalbuminuria -chiar și cea sub pragul utilizat în prezent- prezice evenimente cardiovasculare. Între mortalitatea de cauză cardiovasculară precum și non cardiovasculară și raportul proteine/creatinină s-a stabilit o relație direct proporțională în multiple studii. Microalbuminuria poate fi măsurată utilizând bandele de testare urinară rapidă (se preferă să nu se utilizeze mostrele din timpul nopții sau din urina colectată pe 24 de ore datorită inacurateții tehnicii de recoltare) prin indexarea concentrației albuminei urinare la concentrația cretininei urinare. Pacienții cu microalbuminurie sau proteinurie trebuie să fie tratați cu un IECA sau un sartan indiferent de TA de bază.

Studiul Steno-2 a randomizat 160 de pacienți cu risc înalt cu DZ tip 2 și microalbuminurie într-un grup ce a primit tratament convențional și un grup cu tratament intens multifactorial incluzând medicație hipoglicemiantă, statine. IECA, alte antihipertensive, aspirină, și măsuri de schimbare a stilului de viață (oprirea fumatului, activitate fizică, dietă)⁴⁵⁵. Reducerea semnificativă la 4 ani a complicațiilor microvasculare și o scădere importantă cu 53% a complicațiilor macrovasculare la 8 ani, a demonstrat beneficiile terapiei intensive multifactoriale⁴⁵⁵. O urmărire suplimentară a arătat o reducere semnificativă a mortalității cardiovasculare la 8 ani, asociată terapiei multifactoriale⁴⁵⁶.

Prin urmare pacienții cu risc înalt necesită tratament polifarmacologic, multifactorial pentru a obține beneficii maxime.

Cele mai importante informații noi

- Ținta obișnuită pentru HbA_{1c} a crescut de la <6,5% la <7,0%
- Aspirina nu mai este recomandată în cadrul terapiei de prevenție primară la pacienții diabetici.

Lacune rămase de elucidat

- Principalul mod de a atinge ținta terapeutică a HbA_{1c} fără creștere ponderală excesivă sau hipoglicemie nu a fost stabilită
- Posibilele beneficii cardiovasculare aduse de noile medicamente antidiabetice cu risc scăzut de hipoglicemie, ca de exemplu inhibitorii de dipeptidil peptidaza-4, ce nu determină creștere

ponderală, sau agonistii receptorului glucagon-like peptidei 1, ce sunt asociați cu scădere ponderală, sunt actualmente în studii clinice.

4.9 Lipidele

Mesaje cheie

- Valorile plasmatice crescute ale colesterolului și LDL-colesterolului sunt printre principalii factori de risc pentru BCV.
- Hipertrigliceridemia și HDL-colesterolul scăzut sunt factori de risc independenți pentru BCV.
- Terapia cu statine are un efect benefic asupra prognosticului BCV aterosclerotice.

4.9.1 Introducere

Studii genetice și patologice, observaționale și intervenționale, au stabilit rolul crucial al dislipidemiei, în special al hipercolesterolemiei, în dezvoltarea BCV.

În plasma sanguină, lipidele cum sunt colesterolul și trigliceridele sunt legate de diverse proteine (apoproteine), pentru a forma lipoproteine. HDL nu cauzează ateroscleroză; dimpotrivă, acesta are proprietăți antiaterogene. În contrast, LDL, în special LDL mici și dense, sunt aterogene. Chilomicronii și lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL) nu sunt aterogene, dar concentrațiile crescute ale acestor lipoproteine bogate în trigliceride pot provoca pancreatită.

4.9.2 LDL-Colesterolul

Cea mai mare parte a colesterolului din plasma sanguină este, în condiții normale, transportată de LDL și, pentru un spectru larg al concentrațiilor de colesterol, există o asociere pozitivă puternică și gradată între colesterolul total, LDL Colesterol și riscul de BCV⁴⁵⁷. Această asociere se aplică la indivizii (femei și bărbați) fără BCV, ca și la pacienții cu boală stabilită.

Dovada că reducerea LDL colesterolului plasmatic scade riscul de BCV este fără echivoc; rezultatele studiilor epidemiologice, ca și ale trialurilor cu endpointuri angiografice și clinice confirmă că reducerea LDL colesterol trebuie să fie o preocupare majoră în prevenția BCV⁴².

Meta-analizele a multe studii arată o reducere clară a BCV odată cu scăderea LDL-colesterolului. Fiecare reducere cu 1,0 mmol/L a LDL-colesterolului este asociată cu scăderea cu 20-25% a mortalității cardiovasculare și a infarctului miocardic non-fatal. Mai recent, studiile au confirmat că scăderea LDL-colesterolului la valori ≤1,8 mmol/L (~70 mg/dL) este asociată cu cel mai mic risc de evenimente cardiovasculare recurente la populațiile la care se aplică prevenția secundară⁴⁵⁹. Prin urmare, pentru subiecții cu risc foarte înalt, nivelul țintă al LDL-colesterolului ar trebui să fie ≤1,8 mmol/L (~70

Recomandări pentru managementul hiperlipidemiei				
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Nivelurile țintă recomandate la subiecții cu risc scăzut sau moderat sunt < 5 mmol/L (mai puțin decât ~190 mg/dL) pentru colesterolul plasmatic total și < 3 mmol/L (sub ~115 mg/dL) pentru colesterolul LDL la subiecți cu risc scăzut sau moderat	I	A	Puternic	457, 458
La pacienții cu risc înalt de BCV, este recomandată o țintă a LDL-colesterol < 2,5 mmol/L (sub ~100 mg/dL)	I	A	Puternic	459-461
La pacienții cu risc foarte înalt de BCV, ținta LDL-colesterol recomandată este < 1,8 mmol/L (sub ~70 mg/dL) sau o reducere a LDL colesterol $\geq 50\%$ atunci când nivelul țintă nu poate fi atins.	I	A	Puternic	459, 462, 463
Toți pacienții cu hipercolesterolemie familială trebuie considerați pacienți cu risc înalt și tratați cu terapie hipolipemiantă.	I	A	Puternic	464, 465
La pacienții cu un SCA, tratamentul cu statine în doze mari trebuie inițiat în timpul spitalizării.	I	A	Puternic	466-468
Prevenția accidentului vascular cerebral non-hemoragic: tratamentul cu statine trebuie inițiat la toți pacienții cu boală aterosclerotică stabilită și la pacienții cu risc înalt de a dezvolta BCV. Tratamentul cu statine trebuie inițiat la pacienții antecedente de accident vascular cerebral ischemic non-cardioembolic.	I	A	Puternic	469, 470
Boala arterială ocluzivă a membrelor inferioare și boala arterelor carotide sunt condiții cu risc echivalent BCI și terapia hipolipemiantă este recomandată.	I	A	Puternic	471, 472
Statinele trebuie considerate ca medicamente de primă linie la pacienții cu transplant și dislipidemie.	IIa	B	Puternic	473
Boala cronică de rinichi (stadiile 2-5, cu RFG < 90 mL/min/1,73 m ²) este considerată un echivalent de risc al BCI, iar ținta LDL colesterolului la acești pacienți trebuie adaptată la gradul insuficienței renale.	IIa	C	Puternic	474

SCA = sindrom coronarian acut; BCI = boală cardiacă ischemică; BCV = boală cardiovasculară; RFG = rata filtrării glomerulare; LDL = lipoproteină cu densitate mică.

^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență
^c Referințe

mg/dL), sau o reducere cu $\geq 50\%$ din nivelul bazal al LDL-colesterolului.

4.9.3 Apolipoproteina B

Deoarece nivelurile apoB (principala apoproteină dintre lipoproteinele aterogene) au fost atât de frecvent măsurate în cadrul trialurilor clinice în paralel cu LDL-colesterolul, apoB poate fi substituită LDL colesterol⁴⁷⁵, dar nu contribuie suplimentar la evaluarea riscului.

Pe baza dovezilor disponibile, se pare că apoB este un marker de risc similar cu LDL-colesterolul și un semn superior al eficacității tratamentului de scădere LDL Colesterol⁴⁷⁶. De asemenea, se pare că există mai puține erori de laborator în determinarea apoB decât a LDL-colesterol, în special la pacienții cu hipertrigliceridemie, iar laboratoarele ar putea oferi ușor și ieftin măsurători standardizate ale apoB. Totuși, apoB nu este măsurată în prezent în cele mai multe laboratoare dar, dacă este măsurată, aceasta ar trebui să fie <80 și sub 100 mg/dL pentru pacienții cu risc foarte înalt și respectiv cu risc înalt de BCV.

4.9.4 Trigliceridele

Hipertrigliceridemia este un factor de risc cardiovascular independent semnificativ, dar se pare că asocierea nu este la fel de puternică precum cea pentru hipercolesterolemie⁵⁵. Riscul este asociat mai puternic cu hipertrigliceridemia moderată decât cu cea foarte severă (>0,10 mmol/L sau ~900 mg/dL), care este, pe de altă parte, un factor de risc pentru pancreatită. Totuși, nu există studii randomizate care să ofere suficiente dovezi pentru a stabili niveluri țintă pentru trigliceride.

În prezent, trigliceridele à jeun >1,7 mmol/L (~150 mg/dL) continuă să fie considerate ca un marker de risc

crescut, dar concentrațiile $\leq 1,7$ mmol/L nu sunt niveluri țintă bazate pe dovezi pentru terapie. Există dovezi că trigliceridele măsurate postprandial au valoare predictivă chiar mai bună, deoarece indivizii sunt în status postprandial majoritatea timpului⁴⁷⁷. Totuși, datorită lipsei de standardizare, măsurarea trigliceridelor postprandial nu este recomandată.

4.9.5 HDL-Colesterolul

Concentrațiile scăzute de HDL-colesterol sunt asociate în mod independent cu un risc cardiovascular crescut, motiv pentru care HDL-colesterolul este inclus în noile diagrame SCORE⁴⁷⁸. Combinația de trigliceride moderat crescute și concentrații scăzute de HDL-colesterol este foarte frecventă la pacienții cu risc înalt și diabet tip 2, obezitate abdominală, rezistență la insulină, și care sunt inactivi fizic. Este parte a unui model de dislipidemie caracterizat prin triada: trigliceride crescute, prezența particulelor LDL mici și dense, foarte aterogene, și concentrații mici de HDL-colesterol. Concentrațiile scăzute de HDL-colesterol pot rivaliza chiar cu hipercolesterolemia (datorată concentrațiilor mari de LDL-colesterol), ca factor de risc pentru BCV⁴⁷⁹. Cu toate acestea, nu există încă suficiente dovezi științifice pentru ca, vreo valoare a HDL-colesterolului să fie considerată obiectiv terapeutic, deși valorile HDL-colesterolul <1,0 mmol/L (~40 mg/dL) la bărbați și <1,2 mmol/L (~45 mg/dL) la femei pot fi considerate markeri de risc crescut.

4.9.6 Lipoproteina (a)

Lipoproteina (a) este o lipoproteină cu densitate mică la care este atașată o proteină suplimentară numită apolipoproteina (a). Concentrațiile mari de Lp(a)

sunt asociate cu un risc crescut de BCV și de accident vascular cerebral ischemic, deși nu există nici un studiu randomizat care să dovedească faptul că reducerea Lp(a) scade riscul de BCV⁴⁸⁰. În prezent nu există nici o justificare pentru screening-ul populației generale pentru Lp(a), și nici dovezi pentru o eventuală valoare țintă.

4.9.7 Raportul apolipoproteină B / apolipoproteină A1

Apolipoproteina A1 (apoA1) este principala apoproteină din HDL. Fără îndoială că raportul apoB:apoA1 este unul dintre cei mai puternici markeri de risc^{475, 481}. Totuși, nu s-a stabilit încă dacă această variabilă ar trebui utilizată ca țintă a tratamentului. Deoarece măsurarea apolipoproteinelor nu este disponibilă pentru toți medicii din Europa, este mai costisitoare decât variabilele lipidice utilizate în mod curent, și nu oferă informații suplimentare, utilizarea sa nu este încă general recomandată.

4.9.8 Variabilele lipoproteice calculate

LDL-colesterolul

LDL-colesterolul poate fi măsurat direct, dar de regulă este calculat utilizând formula Friedewald⁴⁸²:

În mmol/L: LDL-colesterol = colesterol total – HDL-colesterol - (0,45 x trigliceride)

În mg/dL: LDL-colesterol = colesterol total – HDL-colesterol - (0,2 x trigliceride)

Calculul este valabil numai atunci când concentrația de trigliceride este <4,5 mmol/L (400 mg/dL) deoarece raportul trigliceride/colesterol în lipoproteinele care transportă trigliceride (VLDL și chilomicroni) crește progresiv pe măsură ce hipertrigliceridemia crește în severitate.

Non-HDL colesterolul

Non-HDL colesterolul este compus din LDL, lipoproteinele cu densitate intermediară, și particulele VLDL. Non-HDL colesterolul are o valoare predictivă similară sau chiar superioară LDL-colesterolului, pentru riscul de BCV⁴⁸³. Limitele LDL pot fi transferate limitelor non-HDL adăugând 0,8 mmol (30 mg/L). Calculat prin simpla scădere a HDL-colesterolului din colesterolul total, non-HDL colesterolul - spre deosebire de LDL-colesterol - nu necesită concentrații ale trigliceridelor <4,5 mmol/L (~400 mg/dL). Prin urmare, este o măsură mai bună decât LDL-colesterolul calculat, în special la pacienții cu concentrații înalte de trigliceride postprandial. Ca și apoB, colesterolul non-HDL este o măsură a concentrației plasmatice de lipoprote-

ine aterogene, dar este mai accesibil decât măsurarea apoB și apoA1.

4.9.9 Excluderea dislipidemiei secundare

Prezența dislipidemiilor secundare altor afecțiuni trebuie exclusă înaintea începerii tratamentului medicamentos, deoarece tratamentul bolii de bază ameliorează hiperlipidemia și nici o altă terapie antilipemică nu este necesară. Acest lucru este valabil în special pentru hipotiroidism.

Dislipidemiile secundare pot fi, de asemenea, cauzate de abuzul de alcool, diabet, sindromul Cushing, boli hepato-renale, ca și diverse medicamente (de exemplu, corticosteroizi, isotretinoin și etretinat, ciclosporină). Pacienții care ar putea avea dislipidemii genetice, cum este hipercolesterolemia familială, trebuie trimiși la o evaluare de specialitate, care ar putea include și un diagnostic de genetică moleculară.

4.9.10 Cine ar trebui tratat și care sunt obiectivele?

În general, colesterolul plasmatic total ar trebui să fie <5 mmol/L (~190 mg/dL), iar LDL-colesterol <3 mmol/L (~115 mg/dL). La subiecții cu risc crescut de BCV, obiectivele terapeutice trebuie să fie mai scăzute (vezi mai jos).

