

Ghidul european de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică: rezumat

Al Patrulea Grup Reunit de Lucru al Societății Europene de Cardiologie și al altor societăți pentru prevenția bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituite din reprezentanți a nouă societăți și din experți invitați)

Autori/Membri ai grupului de lucru: Ian Graham^{1*}, Președinte, Dan Atar¹, Oslo (Norvegia), Knut Borch-Johnsen^{2,3}, Gentofte (Danemarca), Gudrun Boysen⁴, Copenhaga (Danemarca), Gunilla Burell⁵, Uppsala (Suedia), Renata Cipkova⁶, Praga (Republica Cehia), Jean Dallongeville¹, Lille (Franța), Guy De Backer¹, Gent (Belgia), Shah Ebrahim¹, Londra (Marea Britanie), Bjorn Gjelsvik⁷, Oslo (Norvegia), Christoph Herrmann-Lingen⁵, Marburg (Germania), Arno Hoes⁷, Utrecht (Olanda), Steve Humphries¹, Londra (Marea Britanie), Mike Knapton⁸, Londra (Marea Britanie), Joep Perk¹, Oskarshamn (Suedia), Silvia G. Priori¹, Pavia (Italia), Kalevi Pyörälä¹, Kuopio (Finlanda), Zeljko Reiner⁹, Zagreb (Croatia), Luis Ruilope¹, Madrid (Spania), Susana Sans-Menendez¹, Barcelona (Spania), Wilma Sholte Op Reimer¹, Rotterdam (Olanda), Peter Weissberg⁸, Londra (Marea Britanie), David Wood¹, Londra (Marea Britanie), John Yarnell¹, Belfast (Marea Britanie), Jose Luis Zamorano¹, Madrid (Spania)

Alți experți care au contribuit la părți ale acestor ghiduri: Edmond Walma, Schoonhover (Olanda), Tony Fitzgerald, Dublin (Irlanda), Marie Therese Cooney, Dublin (Irlanda), Alexandra Dudina, Dublin (Irlanda)

Comitetul pentru Ghiduri Practice al Societății Europene de Cardiologie: Alec Vahanian (Președinte) (Franța), John Camm (Marea Britanie), Raffaele de Caterina (Italia), Veronica Dean (Franța), Kenneth Dickstein (Norvegia), Christian Funck-Brentano (Franța), Gerasimos Filippatos (Grecia), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Keith McGregor (Franța), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Republica Cehia), Jose Luis Zamorano (Spania)

Au revizuit documentul: Irene Hellemans (Coordonator al Comitetului pentru Ghiduri practice) (Olanda), Attila Altiner (Germania), Enzo Bonora (Italia), Paul N. Durrington (Marea Britanie), Robert Fagard (Belgia), Simona Giampaoli (Italia), Harry Hamigway (Marea Britanie), Jan Hakansson (Suedia), Sverre Erik Kjeldsen (Norvegia), Mogens Lytken Larsen (Danemarca), Giuseppe Mancica (Italia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Kristina Orth-Gomer (Suedia), Terje Pedersen (Norvegia), Mike Rayner (Marea Britanie), Lars Ryden (Suedia), Mario Sammut (Malta), Neil Schneiderman (SUA), Anton F. Stalenhoef (Olanda), Lale Tokgözoğlu (Turcia), Olov Wiklund (Suedia), Antonis Zampelas (Grecia)

¹Societatea Europeană de Cardiologie (European Society of Cardiology, ESC), inclusiv Asociația Europeană pentru Prevenție și Recuperare Cardiovasculară (European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, EACPR) și Consiliul de Nursing Cardiovascular (Council on Cardiovascular Nursing), ²Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (European Association for the Study of Diabetes, EASD), ³Federația Internațională de Diabet din Europa (International Diabetes federation Europe, IDF-Europe), ⁴Inițiativa Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral (European Stroke Initiative, EUSI), ⁵Societatea Internațională de Medicină Comportamentală (International Society of Behavioural Medicine, ISBM), ⁶Societatea Europeană de Hipertensiune (European Society of Hypertension, ESH), ⁷Societatea Europeană a Medicilor Generaliști/Medicilor de familie (European Society of General Practice/Family Medicine, ESGP/FM/WONCA), ⁸Rețeaua Europeană a Inimii (European Heart Network, EHN), ⁹Societatea Europeană de Ateroscleroză (European Atherosclerosis Society, EAS).