Cea mai mare prioritate pentru tratament sunt pacienții cu BCV indiferent de nivelurile lor lipidice⁴⁸⁴. La acești pacienți cu risc foarte înalt (vezi pagina 1653), obiectivul LDL-colesterol este <1,8 mmol/L (mai mic de ~70 mg/dL) sau o reducere a LDL-colesterolului cu ≥50% atunci când nivelul țintă nu poate fi atins.

La pacienții cu risc înalt de BCV (vezi pagina 1653), ar trebui luată în considerare o țintă a LDL-colesterolui <2,5 mmol/L (mai mică de ~100 mg/dL).

La subiecții cu risc moderat (un nivel SCORE ≥1 până la <5%), ar trebui luată în considerare o țintă a LDL-colesterol <3,0 mmol/L (mai puțin de ~115 mg/dL).

La persoanele asimptomatice, primul pas este de a evalua riscul cardiovascular total și de a identifica factorii de risc care trebuie modificați⁴². Evaluarea riscului ar trebui repetată la intervale de 5 ani, dacă riscul absolut de BCV este scăzut și/sau nu există modificări semnificative în valorile recomandate ale factorilor de risc majori.

Evaluarea riscului total nu se referă și la pacienții cu hipercolesterolemie familială, deoarece colesterolul total >0,8 mmol/L (~320 mg/dL) și LDL-colesterolul >0,6 mmol/L (~240 mg/dL) poziționează, prin definiție, astfel de pacienți în zona de risc total înalt de BCV. Hipercolesterolemia familială este o condiție moșteni-

tă transmisă dominant, care afectează 1 din 500 de persoane de origine europeană (heterozigoții), cel mai frecvent cauzată de o mutație a receptorilor LDL, și se caracterizează prin niveluri foarte înalte de LDL-colesterol (de obicei 5-10 mmol/L sau 200-400 mg/dL)⁴².

Beneficiul terapiei de scădere a colesterolului depinde de nivelurile inițiale de risc: cu cât riscul este mai înalt, cu atât beneficiul este mai mare (**Tabelul 16**). Nu există diferențe ale efectelor benefice în scăderea colesterolului între bărbați și femei, sau între tineri și vârstnici, inclusiv la indivizi >75 de ani, chiar dacă beneficiile la femeile sănătoase nu sunt dovedite⁴⁸⁵.

Deși HDL-colesterolul scăzut este un factor de risc independent pentru BCV, nu au fost definite încă obiective specifice de tratament, dar ele pot fi considerate la <1,0 mmol/L (~40 mg/dL) la bărbați și <1,2 mmol/L (~45 mg/dL) la femei. De asemenea, trigliceridele a jeun ar trebui să fie >1,7 mmol/L (~150 mg/dL).

4.9.11 Pacienții cu boală arterială periferică

Boală arterială ocluzivă a membrelor inferioare și boala arterială carotidiană sunt echivalente ca risc cu boala coronariană, iar terapia hipolipemiantă este recomandată la acești pacienți indiferent de nivelurile lipidelor lor plasmatică^{472,486}. Totuși, grosimea intima-media (IMT) carotidiană crescută, fără evidențierea de plăci de ateroscleroză nu este o indicație pentru tratamentul hipolipemiant la pacienții fără BCV dovedită sau alți factori de risc.

Deși anevrismul aortic abdominal este, de asemenea, o condiție echivalentă de risc, nu există dovezi concludente că tratamentul cu statine reduce morbiditatea și mortalitatea perioperatorie prin BCV la acești pacienți^{220,487}. Beneficiul tratamentului hipolipemiant în ateroscleroza altor tipuri de artere (de exemplu, aa. retiniene) rămâne a fi dovedit⁴⁸⁸.

4.9.12 Prevenirea accidentului vascular cerebral

Spre deosebire de observațiile anterioare, studii recente au demonstrat că nivelurile ridicate de colesterol sunt un factor de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic, dar nu și pentru cel hemoragic⁴⁸⁹. Studiile majore cu statine au raportat reduceri semnificative ale ratelor de accident vascular cerebral la pacienții cu BCI sau cu risc ridicat, datorită reducerii ratelor de accident vascular cerebral ischemic⁴⁶⁹. Concentrațiile crescute de trigliceride, ca și HDL-colesterolul scăzut sunt asociate cu accidentul vascular cerebral non-hemoragic^{490,491}. Prin urmare, pacienții cu boală cerebrovasculară ischemică merită același grad de atenție al tratamentului dislipidemiilor ca și pacienții cu BCI.

În prevenirea accidentului vascular cerebral, tratamentul cu statine ar trebui inițiat la toți pacienții cu boală aterosclerotică dovedită, ca și la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a BCV. După un eveniment cerebrovascular, statinele trebuie inițiate la pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral ischemic non-cardioembolic sau de atac ischemic tranzitor pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare viitoare, dar ar trebui evitate după accidentul vascular cerebral hemoragic, dacă nu există dovezi de boală aterosclerotică sau risc înalt de BCV.

4.9.13 Pacienții cu boală renală

Boala renală cronică (BRC) se caracterizează prin dislipidemie mixtă (trigliceride crescute, LDL-colesterol crescut și HDL-colesterol scăzut)⁴⁹². Microalbuminuria este un factor de risc pentru BCV, care crește progresiv de la o RFG normală și până la boala renală în stadiul final. BRC (stadiile 2-5, adică RFG <90 mL/min/1,73 m²) este recunoscută ca având un risc echivalent BCI, iar ținta LDL-colesterolului la acești pacienți a fost adaptată la gradul insuficienței renale (vezi pagina 1653)⁴².

Doza de statină ar trebui modificată în funcție de RFG. Tratamentul cu statine are un efect benefic asupra prognosticului BCV în stadiile 2 și 3 și încetinește rata deteriorării funcției renale⁴⁹³.

4.9.14 Pacienții cu transplant

Dislipidemia este comună la pacienții care au suferit transplant de organe datorită unei combinații de factori legați de boala de bază, stilul de viață, și tratamente, inclusiv imunosupresoare. Managementul riscului cardiovascular este o prioritate la această populație de pacienți, iar farmacoterapia este adeseori necesară. Statinele sunt recomandate ca medicamente de primă linie.

Inițierea ar trebui să fie cu doze mici, apoi cu titrare atentă și prudentă în ceea ce privește potențialele interacțiuni medicamentoase, în special la cei care primesc ciclosporină. În cazul pacienților intoleranți la statine sau care au dislipidemie semnificativă și un risc rezidual înalt în pofida administrării dozei maxime tolerate de statine, poate fi luată în considerare o terapie alternativă sau adițională: ezetimib pentru cei cu LDL-colesterol ridicat ca și caracteristică principală, fibrați (cu prudență în cazul combinației cu o statină), sau niacină pentru cei cu hipertrigliceridemie și/sau HDL-colesterol scăzut⁴⁹⁴.

4.9.15 Pacienții cu sindrom coronarian acut

La toți pacienții cu un SCA, tratamentul cu statină în doze mari trebuie inițiat cât mai curând posibil, în timpul internării, cu scopul de a atinge un nivel al LDL-colesterol <1,8 mmol/L (~70 mg/dL)^{466,467}. Tratamentul medicamentos precoce trebuie combinat cu modificări eficiente ale stilului de viață și, în special, consiliere dietetică după externare. Lipidele sanguine ar trebui verificate la 4-6 săptămâni după SCA pentru a determina dacă nivelul țintă a fost atins și dacă tratamentul trebuie continuat cu aceeași doză sau doza trebuie adaptată în consecință.

4.9.16 Medicamente

Medicamentele hipolipemiante disponibile în prezent includ inhibitori ai 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductază (statine), fibrati, chelatori de acizi biliari (rășini schimbătoare de anioni), niacina (acid nicotinic), și inhibitori selectivi ai absorbției colesterolului (de exemplu, ezetimib).

Statinele, prin scăderea LDL colesterolului, reduc morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, precum și necesitatea intervențiilor pe arterele coronare^{166, 436}. Statinele în doze care reduc în mod eficient LDL-colesterolul cu 50% par, de asemenea, să stopeze progresia sau chiar să contribuie la regresia aterosclerozei coronariene⁴⁹⁵. Prin urmare, ele ar trebui utilizate ca medicamente de primă alegere la pacienții cu hipercolesterolemie sau dislipidemie mixtă.

Activitatea plasmatică crescută a enzimelor hepatice apare ocazional, și, în cele mai multe cazuri este reversibilă: 5-10% dintre pacienții care primesc stati-

ne dezvoltă miopatie, dar rabdomioliza este extrem de rară. Riscul de miopatie poate fi redus prin identificarea pacienților vulnerabili și/sau evitarea interacțiunii statinelor cu medicamente specifice (**Tabelul 17**). Deoarece statinele sunt prescrise pe termen lung, posibilele interacțiuni cu alte medicamente merită o atenție deosebită și continuă, deoarece mulți pacienți primesc farmaco-terapie pentru boli concomitente⁴⁹⁶.

În general, profilul de siguranță al statinelor este acceptabil și, observațiile mai vechi potrivit cărora tratamentul hipolipemiant ar putea contribui la creșterea mortalității non-cardiovasculare (de exemplu, cancere, suicide, depresie) sau tulburări mentale, nu au fost confirmate. Au fost raportate creșteri ale nivelurilor glicemiei și HbA_{1c}, adică risc crescut de diabet tip 2, ca posibil efect advers al terapiei cu statine pe termen lung, dar beneficiile statinelor depășesc cu mult riscurile pentru marea majoritate a pacienților^{497,498}.

Tratamentul non-statine: inhibitorii selectivi ai absorbției colesterolului nu sunt utilizați ca monoterapie pentru a reduce concentrațiile de LDL-colesterol. Și chelatorii acizilor biliari reduc colesterolul total și LDL-colesterolul, dar au tendința de a crește concentrațiile trigliceridelor. Fibrati și niacina sunt utilizate în primul rând pentru scăderea trigliceridelor și creșterea HDL-colesterolului, în timp ce uleiurile de pește (acizii grași omega-3) în doze de 2-4 g/zi sunt utilizate pentru scăderea trigliceridelor^{479,499}.

Când trigliceridele depășesc 10 mmol/L (~900 mg/dL), în scopul de a preveni pancreatita, trigliceridele trebuie reduse nu numai prin medicamente, dar și prin

Tabelul 16. Strategii de intervenție în funcție de riscul CV total și nivelul LDL colesterolului

Risc CV total (SCORE) %	Niveluri LDL-C				
	< 70 mg/dL < 1,8 mmol/L	Între 70 și < 100 mg/dL Între 1,8 și < 2,5 mmol/L	Între 100 și < 155 mg/dL Între 2,5 și < 4,0 mmol/L	Între 155 și < 190 mg/dL Între 4,0 și < 4,9 mmol/L	> 190 mg/dL > 4,9 mmol/L
< 1	Fără intervenție pe lipide	Fără intervenție pe lipide	Intervenție pe stilul de viață	Intervenție pe stilul de viață	Intervenție pe stilul de viață, medicamente dacă nu se obține nivelul dorit
Clasă ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥ 1 la < 5	Intervenție pe stilul de viață	Intervenție pe stilul de viață	Intervenție pe stilul de viață, medicamente dacă nu se obține nivelul dorit	Intervenție pe stilul de viață, medicamente dacă nu se obține nivelul dorit	Intervenție pe stilul de viață, medicamente dacă nu se obține nivelul dorit
Clasă ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
5 la < 10, sau risc înalt	Intervenție pe stilul de viață, ia în considerare medicamente	Intervenție pe stilul de viață, ia în considerare medicamente	Intervenție pe stilul de viață și terapie medicamentoasă începând imediat	Intervenție pe stilul de viață și terapie medicamentoasă începând imediat	Intervenție pe stilul de viață și terapie medicamentoasă începând imediat
Clasă ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
≥ 10 sau risc foarte înalt	Intervenție pe stilul de viață, ia în considerare medicamente*	Intervenție pe stilul de viață și terapie medicamentoasă începând imediat	Intervenție pe stilul de viață și terapie medicamentoasă începând imediat	Intervenție pe stilul de viață și terapie medicamentoasă începând imediat	Intervenție pe stilul de viață și terapie medicamentoasă începând imediat
Clasă ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

Referință tabel.42

CV = cardiovascular; LDL = lipoproteină cu densitate mică.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

restricția de alcool, controlul diabetului cu insulină, întreruperea terapiei estrogenice, etc. La rariii pacienți cu hipertrigliceridemie primară severă este necesară restricția absolută de alcool și restricția severă de lipide cu catenă lungă, atât de origine animală, cât și vegetală. Fibratii sunt medicamente de elecție pentru acești pacienți, iar acizii grași omega-3 pot fi adăugați dacă trigliceridele crescute nu au scăzut în mod adecvat.

Tabelul 17. Medicamente selecționate care pot crește riscul de miopatie și rhabdmioliză atunci când sunt utilizate concomitent cu statinele (inhibitori ai CYP3A4/substraturi sau alte mecanisme)

Ciclosporină, tacrolimus
Macrolide (azitromicină, claritromicină, eritromicină)
Azoli antifungici (itraconazol, ketoconazol, fluconazol)
Antagoniști de calciu (mibefradil, diltiazem, verapamil)
Nefazodonă
Inhibitorii proteazei HIV (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
Sildenafil
Altele: digoxin, niacină, fibratii (în particular gemfibrozil)

4.9.17 Combinații medicamentoase

Pacienții cu dislipidemie, în particular cei cu BCV, diabet, sau indivizii asimptomatici cu risc înalt, nu pot atinge întotdeauna obiectivele de tratament. De aceea, tratamentul combinat poate fi necesar.

Combinațiile dintre o statină și un chelator de acizi biliari, sau cea dintre o statină și ezetimib, pot fi folosite pentru a obține o reducere mai mare a LDL-colesterolului decât se poate realiza cu un singur medicament.

Un alt avantaj al terapiei combinate este reducerea dozelor de statine utilizate, diminuând astfel riscul efectelor adverse asociate cu dozele mari. Cu toate acestea, înainte de terapia combinată, statinele ar trebui utilizate în cele mai mari doze tolerate pentru a atinge ținta LDL-colesterol⁵⁰⁰.

Combinațiile de niacină cu o statină cresc HDL-colesterolul și scad trigliceridele mai bine decât oricare dintre aceste medicamente singure, dar administrarea niacinei poate prezenta ca principal efect advers flushing-ul, care poate afecta complianța. Adăugarea de laropirant la niacină ar putea ajuta la reducerea incidenței acestui efect advers.

Fibratii, în special fenofibratul, pot fi utili nu numai la reducerea concentrațiilor mari ale trigliceridelor și creșterea HDL-colesterolului, dar și la scăderea suplimentară a LDL-colesterolului prin co-administrare cu o statină. Alte medicamente metabolizate prin intermediul citocromului P450 trebuie evitate atunci când această combinație este prescrisă. Pentru a reduce concentrațiile de vârf și riscul de miopatie, fibratii ar trebui administrați, de preferință, dimineața, și statinele

seara. Pacienții trebuie instruiți despre simptomele de avertizare (mialgii), chiar dacă aceste efecte adverse sunt foarte rare. Se mai recomandă evitarea adăugării gemfibrozil la un tratament cu statine.

Dacă nivelurile țintă nu pot fi atinse nici chiar la dozele maxime ale terapiei hipolipemiante, inclusiv combinații medicamentoase, pacienții vor beneficia totuși de tratament în măsura în care dislipidemia a fost ameliorată. La acești pacienți, o atenție sporită spre alți factori de risc poate ajuta la reducerea riscului total.

4.9.18 Afereza LDL

Pacienți rari, cu hipercolesterolemie severă, în special hipercolesterolemie familială homozigotă, necesită o evaluare de specialitate pentru afereza LDL. Prin această tehnică pretențioasă și costisitoare, dar deopotrivă eficientă, LDL este eliminată din plasmă în timpul circulației extracorporale, săptămânal sau la două săptămâni. Afereza LDL ar trebui combinată cu tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

Cele mai importante informații noi

- LDL-colesterolul este recomandat ca analiză primară a lipidelor pentru screening și estimarea riscului, precum și ca țintă pentru tratament.
- HDL-colesterolul este, de asemenea, un factor de risc puternic și se recomandă a fi utilizat pentru estimarea riscului, dar nu și ca țintă pentru tratament.

Lacune rămase

- Nu există încă suficiente dovezi pentru a considera o valoare a trigliceridelor sau HDL-colesterolului ca și țintă terapeutică care ar reduce evenimentele cardiovasculare și mortalitatea.
- Nu există încă suficiente dovezi pentru a dovedi dacă scăderea Lp(a) pe fondul tratamentului cu statine poate reduce riscul de BCV.
- Non-HDL colesterolul este o măsură mai bună decât LDL-colesterolul calculat, dar nu există încă informații despre implicații practice.
- Nu există dovezi care să ateste că unele alimente funcționale cu efect hipolipemiant pot reduce și riscul de BCV.
- Nu există date suficiente pentru a dovedi dacă tratamentul combinat, cu diferite medicamente hipolipemiante poate reduce riscul de BCV și a mortalității.

4.10 Antitromboticele

4.10.1 Terapia antiagregantă plachetară la indivizii fără boală cardiovasculară manifestă

Prevenția primară la indivizi fără boli cardiovasculare sau cerebrovasculare manifeste a fost investigată folosind pe termen lung aspirină vs. control într-o analiză sistematică a șase studii clinice incluzând 95 000 de persoane. A fost găsită o reducere a riscului de evenimente vasculare grave de la 0,57% la 0,51% pe an de către *Antithrombotic Trialists' Collaboration*⁵⁰⁷. Această reducere proporțională a riscului de 12% s-a datorat în principal unei reduceri a infarctului miocardic non-fatal. A existat o ușoară creștere a accidentului vascular cerebral hemoragic și o reducere a accidentului vascular cerebral ischemic. Efectul net asupra accidentului vascular cerebral nu a fost semnificativ statistic. Hemoragiile majore gastro-intestinale și extracraniale au crescut cu 0,03% pe an. Riscul de mortalitate vasculară nu s-a schimbat prin tratamentul cu aspirină. Aspirina nu poate fi recomandată în prevenția primară din cauza riscului crescut de sângerări majore. La persoanele cu multipli factori de risc, clopidogrelul a fost testat vs. aspirină în studiul CHARISMA (*Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management, and Avoidance*) și nu a prezentat un beneficiu semnificativ⁵¹⁴.

4.10.2 Terapia antiagregantă plachetară la indivizii cu boală cardiovasculară sau cerebrovasculară manifestă

În faza acută de ischemie cerebrală, aspirina a redus riscul de evenimente vasculare noi în decurs de 2-4 săptămâni (RR = 0,78, 95% CI, 0,76-0,80) prin prevenirea a patru accidente vasculare cerebrale recurente și cinci decese vasculare la 1000 de pacienți tratați⁵¹⁵.

Ca urmare a unui episod de ischemie coronariană acută (angina instabilă, non-STEMI, STEMI), terapia duală antiplachetară cu clopidogrel și aspirină a redus riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, și deces după 14 zile de la 10,1% la 9,2% ($p = 0,002$) în STEMI [*Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)*]⁵⁰⁴ și de la 6,4% la 4,5% ($p = 0,03$) pe parcursul unei perioade de 8 luni la pacienții NSTEMI [*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)*]⁵⁰⁵.

La pacienții cu SCA pentru care este planificată o strategie invazivă precoce, terapia duală antiplachetară cu un inhibitor de P2Y₁₂ (ticagrelor sau prasugrel) adăugat la aspirină a fost superioară clopidogrelului și aspirinei. Cu ticagrelor administrat 12 luni, endpointul compus din deces de cauză vasculară, infarct miocar-

dic, sau accident vascular cerebral, a scăzut de la 9,8% comparativ cu 11,7% la cei care au primit clopidogrel (HR 0,84, 95% CI 0,77-0,92; $p < 0,001$). Nu au fost sesizate diferențe semnificative în rata sângerărilor majore⁵⁰¹⁻⁵⁰³.

Cu prasugrel, obiectivul principal de eficacitate a avut loc la 9,9% dintre pacienți, comparativ cu 12,1% care au primit clopidogrel (HR 0,81, 95% CI 0,73-0,90; $p < 0,001$). Riscul sângerărilor majore a crescut cu prasugrel⁵⁰¹.

În prevenția secundară pe termen lung după infarct miocardic, accident vascular cerebral, sau arteriopatie periferică, aspirina este medicamentul cel mai studiat. Într-o metaanaliză a 16 studii cuprinzând 17 000 de indivizi, *Antithrombotic Trialists' Collaboration 2009*⁵⁰⁷ a constatat că administrarea aspirinei a fost asociată cu evenimente vasculare serioase la 6,7% din pacienți pe an vs. 8,2% la grupul de control. Riscul de accident vascular cerebral total a fost de 2,08% pe an vs. 2,59% ($p = 0,002$) și evenimente coronariene 4,3% pe an vs. 5,3% ($p = 0,0001$). Aspirina a fost asociată cu o reducere de 10% a mortalității totale (RR 0,90; 95% CI 0,82-0,99), dar și cu un exces semnificativ de sângerări majore; totuși, beneficiile aspirinei au depășit riscurile hemoragice.

La pacienții cu infarct miocardic vechi, accident vascular cerebral, sau boală vasculară periferică, clopidogrelul a fost testat comparativ cu aspirina în trialul CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*)⁵⁰⁹, care a arătat o ușoară superioritate a clopidogrelului; rata de evenimente vasculare serioase a fost de 5,32% pe an cu clopidogrel vs. 5,83% cu aspirină ($p = 0,043$). Au fost puțin mai multe sângerări cu aspirină.

Terapia duală antiplachetară cu clopidogrel plus aspirină vs. clopidogrel la pacienții cu atac ischemic tranzitor și accident vascular cerebral ischemic a fost asociată cu un exces de sângerări serioase în trialul MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke*)⁵¹⁰, și nu este recomandată în ischemia cerebrală.

La pacienții cu accident vascular cerebral ischemic non-cardioembolic vechi, terapia duală antiplachetară cu dipiridamol plus aspirină a arătat superioritate față de aspirină⁵¹¹. La acești pacienți antagoniștii orali ai vitaminei K nu sunt superiori aspirinei, dar se asociază cu un risc mai mare de sângerare^{512,513}.

La pacienți cu accident ischemic tranzitor sau accident vascular cerebral ischemic, o comparație directă

Recomandări pentru terapia antitrombotică				
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
În faza acută a sindroamelor coronariene și pentru următoarele 12 luni se recomandă terapia duală antiplachetară cu un inhibitor P2Y12 (ticagrelor sau prasugrel) adăugată aspirinei, dacă nu există contraindicații cum ar fi riscul excesiv de hemoragie.	I	B	Puternic	501-503
Clopidogrelul (600 mg doză de încărcare, 75 mg doză zilnică) este recomandat la pacienții care nu pot primi ticagrelor sau prasugrel.	I	A	Puternic	504, 505
În faza cronică (>12 luni) după infarctul miocardic, aspirina este recomandată pentru prevenția secundară.	I	A	Puternic	506, 507
La pacienții cu atac ischemic tranzitor non-cardioembolic sau accident vascular cerebral ischemic, se recomandă prevenția secundară fie cu dipiridamol plus aspirină, fie numai cu clopidogrel.	I	A	Puternic	508-511
În cazul intoleranței la dipiridamol (cefalee) sau clopidogrel, se recomandă doar aspirină.	I	A	Puternic	506, 507
La pacienții cu evenimente ischemice cerebrale non-cardioembolice, anticoagularea nu este superioară aspirinei și nu este recomandată.	III	B	Slab	512, 513
Aspirina sau clopidogrelul nu pot fi recomandate la indivizii fără boală cardiovasculară sau cerebrovasculară, datorită riscului crescut de sângerare majoră.	III	B	Slab	507
SCA = sindrom coronarian acut; BCI = boală cardiacă ischemică; BCV = boală cardiovasculară; RFG = rata filtrării glomerulare; LDL = lipoproteină cu densitate mică.				
^a Clasa de recomandare				
^b Nivelul de evidență				
^c Referințe				

între dipiridamol plus aspirină vs. clopidogrel⁵⁰⁸ a arătat pentru cele două regimuri rate similare de accident vascular cerebral recurent, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic (916 vs. 898; HR 1,01, 95% CI 0,92-1,11). A existat o frecvență mai mare a evenimentelor hemoragice majore cu dipiridamol plus aspirină (4,1% vs 3,6%). Accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic, și decesul de cauză vasculară au avut loc în 13,1% în ambele grupuri. Cele două regimuri pot fi considerate echivalente.

În cele din urmă, pentru orientarea utilizării medicamentelor cardioprotectoare după sindroame coronariene acute, ne referim la ghidurile existente pentru această condiție; nu ne ocupăm de această temă în ghidul de prevenție.

4.10.3 Tratatamentul antitrombotic în fibrilația atrială

Accidentul vascular cerebral este cea mai serioasă complicație a FA. FA este adesea nerecunoscută și netratată la pacienții internați cu accident vascular cerebral ischemic. Recomandările pentru terapia antitrombotică ar trebui să se bazeze pe prezența (sau absența) factorilor de risc pentru accident vascular cerebral și tromboembolism, și ne referim aici la recente ghiduri ale grupului de lucru pentru managementul fibrilației atriale din cadrul Societății Europene de Cardiologie^{516,517}.

Cele mai importante informații noi

- La pacienții cu SCA, terapia duală antiplachetară cu un inhibitor de P2Y12 plus aspirină este superioară combinației clopidogrel plus aspirină.

Lacune rămase

- Experiența pe termen lung cu noile medicamente antiagregante plachetare este încă limitată.

4.11 Aderență

Mesaje cheie

- Aderența la medicație la persoanele cu risc înalt și la pacienții cu BCV este încă scăzută.
- Mai multe tipuri de intervenții sunt eficiente în ameliorarea aderenței la medicamente.

Recomandări cu privire la aderența pacienților

aClasa de recomandare

bNivelul de evidență

cReferințe

4.11.1 De ce pacienții nu aderă la medicația prescrisă?

Numeroase studii au arătat că aderența la medicamente la indivizii cu risc înalt și la pacienții cu BCV este scăzută, ducând la agravări și la creșterea costurilor pentru asistență medicală. De exemplu, la o lună după un infarct miocardic acut, 25-30% dintre pacienți opresc cel puțin un medicament, cu un declin progresiv al aderenței în timp. După un an, < 50% dintre pacienți raportează utilizarea constantă de statine, beta-blocante, sau antihipertensive^{518,519}.

Motivele pentru aderența redusă sunt multifactoriale. După cum se subliniază în **Tabelul 18**, OMS a clasificat posibilele motive pentru non-aderența la medicamente în cinci mari categorii, care includ factori legați de sistemul de sănătate, boală, pacient, terapie, și factori socio-economici⁵¹⁸.

Tabelul 18. Motive pentru lipsa aderenței la medicație potrivit Organizației Mondiale a Sănătății 518	
Categoria de non-aderență	Exemplu
Sistemul de sănătate	Calitate slabă a relației furnizor-pacient; cunoaștere redusă a medicației și/sau acceptare redusă a ghidurilor; comunicare slabă (ex. limitată, complexă sau confuză); accesibilitate redusă la serviciile medicale; lipsa continuității îngrijirii.
Afecțiune	Boală cronică asimptomatică (lipsa simptomelor fizice); comorbidități psihiatrice (ex. depresia).
Pacient	Deficite fizice (ex. tulburări de vedere sau alterări ale dexterității); deteriorare cognitivă; factori psihologici/comportamentali (ex. lipsă de motivație, eficiență redusă, impulsivitate); vârstă tânără.
Terapia	Complexitatea regimului; efecte secundare.
Factori socio-economici	Analfabetism; costuri mari ale medicamentelor; susținere socială slabă.

Non-aderența legată de costul medicamentelor este o problemă relevantă în multe sisteme de sănătate, în special la vârstnici și persoane cu statut socio-economic scăzut. De exemplu, la veteranii americani, aderența la medicamentele hipolipemiente a scăzut pe măsură ce co-plata a crescut⁵²¹. Chiar și punerea în aplicare a Medicare Part D, în scopul de a cheltui pe nevoile de bază, nu a putut reduce non-aderența la cei mai bolnavi beneficiari. De asemenea, depresia dublează riscul non-aderenței la medicamente, chiar și după ajustarea pe categorii de vârstă, etnie, nivel de educație, susținere socială, precum și severitatea bolii cardiace⁵²².

Motivele pentru lipsa aderenței tind să se grupeze; de exemplu, regimurile cu medicație complexă pot fi importante la persoanele cu boli cronice, asimptomatice sau multipli factori de risc, care sunt lipsite de motivație și fără o înțelegere clară a regimului terapeutic. Această situație duce la responsabilități medicale sporite: sfătuire explicită și clară și îngrijire continuă⁵¹⁹. Cu toate acestea, medicii ar putea să nu comunice elemente cheie de utilizare a medicamentelor (de exemplu, posibilele efecte adverse, cât timp trebuie administrată medicația, precum și frecvența de administrare a dozelor)⁵²³. Astfel, este nevoie de instruire pentru medici în sensul identificării factorilor de risc pentru non-aderență, respectiv promovării aderenței la medicație.

O revizuire sistematică recentă a arătat că mai multe tipuri de intervenții sunt eficiente pentru ameliorarea aderenței în bolile cronice; cu toate acestea, dimensiunile efectelor asupra aderenței au variat, ca de altfel și rezultatele medicale⁵²⁰. Doar solicitarea de reducere a dozelor a dus la efecte puternice (dimensiunea efectului 0,89-1,20), dar și alte intervenții ca feedback-ul și monitorizarea repetitivă (mărimea efectului 0,27-1,2), sesiunile multiple de consiliere (mărimea efectului 0,35-1,13), și intervențiile comportamentale combinate (mărimea efectului 0,43-1,20) au avut efecte variind într-un spectru larg de la slab la puternic⁵²⁰.