Jurnalul European de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară 2007, 14(Supp2):E1-E40

* Autor corespondent. Departamentul de Cardiologie, The Adelaide and Meath Hospital, Tallaght, Dublin 24, Irlanda, Tel: +353 1 414 4105; fax: +353 1 414 3052; e-mail: ian.graham@amnch.ie

Conținutul acestui Ghid al Societății Europene de Cardiologie (*European Society of Cardiology*, ESC) a fost publicat doar pentru uz personal și educațional. Nu este permisă utilizarea comercială. Nu este permisă traducerea și nici o formă de reproducere a niciunei părți din Ghidul ESC fără permisiunea acordată în scris de către ESC. Permișiunea poate fi obținută consecutiv depunerii unei cereri în scris la Oxford University Press, editura care publică Jurnalul European al Inimii (*European Heart Journal*) și persoana juridică care este autorizată să gestioneze astfel de permisiuni din partea ESC.

Notă de justificare. Ghidul ESC reprezintă opiniile ESC și a fost elaborat după analiza evidențelor disponibile la momentul în care a fost redactat. Specialiștii care activează în domeniul sanitar sunt încurajați să țină cont de aceasta în luarea de decizii clinice. Ghidul nu poate substitui însă responsabilitatea personală a specialiștilor care activează în domeniul sanitar de a lua deciziile adecvate în cazul unor pacienți, după consultarea cu pacienții respectivi și, în cazurile în care se consideră adecvat și necesar, tutorele sau persoana care se ocupă de îngrijirea pacientului. Verificarea regulamentelor și reglementărilor care se aplică medicamentelor sau diferitelor aparate în momentul formulării indicației respective este de asemenea responsabilitatea specialiștilor care activează în domeniul sanitar.

© The European Society of Cardiology 2007. Toate drepturile rezervate. Pentru obținerea de permisiuni, vă rugăm să vă adresați la adresa de e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org

Cuprins

Preambul	
Introducere	
Amplarea problemei: trecut și viitor	
Premize științifice	
Aspecte practice: boala coronariană	
Insuficiența cardiacă	
Anevrismul și disecția de aortă	
Boala arterială periferică	
Accidentul vascular cerebral	
Aspecte practice: prevenția și managementul accidentului vascular cerebral	
Strategii de prevenție și probleme politice	
Premize științifice	
Aspecte practice: probleme politice	
Prevenția în practica clinică	
Evaluarea dovezilor științifice	
Premize științifice	
Ce sunt „dovezile”?	
Gradarea dovezilor	
Problemele legate de dovezi și recomandări	
Aspecte practice	
Priorități, estimarea riscului total și obiective	
Introducere	
Priorități	
Estimarea riscului total	
Cum pot să estimez riscul?	
Concluzii	
Principiile schimbării stilului de viață și managementul factorilor de risc legați de stilul de viață	
Premize științifice	
Interacțiunea medic /personal medical – pacient ca mijloc de schimbare a stilului de viață	
Intervenții specializate și multimodale	
Aspecte practice: managementul factorilor de risc comportamentali	
Fumatul	
Premize științifice	
Aspecte practice: prevenția și managementul fumatului	
Alimentația	
Premize științifice	
Aspecte practice: management	
Excesul ponderal și obezitatea	
Premize științifice	
Greutatea corporală și riscul	
Care indicator al obezității este cel mai bun predictor al riscului cardiovascular și al factorilor de risc cardiovascular – indicele de masă corporală, circumferința taliei, raportul circumferințelor talie-șold?	
Metodele imagistice și distribuția țesutului adipos	
Aspecte practice: managementul obezității și al excesului ponderal	
Activitatea fizică și greutatea corporală	
Dieta și intervențiile în modificarea stilului de viață	
Tratamentul medicamentos al excesului ponderal	
Activitatea fizică	
Premize științifice	
Estimarea activității fizice	
Aspecte practice: management	
Frecvența cardiacă	
Premize științifice	
Aspecte practice: management	
Tensiunea arterială	

- Premize științifice
 - Stratificarea riscului și afectarea organelor țintă
- Aspecte practice: managementul hipertensiunii
 - Cine trebuie tratat?
 - Cum trebuie tratat?
 - Medicația antihipertensivă
- Tensiunea arterială țintă
 - Durata tratamentului
- Lipidele plasmatice
- Premize științifice
- Aspecte practice: management
- Statinele trebuie administrate tuturor persoanelor cu boli cardiovasculare?
- Diabetul zaharat
- Premize științifice
- Aspecte practice: management
- Sindromul metabolic
- Premize științifice
- Aspecte practice: management
- Factori psiho-sociali
- Premize științifice
- Aspecte practice: managementul factorilor de risc psiho-sociali în practica clinică
- Markeri inflamatori și factori hemostatici
- Premize științifice
- Factori genetici
- Istoricul familial: premize științifice
- Istoricul familial: aspecte practice
- Fenotipurile: premize științifice
- Genotipurile: premize științifice
 - Teste ADN pentru predicția riscului
- Aspecte practice
 - Teste ADN pentru predicția riscului
 - Farmacogenetică
 - Dislipidemia familială severă și boala coronariană
 - Hipercolesterolemia familială (HF)
 - Hiperlipidemia mixtă familială (HCF)
 - Sindroamele de deficiență familială a lipoproteinei cu densitate mare
- Noi metode imagistice utilizate pentru detecția persoanelor asimptomatice cu risc crescut de evenimente cardiovasculare
- Premize științifice
- Sexul masculin sau feminin: prevenția bolii cardiovasculare la femei
- Premize științifice
- Aspecte practice
- Afectarea renală ca factor de risc în prevenția bolilor cardiovasculare
- Premize științifice
- Aspecte practice: management
- Tratamentul medicamentos cardioprotector
- Premize științifice
 - Terapiile antiplachetare
 - Beta-blocantele
 - Inhibitorii ECA
 - Anticoagulantele
- Aspecte practice: management
 - Tratamentul antiplachetar: aspirina
 - Tratamentul antiplachetar: clopidogrel
 - Beta-blocantele
 - Inhibitorii ECA
 - Blocantele canalelor de calciu
 - Diureticele

Anticoagulantele

Strategii de implementare

Premize științifice

Obstacole în calea implementării ghidurilor

Relația medic-pacient

Aspecte practice

Domenii importante de instruire

Strategii de implementare

Bibliografie

Preambul

Ghidurile și Documentele de Consens al Experților rezumă și evaluează toate dovezile disponibile în prezent asupra unui anumit subiect, în scopul de a ajuta medicii să selecționeze cele mai bune strategii terapeutice pentru un pacient tipic, suferind de o afecțiune specifică, luând în considerare impactul asupra rezultatului terapeutic, ca și raportul risc/beneficiu a unor metode diagnostice sau terapeutice particulare. Ghidurile nu substituie cărțile de specialitate. Implicațiile legale ale ghidurile medicale au fost discutate anterior.

În ultimii ani, Societatea Europeană de Cardiologie – SEC (*European Society of Cardiology*, ESC), ca și alte societăți și organizații, au elaborat un număr mare de Ghiduri și Documente de Consens al Experților. Datorită impactului asupra practicii clinice, au fost stabilite criteriile calitative de elaborare a ghidurilor, pentru ca toate deciziile să fie transparente pentru utilizatori. Recomandările de formulare și elaborare a Ghidurilor și Documentelor de Consens al Experților SEC se pot găsi pe site-ul web al SEC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Pe scurt, sunt selecționați o serie de experți în domeniul respectiv, care realizează o trecere în revistă detaliată a dovezilor publicate referitoare la tratamentul și/sau prevenția unei anumite afecțiuni. Se efectuează o evaluare critică a metodelor diagnostice și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc/beneficiu. Sunt incluse, atunci când există date, estimări ale rezultatelor terapeutice anticipate la nivelul altor societăți. Nivelele de evidență și clasele de recomandare pentru anumite opțiuni terapeutice sunt cântărite și gradate conform scalelor predefinite, din tabelele de mai jos.