În practica clinică, medicii ar trebui să evalueze aderența la medicație, să identifice motivele pentru posibila non-aderență, și să promoveze aderența în conformitate cu principiile stabilite (**Tabelul 19**).

În plus, după cum și aderența la placebo îmbunătățește supraviețuirea⁵²⁴, medicii ar trebui să fie conștienți de faptul că aderența la medicație poate reflecta, în general, mai bine comportamentul sănătos. Prin urmare, ar trebui luate măsuri pentru a îmbunătăți aderența și comportamentul sănătos în general (vezi Secțiunea 4.1).

Solicitarea de reducere a dozelor la persoane cu risc crescut de BCV poate avea ca rezultat prescrierea farmacoterapiei combinate, 'polipilula'^{525,526}. Recent, un studiu randomizat de fază II la indivizi de vârstă medie fără BCV a demonstrat că formula 'Polycap' poate reduce convenabil multipli factori de risc⁵²⁷.

Tabelul 19. Recomandări pentru promovarea aderenței la medicamente
• Dați sfaturi clare cu privire la beneficiile și posibilele efecte adverse ale medicației, ca și durata tratamentului și momentul administrării.
• Luați în considerare obiceiurile și preferințele pacienților.
• Reduceți dozele la doza minimă fezabilă.
• Întrebați pacienții în termeni laici despre efectele medicamentelor în cazul lor, și discutați posibilele motive de non-aderență (exemplu fiind efectele adverse, îngrijorări).
• Implementarea feedback-ului și monitorizării repetitive.
• În cazul lipsei de timp, introduceți profesioniști instruiți, medici și/sau asistente medicale, ori de câte ori este necesar și posibil.
• În cazul non-aderenței persistente, oferiți sesiuni multiple de consiliere sau intervenții comportamentale combinate.

Cele mai importante informații noi

- Dovezile sugerează că cerința de reducere a dozelor este cea mai eficientă abordare singulară pentru consolidarea aderenței la medicație.

Lacune rămase

- Există dovezi limitate cu privire la: care sunt intervențiile cele mai eficiente și la cine? (de exemplu, tineri-bătrâni, bărbați-femei, situație socio-economică ridicată-scăzută).
- 'Polipilula' necesită o evaluare ulterioară înainte de a putea fi considerată adecvată pentru utilizarea curentă.

5. UNDE AR TREBUI SĂ FIE INSTITUITE PROGRAMELE DE PREVENȚIE A BCV?

Mesaj cheie

- Boala cardiovasculară este cea mai importantă cauză unică de deces, atât pentru bărbați, cât și pentru femei, și poate fi de cele mai multe ori prevenită!

Recomandări privind furnizarea de programe				
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Acțiunile de prevenție a bolii cardiovasculare ar trebui încorporate în viața cotidiană a fiecăruia, începând cu copilăria timpurie și continuând de-a lungul perioadei adulte și a senescentei.	Ila	B	Puternic	528
^a Clasa de recomandare				
^b Nivelul de evidență				
^c Referințe				

Introducere

După cum s-a menționat în secțiunea 2, prevenția BCV este o abordare pe viață, cu debut ideal înainte de naștere prin educarea tinerilor părinți, și continuând la vârsta pre-școlară (grădiniță) și de-a lungul claselor avansate ale sistemului școlar. În timpul acestei faze, accentul ar trebui pus pe transmiterea plăcerii pentru alimentația sănătoasă, și a bucuriei și sentimentului de bunăstare asociate activității fizice, mai degrabă decât pe prevenirea explicită a bolii. Începând cu clasa a șasea (vârsta de 11-12 ani – sau chiar mai devreme, în funcție de mediul social), comportamentul non-fumat trebuie încurajat activ.

La grupul de vârstă adultă – în funcție de sistemul de îngrijiri de sănătate, sunt disponibile diferite opțiuni pentru a promova prevenția ajustată după risc: activități de nursing în comunitate, eforturi de prevenție ale medicilor generaliști și ale cardiologilor practicieni, programe centrate pe spital, și programe bazate pe societatea civilă.

În plus, activități legislative, cum sunt limitarea utilizării acizii grași trans sau protejarea nefumătorilor de fumatul pasiv („second-hand”), interzicerea comerțului cu tutun, ca și programe de creștere a conștientizării factorilor de risc produse de organizații non-guvernamentale și societăți medicale, se pot completa reciproc în mod ideal în lupta pentru o populație sănătoasă.

După un eveniment cardiovascular, eforturile de prevenție secundară structurate în cadrul unui program de reabilitare s-au dovedit a fi deosebit de importante și cost-eficiente.

Toate aceste programe sunt componente importante pentru prevenirea BCV, dar pentru a îmbunătăți starea de sănătate a cetățenilor comunităților noastre nu ne putem baza numai pe sistemul nostru de sănătate; după cum au formulat Brown și O'Connor: 'Avem nevoie să creăm comunități sănătoase și să încorporăm prevenția în viața cotidiană, atât ca furnizori de servicii medicale, cât și ca cetățeni'⁵²⁹.

Cea mai importantă informație nouă

- Interzicerea fumatului în locurile publice, prin lege, a condus la o scădere a incidenței infarctului miocardic.

5.1 Prevenția bolilor cardiovasculare în îngrijirea primară: rolul asistentei medicale

Mesajul-cheie

- Programele de prevenție coordonate de asistenți medicali sunt eficiente într-o varietate de situații practice.

Recomandări pentru îngrijirea coordonată de asistentul medical				
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Programele de prevenție coordonate de asistenți medicali ar trebui să fie bine integrate în sistemele de sănătate.	Ila	B	Puternic	35, 530, 531
^a Clasa de recomandare				
^b Nivelul de evidență				
^c Referințe				

Modelele de caz care au beneficiat de management din partea asistentului medical, fiind testate în mai multe studii randomizate de prevenție secundară, au arătat îmbunătățiri semnificative ale factorilor de risc, toleranței la efort, controlului glicemiei, și utilizarea medicației adecvate, împreună cu scăderea evenimentelor și a mortalității cardiace, regresia aterosclerozei coronariene, și îmbunătățirea percepției despre sănătate a pacientului, comparativ cu îngrijirea obișnuită^{530, 531}. Alte studii au demonstrat eficacitatea prevenției condusă de asistente în îngrijirea primară, comparativ cu îngrijirea obișnuită, cu un succes mai mare în prevenția secundară versus prevenția primară⁵³²⁻⁵³⁴.

5.1.1 Programe de prevenție coordonate de asistenți medicali eficiente în diferite sisteme de sănătate

Un program de prevenție multidisciplinară coordonat de asistenți medicali, desfășurat atât în spitale, cât și în cabinetele de îngrijire primară a fost evaluat în trialul EUROACTION, care a studiat pacienți cu BCI și cu risc înalt de BCV din opt țări³⁵. Abordarea a fost centrată pe familie și a dus la un stil de viață mai sănătos cu schimbări în ceea ce privește dieta și activitatea fizică, și un control mai eficient al factorilor de risc cum este tensiunea arterială, atât la pacienți cât și la partenerii lor, în brațul de intervenție, comparativ cu îngrijirea obișnuită. Un punct forte special al programului a fost demonstrarea fezabilității acestui tip de program în spitale și în cabinetele de medicină generală, în afara centrelor specializate, și în opt sisteme de sănătate din întreaga Europă.

S-au găsit diferențe în ceea ce privește gradul de eficiență a diferite programe conduse de asistente, ceea ce ar putea reflecta o doză inadecvată a intervenției, inconsistențe ale componentelor intervenției, sau lipsa competenței specifice, ca și dificultățile inerente în obținerea unor modificări semnificative ale mai multor factori. În cazurile la care s-a realizat o îngrijire mai intensivă s-au observat rezultatele cele mai de succes, inclusiv regresia aterosclerozei și scăderea evenimentelor cardiace⁵³⁵. Studiul EUROACTION a constatat din opt vizite ale unei echipe multidisciplinare, ca și participarea la un workshop de grup și exerciții supravegheate pe o perioadă de 16 săptămâni; alte studii au evaluat intervenții pe o durată mai scurtă.

5.1.2 Legătura continuă este necesară pentru schimbarea stilului de viață

Strategiile utilizate în diverse studii pentru a obține modificarea comportamentală și un stil de viață sănătos au inclus evaluarea individualizată, comunicarea riscului, luarea deciziilor împreună cu pacientul, participarea familiei, stabilirea obiectivelor, educația individuală și de grup, și interviul motivațional. Datorită diferențelor în intensitatea, durata și componentele intervenției din aceste studii, ”doza” optimă de contact sau componentele cele mai eficiente și cost-eficiente necesare pentru rezultate pe termen lung nu sunt cunoscute, și nici modul în care acestea pot varia în funcție de caracteristicile pacientului. Tipul și durata de formare a asistentelor medicale în vederea intervenției sunt, de asemenea, diferite în aceste studii, ca de altfel și implicarea în echipe multidisciplinare. Succesul intervențiilor, în ciuda acestor diferențe, susține conceptul de bază potrivit căruia contactul mai susținut este necesar pentru a realiza schimbări în stilul de viață și îmbunătățirea compliancei. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina formatul optim al intervențiilor necesare pentru a realiza reducerea susținută a riscului, și modul în care acestea pot fi titrate și adaptate pentru persoanele cu diverse riscuri și nevoi de asistență medicală într-o varietate de situații din unitățile de îngrijire medicală și din comunitate. Deși există dovezi că este posibil ca aceste modele să fie rentabile^{536,537}, este nevoie de evaluare ulterioară, așa cum este cazul și în marea provocare legată de comunicarea riscului și modificarea comportamentelor în prevenția primară.

Un document recent de consens realizat de *Preventive Cardiovascular Nurses Association, the Council of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP)*, și *Cardiovascular Nursing Council* din cadrul AHA, a emis un apel la acțiune pentru asistenții medicali pentru mai

multă activitate în prevenția BCV⁵³¹. Acest document analizează necesitatea de prevenție la nivel mondial, programe bazate pe dovezi coordonate sau conduse de asistenți medicali, prevenția pe tot parcursul vieții, politici de sănătate publică și la multiple niveluri, precum și pregătirea asistenților medicali în asumarea de roluri active în prevenția BCV.

Evidențele arată că managementul de caz efectuat de asistenți medicali și programele multidisciplinare de prevenție coordonate de asistenți medicali sunt mai eficiente decât practicile curente în reducerea riscului cardiovascular, și pot fi adaptate la o varietate de situații de asistență medicală. Asistenții medicali cuprind o mare parte a forței de muncă din domeniul sănătății, și, în multe țări, formarea lor include un modul de pregătire centrat pe educația și consilierea pacientului, pe comunicare, ca și pe realizarea schimbării comportamentale, aptitudini necesare pentru programele de prevenție. De asemenea, asistenții medicali sunt percepuți de public ca surse credibile de informații și ajutor, iar rolurile lor includ în mod tipic coordonarea îngrijirilor și colaborarea cu mulți furnizori. O provocare în Europa pentru acest tip de program este heterogenitatea diverselor sisteme de sănătate, heterogenitatea educației și a practicii asistenților medicali în diferite țări, ca și acceptarea faptului ca asistenții medicali să-și asume responsabilități dincolo de cele tradiționale. Cu toate acestea, nevoia de programe eficiente pentru prevenție este de netăgăduit, iar dovezile arată că asistenții medicali pot conduce sau coordona astfel de sisteme într-o varietate de situații.

Cea mai importantă informație nouă

- Programele multidisciplinare de prevenție conduse sau coordonate de asistenți medicali sunt mai eficiente decât practicile curente în reducerea riscului cardiovascular, într-o varietate de situații de asistență medicală.

Lacune rămase

- Intensitatea optimă (și cea mai cost-eficientă) și durata componentelor individuale ale intervenției trebuie stabilite pentru a obține reducerea durabilă a riscului la pacienții cu risc înalt sau cu boli vasculare.
- Cercetarea este, de asemenea, necesară pentru a determina cunoștințele și aptitudinile necesare pentru programe eficiente de prevenție, ca și educația necesare pentru a asigura competența.

5.2 Prevenția bolilor cardiovasculare în practica generală

Mesaje cheie

- Screeningul factorilor de risc incluzând profilul lipidic poate fi luat în considerare la bărbații ≥ 40 de ani și la femeile ≥ 50 de ani sau postmenopauză⁴².
- Medicul generalist este persoana cheie în inițierea, coordonarea și urmărirea pe termen lung a persoanelor pentru prevenirea bolilor cardiovasculare⁵³⁸.

Medicii generaliști au o importanță deosebită în implementarea și succesul programelor Europene de prevenție a BCV. În majoritatea țărilor ei efectuează peste 90% din consultații și asigură cea mai mare parte a medicinei legată de sănătatea publică (prevenție, screeningul bolilor, monitorizarea bolilor cronice și urmărirea lor). În cazul prevenției bolilor cardiovasculare ei au un rol unic în indentificarea indivizilor la risc de BCV, dar fără BCV stabilită, precum și în evaluarea necesității de intervenție în funcție de riscul lor cardiovascular.

5.2.1 Identificarea persoanelor la risc

În ciuda importanței crescute a BCV, mulți pacienți rămân nediagnosticați și netratați. Chiar și la pacienții cu BCV diagnosticate, există lacune substanțiale în ceea ce privește tratamentul; dintre pacienții care primesc tratament hipolipemiant, 43% nu ating țintele colesterolului total ($< 4,5$ mmol/L, 175 mg/dL) în Europa⁵, în timp ce 64% nu ating țintele recomandate pentru LDL colesterol în USA⁵⁹³. Există de asemenea o problemă a managementului defectuos și o mică îmbunătățire în timp a altor factori de risc cardiovascular precum fumatul, HTA și obezitatea⁵⁴⁰.

Performanța în ceea ce privește prevenția primară a bolilor cardiovasculare este chiar mai slabă, cel puțin parțial din cauza dificultăților de a identifica indivizii cu risc mai înalt care ar putea beneficia de intervenții terapeutice. Calcularea riscului cardiovascular global implică înlocuirea "clasice" clasificări de risc dicotomizat (da sau nu, prezent sau absent) cu conceptul continuumului riscului în dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare, folosind diagramele SCORE (vezi Secțiunea 3.1.3.). Majoritatea sistemelor actuale de calcul al riscului cardiovascular se axează pe riscul pe termen scurt (la 5 sau 10 ani), și astfel, inevitabil, este mai probabil ca vârstnicul să fie clasificat la risc înalt și tânărul la risc scăzut. Dezvoltarea unor metode de calcul al riscului pe toată viața are scopul de a asigura o altă metodă de determinare a riscului care este mai puțin

dependentă de vârstă. Prezentarea riscului relativ în opoziție cu cel absolut reprezintă o altă opțiune pentru discutarea riscului cardiovascular cu pacienții tineri.