Experții din comitetele de redactare au dat declarații cu privire la relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interes. Aceste declarații sunt îndosariate la European Heart House, sediul central al SEC. Orice modificări ale conflictelor de interes survenite în timpul perioadei de concepere a ghidurilor trebuie anunțate către SEC. Raportul Grupului de lucru a fost susținut financiar exclusiv de către SEC și a fost elaborat fără nici o implicare a industriei farmaceutice.

Comitetul pentru Ghiduri de Practică (*The Committee for Practice Guidelines*, CPG) al SEC supervizează și coordonează elaborarea noilor Ghiduri și Documente de Consens al Experților concepute de către grupurile de lucru, grupurile de experți sau comitetele de consens. Comitetul este responsabil și pentru procesul de susținere a acestor Ghiduri și Documente de Consens al Experților sau declarații. După ce documentul este finalizat și aprobat de către toți experții din Grupul de lucru, este înaintat unor specialiști din afară pentru revizuire. Documentul este revizuit și, în final, aprobat de CPG și ulterior publicat.

După publicare, distribuția mesajului are o deosebită importanță. Sunt utile versiuni în format de buzunar sau versiuni care pot fi descărcate pe PDA (*Personal Digital Assistant*). Unele studii au indicat faptul că utilizatorii cărora li se adresează ghidurile nu știu uneori despre existența acestora sau pur și simplu nu le aplică în practică, iar acesta este motivul pentru care programele de implementare a noilor ghiduri reprezintă o componentă importantă a răspândirii informațiilor. SEC organizează conferințe adresate Societăților Naționale membre și liderilor de opinie din Europa. După ce ghidurile au fost însușite de către societățile membre SEC, conferințele de implementare pot avea loc și la nivel național, iar ghidurile pot fi traduse în limba națională. Implementarea programelor este necesară deoarece s-a demonstrat că rezultatele terapeutice pot fi influențate în mod favorabil prin aplicarea judicioasă a recomandărilor clinice.

Așadar, obiectivul Ghidurilor și al Documentelor de Consens al Experților constă nu numai în integrarea studiilor celor mai recente, ci și în crearea unor instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor. Circuitul între studiile clinice, elaborarea ghidurilor și implementarea lor în practica clinică poate fi închis numai prin efectuarea studiilor și registrelor pentru a verifica dacă practica zilnică este în conformitate cu recomandările ghidurilor. Astfel de studii și registre permit, de asemenea, evaluarea impactului implementării ghidurilor asupra rezultatelor terapeutice obținute la pacienți. Ghidurile și recomandările ar trebui să le fie utile medicilor în procesul decizional din practica curentă; totuși, raționamentul final referitor la tratamentul fiecărui pacient în parte trebuie realizat de către medicul în grija căruia se află pacientul respectiv.

Clasele de recomandare

Clasa I	Situații pentru care există dovezi și/sau acord general că o anumită metodă de tratament sau procedură de diagnostic este benefică, utilă și eficientă
Clasa II	Situații pentru care dovezile sunt contradictorii și/sau există o divergență de opinii privind utilitatea/eficacitatea procedurii de diagnostic sau a metodei de tratament
Clasa IIa	Dovezile/opiniile înclină în favoarea utilității/eficacității
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin susținute prin dovezi/opinii

Clasa III	Situații pentru care există dovezi și/sau consens general că procedura de diagnostic/metoda de tratament nu sunt utile și în anumite cazuri pot fi nocive
-----------	---

Nivelele de evidență

Nivelul de evidență A	Datele provin din multiple studii clinice randomizate sau meta-analize
Nivelul de evidență B	Datele provin dintr-un singur studiu clinic randomizat sau din studii nerandomizate mari
Nivelul de evidență C	Consens de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

Introducere

Justificarea abordării active a prevenției bolilor cardiovasculare (BCV) aterosclerotice se bazează pe cinci elemente cheie:

De ce este necesară elaborarea unei strategii de prevenție în practica clinică?

1. Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de deces prematur în Europa. Sunt o cauză importantă de invaliditate și contribuie în mod substanțial la creșterea costurilor din sistemul sanitar.
2. Ateroscleroza subiacentă se dezvoltă insidios, în mulți ani, și este de obicei avansată în momentul apariției simptomelor.
3. Decesul prin BCV survine de multe ori subit, înainte de asigurarea accesului la asistență medicală, astfel încât multe intervenții terapeutice sunt inaplicabile sau paleative.
4. Apariția în masă a BCV se corelează strâns cu stilul de viață și cu factorii fiziologici și biochimici modificabili.
5. S-a demonstrat că modificarea factorilor de risc reduce mortalitatea și morbiditatea prin BCV, în special la pacienții cu risc înalt.

La începutul anilor '90 existau o varietate de ghiduri naționale și internaționale similare, și totuși diferite în multe aspecte, pentru prevenția BCV. Pentru a încerca să definească domeniile de consens, SEC, Societatea Europeană de Ateroscleroză (*European Atherosclerosis Society*) și Societatea Europeană de Hipertensiune (*European Society of Hypertension*) au fost de acord să colaboreze, elaborând un set de recomandări pentru prevenția bolii coronariene (BC), care au fost publicate în 1994.¹ Aceste ghiduri au fost revizuite în 1998 și în 2003 de al doilea și al treilea Grup reunit de Lucru.^{2,3} Unul dintre punctele forte ale acestor ghiduri a fost acela că, de la început, a fost subliniat faptul că BCV sunt de obicei rezultatul unor multipli factori de risc care interacționează. Aceasta a dus la elaborarea unor diagrame ale riscului, care au încercat să simplifice estimarea riscului global de BCV, și la înțelegerea faptului că managementul riscului impune abordarea tuturor factorilor de risc modificabili.

A fost apreciat faptul că partenerii inițiali au solicitat colaborarea altor organisme și experți, în particular în domeniul medicinei comportamentale și a diabetologiei. În plus, este recunoscut faptul că multe sugestii practice de prevenție provin de la medicii de familie, asistentele medicale și organizații care funcționează pe bază de voluntariat, cum sunt Fundațiile Inimii (*Heart Foundations*). Aceste considerații se reflectă în parteneriatul extins prezent în

ghidurile actuale și în lista de experți cărora li s-a solicitat colaborarea.

Ghidul elaborat de Al treilea Grup reunit de Lucru a înregistrat o trecere de la prevenția bolii coronariene la prevenția bolilor cardiovasculare, reflectând faptul că ateroscleroza poate afecta orice parte a sistemului circulator. A fost elaborat o nouă diagramă a riscului, denumită SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*, evaluarea sistematică a riscului coronarian), bazat pe 12 studii europene de cohortă și care a permis estimarea riscului de deces cardiovascular la 10 ani. Au fost concepute diagrame separate pentru regiunile cu risc înalt și scăzut din Europa. Au fost elaborate priorități clinice într-o manieră mai explicită. S-a pus mai puțin accentul pe termenii de prevenție „primară” și „secundară”, deoarece riscul este o variabilă continuă – persoanele asimptomatice putând avea dovezi de boală aterosclerotică în urma investigațiilor paraclinice. S-a inițiat un proces riguros de reevaluare externă.