5.2.2 Utilizarea scorurilor de risc în practica clinică

Mai multe studii au investigat folosirea regulilor de predicție și a metodelor de calcul a riscului cardiovascular de către medicii de medicină generală. Un studiu ESC desfășurat în 6 țări europene indică de ce medicii se bazează pe experiența proprie în prevenția și tratamentul BCV: deși majoritatea cardiologilor și a medicilor (85%) știau că evaluarea riscului de BCV ar trebui să se bazeze pe o combinație a tuturor factorilor de risc cardiovascular, 62% dintre medici au folosit metode subiective pentru a evalua riscul mai degrabă decât să folosească scorurile de risc⁵⁴¹. Obstacolele cele mai frecvente în implementarea ghidurilor au fost politicile locale și guvernamentale (40%), complianța pacienților (36%), și lipsa de timp (23%). Propunerile sugerate pentru a îmbunătăți implementarea au inclus dezvoltarea unor ghiduri clare, simple și ușor de folosit (46% solicitau; 23% nu solicitau) și stimulente financiare (24% nu solicitau).

Deși preferate de mulți medici, evaluarea intuitivă bazată pe experiența proprie pare a subestima riscul real de BCV: medicii (110 generaliști și 29 interniști) au estimat un risc de BCV mai mic decât cel obținut prin recomandările detaliate oferite de OMS - ghidurile Societății Internaționale de Hipertensiune^{542,543}. Mai mult, medicii au fost mai puțin dispuși de a prescrie antihipertensive la pacienți identificați ca eligibili pentru tratament în ghiduri.

5.2.3 Obstacole în implementarea evaluării de rutină a riscului cardiovascular

Pe lângă limitările impuse de însăși metoda de calcul al riscului, au fost identificate de către medici mai multe obstacole în implementarea metodelor actuale de evaluare a riscului. Un sondaj printre medicii specialiști de medicină generală și medicină internă din două regiuni din Elveția a arătat faptul că 74% dintre ei au folosit foarte rar sau niciodată metodele de estimare a riscului de BCV⁵⁴⁴, datorită griji de a simplifica prea mult evaluarea riscului (58%) sau de o folosire exagerată a terapiei medicamentoase (54%). Mai bine de jumătate dintre specialiști (57%) au fost de părere că rezultatul numeric obținut prin metodele de predicție este frecvent nefolositor în luarea deciziilor medicale⁵⁴⁴. Un studiu olandez despre folosirea scorurilor de predicție ca o componentă cheie în evaluarea riscului în prevenția primară, a arătat faptul că nivelul de cunoaș-

tere al medicilor despre scorurile de risc și abilitatea de a comunica pacientului rezultatele aferente a influențat implementarea acestor metode⁵⁴⁵.

Pacienții pot avea o înțelegere limitată în ceea ce privește scorurile de risc și modul în care acest risc se corelează cu dezvoltarea bolii⁵⁴⁶. Dezvoltarea de materiale educaționale pentru pacienți poate îmbunătăți înțelegerea acestora și poate, de asemenea, să faciliteze comunicarea medic-pacient. Durata obișnuită a consultațiilor, care lasă puțin timp pentru discuții, este recunoscută ca fiind o barieră pentru realizarea estimării riscului^{545,547}.

Medicii sunt de asemenea preocupați de o posibilă supraestimare a riscului la nivel național, care poate duce la o prescriere exagerată a tratamentelor medicale^{545,547}. Rezultatele unui studiu norvegian sugerează că evaluarea prin grilele SCORE ar duce la dublarea numărului de persoane care au nevoie de medicamente pentru prevenția primară a BCV⁵⁴⁸. Printre persoanele în cauză se numără bărbații și vârstnicii, la care ar exista o probabilitate mai mare să aibă nevoie de medicamente hipolipemice. O creștere a numărului de persoane care primesc medicamente poate duce la costuri mai mari pentru sistemul sanitar. Totuși, realizarea unor strategii pentru o folosire eficientă a resurselor și identificarea a 70% dintre persoanele cu risc de BCV din Anglia, a arătat că trierea pacienților în funcție de riscul lor cardiovascular poate duce la o scădere a costurilor din sănătate cu £45 000 în comparație cu o strategie de abordare primară a diabetului și a hipertensiunii arteriale⁵⁴⁷.

5.2.4 Metode pentru îmbunătățirea gradului de conștientizare și de implementare a calculării scorurilor de risc

Este necesară o creștere a conștientizării pacienților, a medicilor, a contribuabililor, și a politicienilor, inclusiv și prin presa scrisă, în ceea ce privește scorurile de risc. Observarea unui beneficiu personal este importantă pentru mulți pacienți. Îmbunătățirea implementării scorurilor de risc poate fi realizată utilizând două abordări principale: prin stimulente materiale și cu ajutorul calculatoarelor. Stimulentele s-au dovedit eficiente în Anglia, unde rezultatul QOF (*Quality and Outcome Framework*-Asociația pentru monitorizarea Calității și a Rezultatelor) a arătat că există o strânsă legătură între veniturile din asistența primară și obținerea unor ținte specifice în ceea ce privește serviciile de sănătate⁵⁴⁹. QOF a introdus o formă de remunerație pentru realizarea scorului de risc în vederea prevenției primare la pacienții din registrul de hipertensiune din 2009.

Informarea prin intermediul calculatoarelor se poate realiza prin trei tipuri de abordare, dar în mod ideal le implică pe toate trei. Evaluarea individuală de către pacient a riscului se poate realiza cu ajutorul programelor on-line cum ar fi SCORE. Programele on-line de evaluare a riscului pot fi utilizate chiar dacă nu sunt disponibile nivelul colesterolului din sânge sau valoarea tensiunii arteriale. Dezavantajul acestei metode constă în faptul că pacienții trebuie să fie foarte motivați și cunoscători în domeniul informaticii pentru a o folosi.

Evaluarea pacienților cu risc înalt se poate face pe baza unor date populaționale pre-existente, în urma cărora se întocmește o listă cu persoanele care au cea mai mare probabilitate de a avea un risc înalt la o evaluare formală a riscului de apariție a bolilor vasculare, ajutând astfel medicii să reducă costurile evaluând mai întâi acești pacienți. Această metodă necesită o bază de date substanțială a pacienților și un sprijin financiar semnificativ; totuși ea, include toți pacienții și oferă o metodă rațională de identificare a celor care ar putea beneficia cel mai mult în urma acestei modalități prioritare de tratament.

Metodele de calcul automat al riscului de BCV furnizează un scor de risc bazat pe datele extrase din dosarul electronic al pacientului. De exemplu, în Noua Zeelandă, îmbunătățirile din sistemul informatic din cadrul medicinei primare a avut un real succes, ducând la o creștere a ratei de evaluare a riscului pentru BCV de la 4,7% la 53,5% în decursul a 12 luni ($n = 6570$)⁵⁵⁰; includerea unui sistem informatic de luare a deciziilor (PREDICT-CVD) în programul electronic de înregistrare a datelor pacienților, a îmbunătățit de 4 ori documentarea în ceea ce privește riscul cardiovascular într-o clinică de asistență primară cu 3564 de pacienți⁵⁵¹. Dezavantajul acestei metode este necesitatea de a avea o bază de date electronică, faptul că informațiile adeseori lipsesc și lipsa de uniformitate în metoda de evaluare a scorului.

5.2.5 Îmbunătățirea managementului factorilor de risc

Deși medicina generală are, în majoritatea țărilor, un rol aparte în examinarea și identificarea pacienților eligibili pentru prevenție primară cardiovasculară, asistența medicală primară are de asemenea un rol esențial în monitorizarea și urmărirea pacienților identificați ca având risc înalt și în intervenție la nevoie. Strategiile de implementare pentru o aderență mai bună la sfaturile în ceea ce privește modul de viață și intervențiile terapeutice, sunt comune în prevenția primară și în cea secundară.

Cele mai importante informații noi

- Barierele în implementarea unei prevenții în funcție de gradul de risc sunt multiple: calcularea scorului de risc este considerată consumatoare de timp, simplificarea unei situații complexe și poate duce la administrarea excesivă de medicamente.
- Resursele materiale folosite după evaluarea acestui risc pot duce la scăderea costurilor viitoare din sistemul de sănătate.

Lacune rămase

- Calculul de rutină al scorurilor de risc de către medicii de familie vs. tratamentul individual ținând pentru un factor de risc, nu a arătat o reducere a evenimentelor severe.
- Evaluarea scorurilor de risc pe baza dosarului electronic al pacientului este promițător dar necesită testare suplimentară.

5.3 Prevenția bolii cardiovasculare în îngrijirea primară: rolul cardiologului

Mesaje cheie

- Cardiologul trebuie să fie consultat în cazurile în care prescrierea unui tratament medicamentos preventiv este discutabilă sau când opțiunile obișnuite de prevenție sunt greu de pus în practică^{82,437,552}.
- Cardiologul ar trebui să verifice în mod regulat recomandările de la externare ale pacienților care au suferit un eveniment cardiac sau o intervenție cardiacă^{82,437,552}.

5.3.1 Cardiologul în practica generală: rol de consultant

Cardiologii care lucrează în afara spitalului au un rol esențial în prevenirea bolilor cardiovasculare fiind consultanții specialiștilor din medicina generală și internă. Cardiologul are un rol fundamental în evaluarea pacienților cu probleme cardio-vasculare trimiși de medicul de familie. O examinare completă va include adesea: testarea toleranței la efort, măsurarea IGB, evaluarea structurii și a funcției cardiace prin ecocardiografie, și evaluarea pentru ateroscleroză preclinică cu ajutorul ecografiei vasculare. Rezultatele examinării pot modifica semnificativ scorul de risc al pacienților cu risc aparent scăzut.

Deși identificarea și tratamentul inițial al factorilor de risc și sfaturile în legătură cu stilul de viață sunt sarcinile specialiștilor în medicină generală și internă, cardiologul este consultantul în cazurile în care există dubii în privința prescrierii tratamentului sau atunci când

metodele preventive sunt dificil de aplicat (de exemplu în cazul dependenței de nicotină, obezitate rezistentă, efecte secundare ale tratamentului sau eficiența insuficientă a tratamentului).

Se cere sfatul cardiologului și la pacienții la care se pune în balanță terapia de substituție hormonală cu simptomele și cu riscul cardiovascular global. Sfatul cardiologului este de asemenea necesar în cazul tratamentului cu medicamente antiagregante după PCI la pacienții care necesită anticoagulare orală (de exemplu la pacienții cu FA sau la pacienții cu proteză valvulară mecanică).

5.3.2 Implementarea medicinei bazate pe dovezi

Cardiologul este medicul care, pe baza recomandărilor actuale, revede împreună cu pacientul recomandările de la externare după un eveniment cardiac sau după o intervenție cardiacă și pune în aplicare strategia de tratament ulterioară. Cardiologul îl ajută pe pacient să accepte recomandările, prin oferirea lor în scris, și asigurându-se că la intervale date de timp sunt atinse țintele tratamentului^{82,522}. Această abordare are un impact semnificativ asupra prognosticului pe termen mediu^{250,437}.

Cu cât gradul de folosire al ghidurilor și a măsurilor de performanță este mai mare, cu atât impactul asupra prevenției și a evenimentelor recurente va fi mai bun^{82,437}.

5.3.3 Îmbunătățirea serviciilor medicale prin folosirea unei baze de date electronice

Folosirea tot mai mare a datelor medicale electronice de către medicul cardiolog poate avea un impact pozitiv în prevenirea bolilor cardiovasculare. Posibilitatea de a identifica pacienții cu factori de risc, de a se documenta cu privire la barierele acestora în privința îngrijirilor medicale și de a controla la intervale prestabilite gradul de implementare a reducerii riscului, ar trebui să aducă rezultate favorabile. Există o legătură între acuratețea acestor înregistrări, calitatea serviciului medical și aderența la aceste ghiduri⁴³⁷.

Ar trebui luată în considerare pregătirea medicului cardiolog în a folosi aceste date electronice pentru implementarea și menținerea pe termen lung a strategiilor de prevenție. Păstrarea confidențialității datelor este importantă.

Cele mai importante informații noi

- Cu cât îngrijirea pacienților se bazează mai mult pe ghiduri și pe măsurile de performanță, cu atât este mai bun impactul asupra prevenției și a evenimentelor recurente.

Lacune rămase

- Impactul pozitiv a folosirii datelor electronice în prevenția BCV prin îmbunătățirea comunicării dintre specialiștii din diferite centre de sănătate trebuie să fie verificat și pus în balanță cu pericolul de a pierde confidențialitatea acestor date.

5.4 Programe de autoîngrijire

Recomandări cu privire la programele de auto-îngrijire				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Pacienții cu boală cardiacă pot participa la programe de autoîngrijire pentru a crește sau menține conștientizarea necesității managementului factorilor de risc, pentru a-și menține condiția fizică sau pentru a-și autogestiona tratamentul cu anticoagulate orale.	Ila	B	Puternic	553
^a Clasa de recomandări ^b Nivelul de evidență ^c Referințe				

În multe țări, fundațiile care se ocupă de sănătatea inimii (care fac parte și din EHN (*European Heart Network*)), susțin programele de auto-îngrijire ale pacienților cu probleme cardiace care își organizează propriile grupuri de auto-îngrijire. Majoritatea acestor programe sunt organizate de pacienții cu boli ale arterelor coronare, indiferent dacă au istoric de infarct miocardic, PCI, CABG sau insuficiență cardiacă congestivă. Informațiile despre importanța tratamentului orientat în funcție de ghidurile în vigoare sunt esențiale pentru acești pacienți cu scopul de a menține un tratament preventiv optim, care are tendința de a fi abandonat în primele 6 luni de la externare după infarct miocardic, PCI sau CABG²⁵⁰. Ședințele regulate de exerciții, la intervale de o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni sub îndrumarea unui fizioterapeut, cu sau fără supravegherea unui medic, ajută la înțelegerea importanței menținerii condiției fizice. Pe de altă parte, apariția anginei progresive la niveluri ale exercițiului fizic mai mare decât efortul de zi cu zi, poate fi un semnal de alarmă precoce că este necesar un consult cardiologic.

În grupurile de auto-îngrijire ale pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă, accentul se pune pe: controlul greutății cu ajutorul diureticelor; un nivel scăzut de exercițiu fizic, inclusiv exerciții la un anumit interval de timp; ținta este de a menține rezistența musculară prin exerciții individuale de forță și de rezistență a fiecărei grupe de mușchi în parte, pentru a evita supra-solicitarea organismului. Toate aceste activități pot fi oferite într-un program structurat de reabilitare cardiacă²⁰⁵.