Al patrulea Grup reunit de Lucru a primit semnale de feedback în mai multe domenii:

1. Organizația Mondială a Colegiilor Naționale, Academiiilor și asociațiilor academice ale medicilor generalişti/medicilor de familie (*World Organization of National Colleges, Academies and academic associations of general practitioners/family physicians*, WONCA) sau, pe scurt, „Organizația Mondială a Medi-

cilor de Familie” (World Organization of Family Doctors), precum și Grupul de lucru SEC pentru nursing cardiovascular (ESC *Working Group on Cardiovascular Nursing*) au solicitat ghiduri mai detaliate, aceste organizații fiind profund angajate în furnizarea practică a recomandărilor de prevenție în multe țări europene.

2. A fost examinată în detaliu abordarea actuală a SEC asupra gradării dovezilor. A fost exprimată îngrijorarea asupra faptului că sistemul actual, chiar dacă este logic, tinde să dea prioritate tratamentelor medicamentoase, deoarece acestea sunt incluse în mai multe studii clinice randomizate, controlate, de tip dublu orb, decât măsurile care privesc stilul de viață, chiar dacă studiile observaționale indică beneficii considerabile ale opririi fumatului, de exemplu. Din acest motiv, gradarea nu a fost inclusă în acest document și se recomandă continuarea dezbaterilor pe această temă.
3. Toate sistemele de estimare a riscului, inclusiv SCORE, vor supraestima riscul în țările în care s-a înregistrat un declin al mortalității prin BCV și vor subestima riscul în țările în care mortalitatea a crescut. Grupul de lucru a recomandat întotdeauna elaborarea de ghiduri naționale și, ca și componentă a acestui proces,

recalibrarea diagramelor SCORE, pentru a permite integrarea tendințelor înregistrate în timp în distribuția mortalității și factorilor de risc în anumite țări. În Ghidul elaborat de Al treilea Grup reunit de Lucru, necesitatea de abordare a problemei unui risc relativ înalt, dar cu risc absolut scăzut, la persoanele mai tinere, a fost soluționată prin extrapolarea riscului unei persoane tinere la vârsta de 60 de ani, permițând astfel detectarea persoanelor care vor avea un risc absolut înalt. În cazul interpretării ad literam, această abordare ar putea duce la utilizarea excesivă a tratamentelor medicamentoase la persoanele tinere. În ghidurile actuale, această abordare a fost înlocuită cu o diagramă simplă pentru evaluarea riscului relativ, care va fi utilizată împreună cu diagrama de estimare a riscului absolut, SCORE.

4. Reexaminarea seturilor de date SCORE a indicat faptul că este posibil ca impactul diabetului auto-raportat asupra riscului să fi fost subestimat. Este acordată o mai mare atenție problemelor predicției numărului total de evenimente, a mortalității prin BCV, a influenței sexului, obezității centrale, HDL-colesterolului, frecvenței cardiace, afectării renale și manifestărilor BCV, altele decât BC.

Ce noutăți aduce Ghidul elaborat de Al patrulea Grup reunit de Lucru pentru prevenția BCV?

- Mai multe date furnizate de medicii de familie și de personalul sanitar mediu.
- Un mai mare accent pus pe exercițiul fizic, greutatea și stilul de viață.
- Discuții mai detaliate pe tema limitelor sistemelor actuale de gradare a dovezilor.
- Redefinirea priorităților și a obiectivelor.
- Revizuirea abordării riscului la persoanele tinere.
- Luarea în considerare a numărului total de evenimente, ca și a mortalității.
- Mai multe informații obținute din SCORE asupra numărului total de evenimente, diabetului, HDL-colesterolului și indicelui de masă corporală (IMC).
- Noi capitole referitoare la sexul masculin sau feminin, frecvența cardiacă, IMC/circumferința taliei, alte manifestări ale BCV și afectării renale.

Aceste ghiduri încearcă să identifice zone de consens pe scară largă între diferite organizații profesionale și discipline științifice. Cu ajutorul WONCA, a fost depus un efort particular pentru armonizarea recomandărilor ce pot fi furnizate medicilor de familie și medicilor specialiști. Este încurajată elaborarea de ghiduri mai detaliate de către societățile partenere; de exemplu, sunt făcute referințe la ghidul ESH/ESC de management al hipertensiunii arteriale⁴ și la ghidurile ESC/EASD referitoare la diabet, prediabet și BCV.⁵ În cadrul acestui proces de parteneriat se consideră implicit că acestea vor fi compatibile cu Ghidul Comun generic.