Pacienții cu FA sau cu proteze valvulare mecanice, care au nevoie de anticoagulare orală pe toată durata vieții, pot fi instruiți despre principiile de bază ale ace-

tui tratament; ei pot de asemenea să învețe cum să determine (acasă) INR-ul săptămânal și cum să își dozeze medicația anticoagulantă pentru a menține valoarea INR-ului în limitele recomandate și pentru a preveni posibilele hemoragii sau evenimente tromboembolice. Deși nu a existat nici o diferență în ceea ce privește endpointurile severe, auto-testarea oferă o mai mare independență pacientului și duce la o calitate mai bună a vieții⁵⁵³. În plus, după protezarea valvulară, pacienții se pot confrunta cu probleme cum sunt intervenții chirurgicale noncardiace, cum ar fi operația de prostată, protezarea de șold sau de genunchi, extirparea tumorilor, extrageri dentare sau alte intervenții chirurgicale care necesită un management sofisticat a anticoagulării perioperatorii, la fel ca și profilaxia endocarditei bacteriene.

Ziarele dedicate pacienților, de obicei publicate de fundațiile pentru sănătatea inimii, pot menține conștientizarea pacienților despre necesitatea tratamentului optim prin publicațiile despre importanța modificării stilului de viață pentru controlul factorilor de risc sau îmbunătățirea stării de sănătate prin metode cum ar fi: menținerea statusului de nefumător, creșterea intensității activității fizice regulate și urmarea unei diete cu specific mediteranean⁵⁵⁴. De asemenea, sunt discutate noile descoperiri în ceea ce privește îngrijirea pacientului sau efectele secundare ale unor medicamente intens folosite cum ar fi statinele, antiagregantele plachetare sau amiodarona. Scopul programelor de auto-îngrijire este de a face pacientul mai responsabil în ceea ce privește boala și de a-l educa. Programele de auto-îngrijire fac parte dintr-o rețea socială, care servește ca o platformă pentru ajutorul reciproc și pentru comunicarea dintre pacienții cu aceeași boală. Aceste programe pot îmbunătăți și facilita managementul medical și pot îmbunătăți calitatea vieții pacienților care se ajută reciproc pentru a controla zi de zi boala.

Cele mai importante informații noi

- Grupurile de auto-îngrijire cresc independența pacienților și îmbunătățesc calitatea vieții.

Lacune rămase

- Nu există studii randomizate care să evalueze efectul grupurilor de auto-îngrijire asupra endpointurilor cardiovasculare severe.

5.5 Programe care se bazează pe serviciile oferite în spitale

Recomandări în ceea ce privește programele din spitale				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Toți pacienții cu boală cardiovasculară trebuie externati din spital cu recomandări clare de tratament conform ghidurilor, pentru a minimiza riscul de evenimente adverse.	I	B	Puternic	250, 555
^a Clasa de recomandări				
^b Nivelul de evidență				
^c Referințe				

5.5.1 Necesitatea recomandărilor bazate pe dovezi la externare pentru un tratament optim

Ghidurile pentru managementul bolii după un eveniment cardiovascular recomandă modalități de tratament pentru minimizarea riscului de evenimente cardiovasculare ulterioare. Totuși, într-un studiu observațional pe 5353 de pacienți cu infarct miocardic, doar aproximativ jumătate din toți pacienții au fost externati cu terapie optimă conform ghidurilor⁵⁵⁵.

Procentul pacienților externati cu terapie optimă poate varia în funcție de diagnostic, de vârstă (bătrâni vs. tineri), de sex (bărbați vs. femei), de tipul de intervenție suferită sau de instituția în care au fost internați⁵⁵⁶; pacienții externati fără un tratament optim au un prognostic mai prost la un an⁵⁵⁵. În programul național al AHA - 'Get with the Guidelines' - a fost inclusă medicația la externare cu un impact asupra prognosticului, incluzând IECA, aspirina, beta-blocantele și medicamentele hipolipemiente, ca și sfaturi pentru renunțarea la fumat și consiliere. Complanța strictă la tratament (100%) s-a întâlnit cel la mai frecvent la pacienții post PCI (71,5%), urmată de pacienții post CABG (65,1%), și apoi pacienții fără intervenții (62,1%). Analiza multivariantă ajustată în funcție de 14 variabile clinice, a confirmat faptul că: complianța a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții post PCI față de cei post CABG, și a fost cea mai mică la pacienții fără intervenții⁵⁵⁶. Noile ghiduri ESC oferă o listă de măsuri necesare la externarea din spital pentru a asigura faptul că modificarea intensă a factorilor de risc și schimbarea stilului de viață sunt implementate la toți pacienții diagnosticați cu SCA, inclusiv recomandarea pentru înscrierea într-un program de prevenție și reabilitare cardiovasculară⁵⁵⁷.

5.5.2 Programele de îmbunătățire sistematică a calității serviciilor medicale sunt esențiale

Introducerea unei inițiative intensive, educaționale, de îmbunătățire a calității, bazată pe ghidurile de prevenție secundară ale ACC/AHA din 2001⁵⁵⁸, a dus la o

creștere semnificativă a complianței la externare în ceea ce privește: administrarea aspirinei, a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, a medicamentelor hipolipemiente, consiliere pentru renunțarea la fumat și pentru respectarea dietei⁵⁵⁹.

Într-un studiu național randomizat desfășurat în 458 de spitale, un program de îmbunătățire a calității, de intensitate scăzută, la pacienții post operație de bypass, a inclus o listă de măsuri care trebuie respectate, materiale pentru implicarea activă și pentru educarea pacientului, care subliniază importanța medicamentelor pentru prevenția secundară și necesitatea schimbării modului de viață. S-a observat o creștere semnificativă a ratei de prevenție secundară optimală, cu o aderență mai bună la indicații la toate subgrupurile de pacienți, în special la femei și la vârstnici; lipsurile care existau în ceea ce privește tratamentul au fost aproape în totalitate eliminate, și s-au observat îmbunătățiri în folosirea medicamentelor hipolipemiente, a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a consilierii pentru renunțarea la fumat. În ultimii doi ani a existat o creștere continuă a aderenței medicilor la ghiduri în ceea ce privește recomandările la externare⁵⁶⁰.

Programe structurate pentru implementarea ghidurilor ar trebui luate în considerare cu scopul de a obține cel mai mare procentaj posibil de pacienți cărora li se prescrie un tratament în conformitate cu aceste ghiduri, condiție necesară pentru menținerea complianței pe termen lung la un tratament conform ghidurilor.

Cele mai importante informații noi

- Introducerea programelor de îmbunătățire a calității duce la îmbunătățirea recomandărilor la externare.

Lacunele rămase

- Încă lipsesc dovezile că eforturile pentru administrarea unui tratament optim la externarea din spital duc la o mai bună menținere pe termen lung a măsurilor de prevenție secundară și la o reducere mai mare a evenimentelor cardiovasculare.
- Intervențiile auxiliare la anumite intervale pot să fie de asemenea necesare.

5.6. Programe în spital: centre de prevenție specializate

Recomandări în ceea ce privește centrele specializate				
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b	GRADE	Ref ^c
Toți pacienții care necesită internare sau intervenție invazivă după un eveniment ischemic acut ar trebui să fie incluși într-un program de recuperare cardiacă pentru îmbunătățirea prognosticului prin modificarea stilului de viață și creșterea aderenței la tratament.	Ia	B	Puternic	205, 250
^a Clasa de recomandări				
^b Nivelul de evidență				
^c Referințe				

După un eveniment cardiovascular, aderența pe termen lung la medicația prescrisă are o importanță similară cu îmbunătățirea stilului de viață în scopul reducerii riscului de evenimente ischemice recurente. În studiile randomizate cu un regim terapeutic structurat și cu monitorizare frecventă după un SCA, complianța a fost mai mare și rata de evenimente adverse mai mică⁵⁶¹.

5.6.1. Centrele de recuperare cardiacă ajută la îmbunătățirea stilului de viață

În mod obișnuit, complianța la recomandările legate de modificarea stilului de viață și la regimurile terapeutice începe să scadă la 6 luni de la externarea din spital. Aderența la modificările comportamentale (dietă, exerciții, și renunțarea la fumat) după un SCA s-a asociat cu un risc semnificativ mai mic de evenimente cardiovasculare recurente în comparație cu non-aderența²⁵⁰. Recuperarea cardiacă după evenimnete cardiace sau intervenții în centre specializate ajută la menținerea pe termen lung a aderenței la tratament prin educarea pacientului și prin sublinierea repetată a importanței menținerii tratamentului prescris și a recomandărilor în ceea ce privește stilul de viață.

5.6.2 Recuperarea cardiacă este cost-eficientă

Recuperarea cardiacă este considerată o intervenție cost-eficientă după un eveniment coronarian acut; îmbunătățește prognosticul prin reducerea spitalizărilor recurente și prin scăderea costurilor sistemului de sănătate, în timp de realizează și prelungirea vieții⁵⁶². Recuperarea cardiacă după un eveniment cardiovascular este o recomandare de Clasă I a ESC, AHA și a *American College of Cardiology*^{139,205,563,564}.

Întrucât componentele de bază și obiectivele recuperării cardiace sunt standardizate și publicate într-un document²⁰⁵, structura și tipul unităților de recuperare cardiacă variază în diferite țări. Tradițiile sistemului de sănătate și considerentele legate de costuri joacă roluri importante. Centrele de recuperare cardiacă de

tip rezidențial, în care pacientul este scos din mediul său obișnuit și trăiește într-un mediu idealizat timp de 2-3 săptămâni pentru a se familiariza cu medicamentele necesare și se obișnuiește cu un stil de viață sănătos, sunt o opțiune în mai multe țări europene, și, de obicei, sunt urmate de sesiuni de instruire ambulatorie, acasă. Alte țări sunt în favoarea unităților de recuperare ambulatorii unde pacienții participă o dată sau de două ori pe săptămână la sesiuni de recuperare pe o perioadă de câteva luni și încearcă să implementeze recomandările legate de schimbarea stilului de viață în mediul său obișnuit, inclusiv după reluarea activității.

Un studiu multicentric randomizat, desfășurat pe o perioadă de 3 ani, a fost efectuat pentru a compara un program de recuperare pe termen lung, susținut, cuprinzând intervenții multifactoriale educaționale și pentru modificarea stilului de viață, coordonat de un cardiolog versus îngrijirea într-un program de recuperare standard (rezidențial sau ambulator) la pacienții după un infarct miocardic din centre de recuperare. Intervenția s-a dovedit eficientă în ameliorarea factorilor de risc și în creșterea aderenței la tratament de-a lungul timpului, cu o îmbunătățire semnificativă a stilului de viață (de exemplu: exerciții fizice, dietă, stres psiho-social și greutate corporală). Obiective clinice au fost de asemenea reduse prin intervenția intensivă: mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal, și accidentul vascular cerebral cu 33% ($p = 0,02$), și moartea de cauză cardiacă plus infarctul miocardic non-fatal cu 36% ($p = 0,02$), accidentul vascular cerebral cu 32%, iar mortalitatea totală cu 21% ($p =$ nesemnificativ)⁵⁶⁵.

5.6.3 Provocări pentru recuperarea cardiacă: sexul feminin și comorbiditățile

Rezultatele care sunt așteptate în urma tuturor intervențiilor de recuperare cardiacă sunt îmbunătățirea stării clinice și controlul simptomelor, reducerea riscului cardiovascular global, creșterea aderenței la indicațiile farmacologice, și un profil comportamental mai bun, toate acestea conducând la o îmbunătățire a calității vieții și la ameliorarea prognosticului. Cu toate acestea, eforturile îndelungate dincolo de faza de început sunt necesare pentru a menține complianța la tratament și la modificarea stilului de viață.

O provocare deosebită pentru programele de recuperare sunt pacienții vârstnici și femeile^{205,566} și pacienții cu comorbidități specifice, cum ar fi atacul ischemic tranzitor sau accidentul vascular cerebral, boala pulmonară cronică obstructivă și insuficiența renală cronică. O nouă provocare în toată Europa este de a satisface

nevoile minorităților etnice cu valori culturale uneori diferite, și, uneori, cu lipsa de vorbire fluentă în limba țării de reședință²⁰⁵. Succesul eforturilor de recuperare și de prevenție secundară depind de un nivel ridicat de îngrijire individuală și de sprijin, cu o evaluare clinică atentă mai mult decât funcția cardiovasculară, inclusiv evaluare psihosocială și evaluarea comorbidităților.

5.6.4 Sesiunile repetate îmbunătățesc complianța

Din rezultatele unui studiu mare observațional s-a sugerat că numărul de sesiuni de recuperare (de exemplu, durata și intensitatea intervenției și motivația participantului) s-a corelat cu îmbunătățirea prognosticului⁶⁷. Aceasta a fost susținută de rezultatele studiului *Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI* (GOSPEL) (Strategii de Prevenție Secundară pentru a limita Recurența Evenimentelor după IM) unde o intervenție pe termen lung a fost mai efecace decât una pe termen scurt⁵⁶⁵.

Faptul dacă recuperarea se efectuează într-un cadru ambulator sau într-un centru rezidențial este, probabil, de o importanță mai redusă; durata programului, nivelul de educație și motivația pacientului sunt de asemenea importante pentru prognosticul pe termen lung²⁰⁵.

Rata de participare la un program de recuperare după un eveniment cardiovascular este mult mai mică decât ar fi de dorit: doar ~30% dintre pacienții eligibili din Europa participă la un astfel de program, cu variații considerabile între țări⁵. Deși recuperarea cardiacă este cost-eficientă din punctul de vedere al societății, va fi o provocare majoră în viitor pentru a îmbunătăți această rată scăzută de participare în întreaga Europă.

Cele mai importante informații noi

- Recuperarea cardiacă este cost-eficientă în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare.

Lacune rămase

- Durata optimă a unui program de recuperare cardiacă rămâne necunoscută.

5.7 Programele organizațiilor non-guvernamentale Mesajul-cheie

- Organizațiile non-guvernamentale sunt parteneri importanți pentru angajării sistemului de sănătate în promovarea cardiologiei preventive.

EHN este o alianță a fundațiilor inimii cu sediul la Bruxelles și cu organizații non-guvernamentale în întreaga Europă, cu organizații membre în 26 de țări. EHN joacă un rol important în prevenirea - în special

a bolilor cardiace și a accidentului vascular cerebral - prin susținere, crearea de rețele, educație, și sprijinirea pacienților, astfel încât aceste afecțiuni să nu mai fie cauza majoră de deces prematur și de dizabilități în întreaga Europă⁵⁶⁸.

Pentru a-și atinge scopul, EHN se dedică pentru a influența responsabilii politici europeni europeni în favoarea unui stil de viață sănătos; crearea și cultivarea legăturilor dintre organizațiile implicate în promovarea sănătății inimii și în prevenirea BCV; strângerea și distribuirea de informații relevante pentru promovarea sănătății inimii; și consolidarea relațiilor între membri.

EHN funcționează prin grupuri de experți, cu accent pe: nutriție pentru sănătatea cardiovasculară, politica legată de tutun și descurajarea fumatului, medicina muncii și factorii psihosociali, și activitatea fizică ca o parte componentă a vieții de zi cu zi.

EHN facilitează crearea de rețele în rândul organizațiilor sale membre, care lucrează în mod activ pentru a sprijini pacienții cu boli cardiace și pacienții cu accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate din membrii organizațiilor se încadrează în această categorie. Organizațiile pacienților cu boli cardiovasculare pot oferi membrilor lor posibilitatea de a obține sprijin de la colegii lor. Ele informează pacientul sub formă de broșuri și materiale publicate pe internet și promovează recuperarea cardiacă.

5.8 Acțiunea de la nivel politic european

Mesajul-cheie

- Carta Europeană Heart Health marchează începutul unei noi ere de angajament politic în cardiologia preventivă.

În 2002, conducerea ESC a marcat implicarea sa viitoare în politicile de sanătate prin realizarea unei strategii pentru statele membre de a reduce decesele prin BCV cu 40%. Era clar că pentru profesioniștii din domeniul medical, pentru a avea un impact asupra factorului de decizie politic de la nivel UE și național, ar fi necesar să se constituiască alianțe puternice cu alte organizații non-guvernamentale implicate în sănătate, în primul rând EHN, dar, de asemenea, cu autoritățile locale responsabile de sănătate și cu UE. Lucrarea a fost inițiată prin furnizarea de expertize exacte și statistici alarmante cu privire la povara uriașă a BCV în Europa, și a dus la o cerință de a acționa în privința BCV din partea statelor membre și a Comisiei Europene.

Această inițiativă a fost urmată de un parteneriat cu președinția irlandeză în 2004. S-a ajuns la concluzia că cele mai multe cazuri de BCV pot fi prevenite

prin modificarea stilului de viață și utilizarea adecvată a medicamentelor deja existente. Concluziile Consiliului UE privind BCV a constituit prima declarație politică la nivelul UE, prin care se recunoștea necesitatea de a îmbunătăți sănătatea cardiovasculară în Europa. Colaborările cu succes cu președențiile Luxemburg, Austria, și Portugalia au deschis calea, împreună cu EHN, pentru a crea o carte a *European Heart Health* (Carta europeană a sănătății inimii). Această carte a fost lansată în iunie 2007 la Parlamentul European, și a fost aprobată de către Comisia Europeană și OMS Europa. Această evoluție a deschis calea pentru o rezoluție a Parlamentului European privind măsurile de combatere a bolilor cardiovasculare, cel mai puternic acord politic până în prezent cu privire la necesitatea de prevenire a BCV în Europa⁵⁶⁸. Carta subliniază țintele și obiectivele universale pentru prevenția BCV și oferă acțiunile care trebuie întreprinse în scopul de a atinge aceste obiective. A fost tradusă în 26 de limbi și adoptată în mod oficial de către 30 de state membre UE și de alte țări Europene⁶.

În perioada următoare, ESC s-a gândit că o combinație a eforturilor cu alte boli ar putea crește influența. Pentru a reuși a trebuit depășită provocarea politică de a reuni știința din diferite domenii de a transmite un singur mesaj prin care să beneficieze toate bolile reprezentate de grup. În iunie 2009, ESC a invitat organizațiile medicale reprezentând diabetul, bolile respiratorii și cancerul pentru a reflecta asupra factorilor comuni determinanți ai sănătății, pentru identificarea zonelor cu dovezi suficiente pentru a susține recomandările, și pentru discutarea viitoarelor colaborări. Au fost identificați patru factori de risc ca prezentând suficiente elemente comune pentru a justifica acțiunile comune: fumatul, alimentația, consumul de alcool și lipsa activității fizice. Astfel, a fost înființată *Chronic Disease Alliance* (Alianța Europeană a Bolilor Cronice). Această alianță cuprinde în prezent 10 organizații europene nonprofit reprezentând >100 000 de profesioniști din sistemele de sănătate.

Se adresează tuturor bolilor cronice majore netransmisibile, inclusiv bolile cardiace, accidentul vascular cerebral, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, boala de rinichi, cancerul, bolile respiratorii, și bolile hepatice¹⁷². Alianța, care va facilita controlul factorilor de risc la nivel populațional, are potențialul unui impact mare asupra sănătății publice și a economiilor sistemului de sănătate.

În concluzie, autorii ghidurilor speră că acest document va susține un parteneriat real între politicieni, medici, personal medical auxiliar, asociații științifice, fundațiile inimii, organizații de voluntari, și asociații-

le de consumatori pentru a promova atât sănătatea la nivel populațional cât și prevenția primară și prevenția cardiovasculară, utilizând spectrul complet de dovezi medicale din studiile experimentale și din observațiile populaționale.

Bibliografie

1. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
2. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
3. Last JM, ed. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
4. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, Hunink MG. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? *Arch Intern Med* 2010;170:27–40.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929–940.
6. O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2:S58–S60.
7. Woolf SH, Dickey LL. Differing perspectives on preventive care guidelines: a new look at the mammography controversy. *Am J Prev Med* 1999;17:260–268.
8. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858–861.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Collado P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336: 995–998.
11. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.
12. World Health Organization, Regional Office for Europe. The Prevention and Control of Major Cardiovascular Diseases. Report of a Conference. 1973. Report No. Euro 8214.
13. Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart* 2009;95:740–746.
14. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition.
15. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333–350.
16. Tunstall-Pedoe H (World Health Organization). MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>.
17. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2128–2132.
18. Vander Stichele C, De Bacquer D, De Henauw S, Vannote P, Gevaert S, Populier N, De Boeck F, De Backer G. Is the decline in coronary attack rates leveling off in Flanders? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15 suppl 1:S1–S31.
19. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32–38.

20. Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, Mustard CA. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ* 2006;332:659–662.
21. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;319:1403–1407.
22. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322–327; quiz 466–327.
23. Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens* 2003;16:549–555.
24. Bejan-Anghel T, Saadatani-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28:1366–1372.
25. Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23:119–127.
26. Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997;349: 570; author reply 572–573.
27. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104:19–24.
28. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med* 2000;343:1772–1777.
29. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
30. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752–753.
31. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2009;30:1027–1029.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of Cardiovascular Disease: Costing Report. 2010. Nice Public Health Guidance 25. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13024/49325/49325.pdf>.
33. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
34. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–540.
35. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
36. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Op- aril S, Ouyang P, Oz MC, Pettiti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481–1501.
37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1–113.
38. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–1331.
39. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554–572.
40. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199–270.
41. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
42. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poltermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
43. Marmot M. Sustainable development and the social gradient in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2001;22:740–750.
44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, San- soy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1–S10.
45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whin- cup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
46. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462–1468.
47. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000;29:49–56.

48. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
49. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
50. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
51. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
52. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
53. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11–13.
54. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002;2:325–333.
55. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010;159:612–619 e613.
57. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate ischaemic heart disease sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49–55.
58. Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, Ducimetiere P. Relation of heart rate at rest and long-term (.20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009;103:279–283.
59. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011;306:2579–2587.
60. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821.
61. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
62. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318: 1730–1737.
63. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550–560.
64. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372: 807–816.
65. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
66. Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell C. C-reactive protein reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92–97.
67. Ehrental DB, Jurkovic C, Hoffman M, Kroelinger C, Weintraub W, Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, DeBacquer D, McGorrian CM, Dudina A, Graham IM, on behalf of the SCORE and FINRISK Investigators. Cardiovascular risk age: Concepts and practicalities *Heart* 2012;98:941–946.
68. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010;31:2351–2358.
69. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/ghodata/>.
70. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:1–44.
71. Botkin JR. Informed consent for genetic research. *Curr Protoc Hum Genet* 2010; Chapter 1:Unit 1 16.
72. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, Ridker PM. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631–637.
73. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:129–135.
74. Botkin JR, Deutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, Szegda K, Dotson WD. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med* 2010;12:228–235.
75. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, Hutten BA. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One* 2010;5:e9220.
76. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165–1172.
77. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2:S43–S47.
78. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
79. Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary age as a risk factor in the modified Framingham risk score. *BMC Med Imaging* 2004;4:1.
80. Weintraub WS, Diamond GA. Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med* 2008;358:1394–1396.
81. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Sex matters: secular, geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001;323:541–545.
82. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011;123:1243–1262.
83. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE, Liu S, Freiberg MS, Graettinger W, Rosal MC, Cochrane B, Lloyd-Jones D, Robinson JG, Howard BV. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:128–134.
84. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, Mazumdar S, Houck PR, Counihan PJ, Kapoor WN, Schulberg HC, Reynolds CF 3rd. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:2095–2103.

85. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE, Shimbo D, Medina V, Albanese G, Kronish I, Hegel M, Burg MM. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:600–608.
86. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363: 2611–2620.
87. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
88. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303:1159–1166.
89. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005;111:3063–3070.
90. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619–2626.
91. Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297: 1063–1072.
92. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med* 2004;164:1514–1518.
93. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med* 2005;67:869–878.
94. Eller NH, Netterstrom B, Gynzelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, Theorell T. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009;17:83–97.
95. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, Kivimaki M, Marmot MG. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:513–518.
96. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2007;69:509–513.
97. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000;284:3008–3014.
98. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51–61.
99. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65: 201–210.
100. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763–2774.
101. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802–813.
102. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814–822.
103. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919–1924.
104. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21:1072–1080.
105. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1153–1160.
106. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2009;71:798–804.
107. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62–71.
108. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2021–2027.
109. Szekely A, Balog P, Benko E, Breuer T, Szekely J, Kertai MD, Horkay F, Kopp MS, Thayer JF. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery—a 4-year follow-up study. *Psychosom Med* 2007;69:625–631.
110. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 2010;72:9–15.
111. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38–46.
112. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563–569.
113. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:936–946.
114. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; 105:1555–1560.
115. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:546–557.
116. Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health* 1999;89:315–321.
117. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 2008;29:640–648.
118. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 637–651.
119. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, Ali S, Dowray S, Na B, Feldman MD, Schiller NB, Browner WS. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379–2388.
120. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002;23:13–25.
121. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108:2–8.
122. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Coupland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ* 2001;323:666–669.
123. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:75–79.

124. Thoms BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, Zuidersma M, Eze-Nliam C, Lima BB, Smith CG, Soderlund K, Ziegelstein RC. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2161–2171.
125. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169–1177.
126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 132–140.
127. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007;166:867–879.
128. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Bonna KH, Spence JD, Nygard O, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Bennett D, Mir F, Peto R, Collins R. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170: 1622–1631.
129. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo JJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159–165.
130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
131. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494.
132. Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol* 2000;35: 699–706.
133. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621.
134. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873–883.
135. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465–469.
136. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
137. Van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009;95: 1607–1611.
138. Mollmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: or is there really no gender difference in acute coronary syndromes? *Eur Heart J* 2011;32:3070–3072.
139. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
140. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024–2035.
141. Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography—an acceptable alternative? *N Engl J Med* 2001;345:1909–1910.
142. van Geuns RJ, Oudkerk M, Rensing BJ, Bongaerts AH, de Bruin HG, Wielopolski PA, van Ooijen P, de Feyter PJ, Serruys PW. Comparison of coronary imaging between magnetic resonance imaging and electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 2002;90:58–63.
143. Miao C, Chen S, Macedo R, Lai S, Liu K, Li D, Wasserman BA, Vogel-Claussen J, Lima JA, Bluemke DA. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1708–1715.
144. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, Badimon JJ, Harrington M, Harrington E, Fuster V. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2756–2761.
145. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Threedimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:296–299.
146. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16–E22.
147. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002;89:757–760.
148. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 297–303.
149. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;155:499–508.
150. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5–12.
151. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D'Agostino RB, Wilson PW, O'Donnell CJ. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:1189–1191.
152. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 2002;82:297–298; author reply 299.
153. Callister TQ, Cool B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998;208:807–814.
154. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:451–457.
155. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95: 1056–1060.
156. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1253–1260.

157. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1506–1511.
158. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–411.
159. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;23:1596–1603.
160. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32: 1986–1993, 1993a, 1993b.
161. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011;218: 263–271.
162. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505–511.
163. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848.
164. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004;45:333–337.
165. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121:357–365.
166. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
167. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352–360.
168. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1310–1314.
169. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171: 1797–1803.
170. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
171. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322–1332.
172. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
173. McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007;167:1122–1129.
174. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Crane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Kairaitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallensdus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
175. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328: 1230–1235.
176. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906–1914.
177. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910–1913.
178. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728–734.
179. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54–61.
180. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:699–709.
181. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802–1813.
182. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328–338.
183. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2613–2614.
184. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, Travison TG, McKinlay JB. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 350–356.
185. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–1741.
186. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31: 1000–1006.
187. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:295–307.
188. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262–267.
189. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1837–1843.
190. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911–920.

191. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256–257.
192. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26: 5119–5125.
193. Fajardo LE. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:108–110.
194. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:587–598.
195. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999; 18:506–519.
196. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
197. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659–672.
198. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008;117:3109–3117.
199. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2972–2984.
200. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD002902.
201. Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ* 2010;340:c1900.
202. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406–441.
203. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Washington, DC: US Department of Health & Human Services; 1996.
204. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675–2682.
205. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
206. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med* 2002;9:228–242.
207. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309: 901–911.
208. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, Namboodin MM, Calle EE, Flanders WD, Adams SL, Heath CW. Age and the exposure–response relationships between cigarette smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implications for Prevention and Control. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1997. 383–413.
209. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920–926.
210. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smokefree laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009;120:1373–1379.
211. Center for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease. A Report of the Surgeon General. 2010. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
212. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000165.
213. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000146.
214. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004;328:217–219.
215. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043–1047.
216. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40: 756–764.
217. Giskes K, Kunst AE, Benach J, Borrell C, Costa G, Dahl E, Dalstra JA, Federico B, Helmer U, Judge K, Lahelma E, Mousa K, Ostergren PO, Platt S, Prattala R, Rasmussen NK, Mackenbach JP. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:395–401.
218. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gen Med* 2006;3: 279–291.
219. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79: 480–488.
220. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:702–706.
221. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation TobReg. Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. 2005.
222. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol* 2010;39:834–857.
223. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3060.
224. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973–980.
225. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006;27:386–392.
226. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 6:859–863.
227. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.
228. Armani C, Landini L Jr, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des* 2009;15: 1038–1053.
229. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5:276–292.
230. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Smooth muscle dysfunction occurs indepen-

- dently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:123–127.
231. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155.
232. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2001;156:109–117.
233. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 1998;14: 1129–1139.
234. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117–1119.
235. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1159–1167.
236. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction impaired endogenous fibrinolysis cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis myocardial infarction. *Circulation* 1999;99: 1411–1415.
237. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA, Boon NA. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936–1941.
238. Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth NA. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol* 1997;97: 208–213.
239. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996;93:1488–1492.
240. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:621–628.
241. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis* 2004; 172:259–265.
242. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005;35: 186–193.
243. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, Blaschke TF. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275:H1040–H1045.
244. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:589–594.
245. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:348–358.
246. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335:1792–1798.
247. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45:429–441.
248. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Control: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 11. Lyon: IARC; 2007.
249. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1:CD003041.
250. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750–758.
251. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–239.
252. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446–452.
253. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Public Health Guidance 10. Smoking Cessation Services in Primary Care, Pharmacies, Local Authorities and Workplaces, Particularly for Manual Working Groups, Pregnant Women and Hard to Reach Communities. 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>.
254. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000165.
255. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:1950–1960.
256. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119–1127.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–572.
258. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
259. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006103.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221–229.
261. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006103.
262. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359–1366.
263. Hawkes N. Varenicline raises risk of heart problems, analysis indicates. *BMJ* 2011; 343:d4428.
264. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193–1200.
265. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000058.
266. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001007.
267. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001292.
268. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD001188.
269. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000009.
270. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Riserus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011;93:684–688.
271. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705–2711.
272. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354: 1601–1613.

273. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588–2593.
274. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320–326.
275. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613–619.
276. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.
277. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011.
278. Keys A. Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels. *Lancet* 1965;1: 318–319.
279. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535–546.
280. Stamler J. Diet–heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr* 2010;91: 497–499.
281. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911–919.
282. He K, Song Y, Davi GL, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538–1542.
283. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S22–S33.
284. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761–770.
285. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH–Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
286. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599.
287. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: beneficial effects of potassium. *BMJ* 2001;323:497–501.
288. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003;361:2017–2023.
289. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203–1212.
290. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: CD006612.
291. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Sleight P, Peto R, Collins R. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486–2494.
292. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
293. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855–865.
294. Abuannadi M, O’Keefe J. Give me sunshine: vitamin D cardiovascular health. *Prim Care Cardiovasc J* 2011;4:59–62.
295. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr* 2008;138:439–442.
296. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington DC: National Academies Press; 2002.
297. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
298. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885–1899.
299. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signaling molecules. *Eur Heart J* 2007;28:1683–1693.
300. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010;121:1356–1364.
301. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037–1042.
302. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861–864.
303. Schonfeld G. Plant sterols in atherosclerosis prevention. *Am J Clin Nutr* 2010;92: 3–4.
304. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovi S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year followup of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131–136.
305. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45:169–176.
306. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:239–246.
307. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009; 30:213–224.
308. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:72–78.
309. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–692.
310. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
311. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.
312. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36: 1923–1929.
313. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:879–885.
314. US Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2008. <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.
315. Margetts BM, Rogers E, Widhal K, Remaut de Winter AM, Zunft HJ. Relationship between attitudes to health, body weight and physical activity and level of physical activity in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr* 1999;2:97–103.
316. Afonso C, Graca P, Kearney JM, Gibney MJ, de Almeida MD. Physical activity in European seniors: attitudes, beliefs and levels. *J Nutr Health Aging* 2001;5: 226–229.

317. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc* 2005;64:359–362.
318. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, Manios Y, Moschonis G, Savva S, Zaborskis A, Rito AI, Nanu M, Vignero J, Caroli M, Ludvigsson J, Koch FS, Serra-Majem L, Szponar L, van Lenthe F, Brug J. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010;11:389–398.
319. Vanhees L, McGee HM, Dugmore LD, Schepers D, van Daele P. A representative study of cardiac rehabilitation activities in European Union Member States: the Carinex survey. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:264–272.
320. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011.
321. Durstine JL, Painter P, Franklin BA, Morgan D, Pitetti KH, Roberts SO. Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Med* 2000;30:207–219.
322. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104: 1694–1740.
323. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:424–432.
324. Di Francescomarino S, Sciaritelli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009;39:797–812.
325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *SeminThromb Hemost* 2009;35:269–276.
326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1171–H1193.
327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39: 923–935.
328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754–761.
329. Tipton CM. ACSM's Advanced Exercise Physiology. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk-protection paradox. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:189–195; quiz 196–187.
331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
332. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidebuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18: 446–458.
333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.
334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666–671.
335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139–2143.
336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.
337. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450.
338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
339. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.
340. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902–906.
341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology* 2005;103:113–117.
342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3: CD003331.
343. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, West R, Moxham T, Thompson DR, Taylor RS. Psychosocial interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD002902.
344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB, Carney RM, Raczynski JM, Cowan MJ, Berkman LF, Kaufmann PG. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med* 2004;66:475–483.
345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792–798.
346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004;66:466–474.
347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32–36.
348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25–32.
349. Cossette S, Frasere-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med* 2001;63:257–266.
350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:163–171.
351. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106–3116.
352. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367–379.

353. Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Rubin EH, Lustman PJ, Davila-Roman VG, Steinmeyer BC, Hogue CW Jr. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 387–396.
354. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McLvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701–709.
355. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, Schins A, Tulner D, van den Berg MP, Ormel J. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190:460–466.
356. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lancot KL. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2010;55:91–99.
357. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Effects of a home-based intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2007;62: 411–418.
358. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134–140.
359. Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-reduction intervention on male coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18: 416–420.
360. Bishop GD, Kaur D, Tan VL, Chua YL, Liew SM, Mak KH. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2005;150: 602–609.
361. Claesson M, Birgander LS, Lindahl B, Nasic S, Astrom M, Asplund K, Burell G. Women's hearts—stress management for women with ischemic heart disease: explanatory analyses of a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:93–102.
362. Theorell T, Emdad R, Arnetz B, Weingarten AM. Employee effects of an educational program for managers at an insurance company. *Psychosom Med* 2001;63: 724–733.
363. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–1096.
364. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weidnerpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuc h-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211–2219.
365. Zheng W, McLerran DE, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ra adas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornequist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011;364:719–729.
366. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666–678.
367. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality post-coronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity* (Silver Spring) 2008;16:442–450.
368. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:222–226.
369. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925–1932.
370. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
371. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;361:2252–2260.
372. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barriarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–2120.
373. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–1209.
374. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894. 1998.
375. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1775–1781.
376. Freiberg MS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Lanier K, Wilson PW, Vasan RS. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity* (Silver Spring) 2008;16: 463–469.
377. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366:1640–1649.
378. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115–128.
379. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, Wannamethee SG, Lawlor DA. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr* 2010;91:547–556.
380. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1339–1346.
381. Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med* 2008;47:389–393.
382. Nadas J, Putz Z, Kolev G, Nagy S, Jermendy G. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit* 2008;14: CR15–CR18.
383. Nordhamn K, Sodergren E, Olsson E, Karlstrom B, Vessby B, Berglund L. Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:652–657.
384. Kramer MS, Martin RM, Sterne JA, Shapiro S, Dahhou M, Platt RW. The double jeopardy of clustered measurement and cluster randomisation. *BMJ* 2009;339: b2900.

385. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution—a simple classification based on two circumference measurements. *Int J Obes* 1982;6: 143–152.
386. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1998.
387. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:86–95.
388. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:817–821.
389. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, McCullough PA, Ren Fielding C, Franklin BA. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1683–1701.
390. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884.
391. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950–958.
392. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18: 276–286.
393. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380–382.
394. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
395. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S. Role of blood pressure other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907–913.
396. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
397. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
398. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419.
399. Viberti G, Wheelton NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–678.
400. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883–891.
401. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–1762.
402. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
403. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.
404. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051.
405. Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, Blackburn JL. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007;25:1499–1505.
406. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20: 2301–2307.
407. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.
408. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
409. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
410. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–716.
411. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145.
412. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
413. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–1249.
414. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680.
415. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21: 821–848.
416. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
417. Verberk W, Kroon AA, de Leeuw PW. Masked hypertension and white-coat hypertension prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2127; author reply 2127–2128.
418. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ, Masoudi FA, Dickinson LM, Steiner JF. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008;121:870–875.
419. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343–2349.

420. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007;99:1413–1420.
421. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F. Mannheim intimamedia thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346–349.
422. Feringa HH, Bax JJ, van Waninckx VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and post-exercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535.
423. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670.
424. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–2169.
425. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.
426. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565–1576.
427. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–1018.
428. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
429. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
430. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
431. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
432. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallon JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27: 2121–2158.
433. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
434. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
435. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
436. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
437. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933–944.
438. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
439. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
440. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
441. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.
442. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220–1226.
443. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339: b4531.
444. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
445. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
446. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
447. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Netherrcott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772.
448. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Moku M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrhaj J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.

449. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travers F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 2288–2298.
450. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394–403.
451. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
452. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371: 117–125.
453. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81–106.
454. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86.
455. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
456. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
457. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490–1500.
458. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration, mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70–76.
459. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376: 1670–1681.
460. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
461. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1769–1781.
462. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
463. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352: 1425–1435.
464. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–2633.
465. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1967;36:77–82.
466. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
467. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
468. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
469. Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8: 453–463.
470. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387–392.
471. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
472. Aung PP, Maxwell HG, Jepsen RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD000123.
473. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
474. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006–2016.
475. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481–492.
476. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372: 224–233.
477. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
478. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
479. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zamboni A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102:p1K–34K.
480. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencu P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
481. Yusuf S, Hawken S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifi-

- ble risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
482. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
483. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-322.
484. Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:451-454.
485. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-1735.
486. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbaut V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu B, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Agewall S, Blinc A, Bulvas M, Cosentino F, De Backer T, Gottsater A, Gulba D, Guzik TJ, Jonsson B, Kesmarky G, Kitsiou A, Kuczmik W, Larsen ML, Madaric J, Mas JL, McMurray JJ, Micari A, Mosseri M, Muller C, Naylor R, Norrving B, Oto O, Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U, Sol BG, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van Damme H. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-2906.
487. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980-989.
488. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107-1109.
489. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-321.
490. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001;104:2892-2897.
491. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285:2729-2735.
492. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1246-1261.
493. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
494. Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant* 2009; 23:249-255.
495. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295: 1556-1565.
496. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijec Vjesn* 2005;127:65-68.
497. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1535-1545.
498. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tiery C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144-152.
499. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319-335.
500. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19-28.
501. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
502. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
503. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045-1057.
504. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
505. Investigators TCT. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
506. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
507. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
508. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
509. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348: 1329-1339.
510. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or

- transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.
511. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD001820.
 512. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–1451.
 513. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000248.
 514. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Ca-coub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
 515. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute isch-emic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240–1249.
 516. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Amer-ican College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:p546S–592S.
 517. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fi-brillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
 518. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its impor-tance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–3035.
 519. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353: 487–497.
 520. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167: 540–550.
 521. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescrip-tion copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation* 2009;119:390–397.
 522. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2508–2513.
 523. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med* 2006;166: 1855–1862.
 524. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Var-ney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adhe-rence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
 525. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2005;143:593–599.
 526. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006;27:1651–1656.
 527. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373: 1341–1351.
 528. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, Lloyd-Jones D, Pandey DK, Sanchez EJ, Schram AP, Whitsel LP. Value of primordial and primary prevention for cardio-vascular disease: a policy statement from the American Heart Associ-ation. *Circulation* 2011;124:967–990.
 529. Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med* 2010;362:2150–2153.
 530. Berra K, Miller NH, Fair JM. Cardiovascular disease prevention and disease management: a critical role for nursing. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:197–206.
 531. Berra K, Fletcher BJ, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:S1–S2.
 532. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomized trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40–46.
 533. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans HG, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care. *Heart* 1998;80:447–452.
 534. Koelewijn-van Loon MS, van der Weijden T, Ronda G, van Steenkiste B, Winkens B, Elwyn G, Grol R. Improving lifestyle and risk percepti-on through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk man-agement: a cluster-randomized controlled trial in primary care. *Prev Med* 2010;50:35–44.
 535. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, Farqu-har JW. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975–990.
 536. Mancia G, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or wi-thout hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertens Suppl* 2009; 27:S19–S23.
 537. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fi-brillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31: 967–975.
 538. Zhao L, Kolm P, Borger MA, Zhang Z, Lewis C, Anderson G, Jurko-vitz CT, Borkon AM, Lyles RH, Weintraub WS. Comparison of reco-very after mitral valve repair and replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1257–1263.
 539. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutri-tion Examination Survey 2003–2004. *Am Heart J* 2008;156:112–119.
 540. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention in Europe: a com-parison of EUROASPIRE I, II, and III surveys. Paper presented at: The 29th Annual Congress of the European Society of Cardiology, Vienna, Austria. 1–5 September, 2007.
 541. Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the imple-mentation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Car-diovasc Prev Rehabil* 2006;13:839–845.
 542. Persson M, Carlberg B, Tavelin B, Lindholm LH. Doctors' estimati-on of cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J Hypertens* 2004;22:65–71.
 543. 1999World Health Organization–International Society of Hyperten-sion Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151–183.
 544. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardio-vascular prediction rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract* 2007;8:1.
 545. van Steenkiste B, van derWeijden T, Stoffers HE, Grol R. Barriers to implementing cardiovascular risk tables in routine general practice. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:32–37.
 546. van Steenkiste B, van der Weijden T, Timmermans D, Vaes J, Stoffers J, Grol R. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: barriers for primary prevention. *Patient Educ Couns* 2004;55:301–307.
 547. Marshall T. Estimating the value of information in strategies for iden-tifying patients at high risk of cardiovascular disease. *Inform Prim Care* 2006;14:85–92.
 548. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwe-

- gian adults who need cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur Heart J* 2005;26:2673–2680.
549. Hedback B, Perk J. 5-year results of a comprehensive rehabilitation programme after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8:234–242.
550. Sinclair G, Kerr A. The Bold Promise Project: a system change in primary care to support cardiovascular risk screening. *N Z Med J* 2006;119:U2312.
551. Wells S, Furness S, Rafter N, Horn E, Whittaker R, Stewart A, Moodabe K, Roseman P, Selak V, Bramley D, Jackson R. Integrated electronic decision support increases cardiovascular disease risk assessment four fold in routine primary care practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:173–178.
552. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, Labarthe DR, Limacher MC, Lloyd-Jones DM, Mora S, Pearson TA, Radford MJ, Smetana GW, Spertus JA, Swegler EW. AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation* 2009;120:1296–1336.
553. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, Vertrees JE, Shih MC, Holodniy M, Lavori P. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608–1620.
554. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1690–1696.
555. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, Tebbenjohanns J, Gohlke H, Senges J, Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96: 604–609.
556. Hiratzka LE, Eagle KA, Liang L, Fonarow GC, LaBresh KA, Peterson ED. Atherosclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and nonintervention patients in the Get With the Guidelines database. *Circulation* 2007;116:1207–1212.
557. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevinos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
558. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeiffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104: 1577–1579.
559. Yam FK, Akers WS, Ferraris VA, Smith K, Ramaiah C, Camp P, Flynn JD. Interventions to improve guideline compliance following coronary artery bypass grafting. *Surgery* 2006;140:541–547; discussion 547–552.
560. Williams JB, DeLong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson TB Jr. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation into practice. *Circulation* 2011;123:39–45.
561. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152–2159.
562. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercisebased rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001800.
563. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
564. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LE, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366–1374.
565. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168:2194–2204.
566. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Pettiti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1230–1250.
567. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121:63–70.
568. European Parliament. Resolution on action to tackle cardiovascular disease. 2007. Procedure: 2007/2601(RSP). <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN>.