De asemenea, este încurajată în mod specific elaborarea de ghiduri naționale de prevenție a BCV. Ghidul Grupului Comun de Lucru trebuie privit ca o

bază pe care pot fi dezvoltate ghidurile naționale, corespunzătoare circumstanțelor politice, economice, sociale și medicale locale. Elaborarea ghidurilor este numai o etapă a procesului de prevenție, fiind recomandată realizarea de parteneriate naționale multidisciplinare pentru implementarea acestora; secțiunea referitoare la implementare abordează o parte din problemele implicate în acest proces.

Este necesară aprecierea faptului că Ghidul elaborat de Al patrulea Grup reunit de Lucru este adresat medicilor și altui personal medical implicat în practica clinică. Ghidul conferă prioritate maximă persoanelor cu cel mai mare risc de BCV, deoarece acestea au cel mai mult de câștigat prin managementul activ al factorilor de risc. Totuși, este necesară completarea acestuia prin strategii naționale și europene de

sănătate publică, adresate unor întregi populații, printr-un efort coordonat și exhaustiv cu scopul de a reduce impactul important al BCV, care afectează populația europeană. În acest mod, sperăm ca ghidurile să promoveze o calitate superioară a îngrijirilor medicale, pentru a ajuta la reducerea acestei poveri și la reducerea BCV în Europa. Aceste dezbateri preced o nouă inițiativă majoră, publicarea Cartei Europene a

Sănătății Inimii, disponibilă pe site-ul www.heart-charter.eu. Carta a fost elaborată de către SEC, Uniunea Europeană (UE) și Rețeaua Europeană a Inimii (*European Heart Network*), în parteneriat cu Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Relația dintre Cartă și Ghidul de față poate fi rezumată după cum urmează:

Carta Europeană a Sănătății Inimii și Ghidul asupra prevenției BCV

- Carta Europeană a Sănătății Inimii sprijină dezvoltarea și implementarea de strategii, măsuri și politici extinse la nivel european, național, regional și local, care să promoveze sănătatea cardiovasculară și să prevină BCV.
- Scopul acestui Ghid este să asiste medicii și personalul din domeniul sanitar în îndeplinirea rolului lor în această inițiativă, în special în ceea ce privește aplicarea unor măsuri preventive eficiente în practica clinică curentă.
- Ghidul reflectă consensul rezultat dintr-un parteneriat multidisciplinar între reprezentanții principalelor organizații profesionale europene.

Amploarea problemei: trecut și viitor

Premize științifice

În jurul anului 2000, BCV au reprezentat cauza directă a peste 4 milioane de decese în Europa (1.9 milioane în Uniunea Europeană), fiind răspunzătoare de 43% din toate decesele de orice cauză la bărbați și 55% la femei (Tabelul 1, de pe site-ul www.ehnheart.org).⁷ BCV au reprezentat, de asemenea, principala cauză de externări din spitale, cu o rată medie de 2557 la 100 000 de locuitori în jurul anului 2002. Dintre acestea, 659 la 100 000 de locuitori au fost determinate de BC, iar 375 la 100 000 de locuitori de accidente vasculare cerebrale, dar mai mult de jumătate s-au datorat altor forme de afecțiuni cardiace cronice. Costul total estimat al BCV în țările UE a fost de 168 757 milioane €, în anul 2003.⁸

Ratele de mortalitate prin BCV variază cu vârsta, sexul, statusul socio-economic, etnia și regiunea geografică. Ratele de mortalitate cresc cu vârsta și sunt mai mari la sexul masculin, la persoanele cu status socio-economic precar, în Europa Centrală și de Est și la imigranții de origine sud-asiatică. Există variații

marcate între țările europene în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea prin BCV, care sunt parțial explicate de diferențele socio-economice în ceea ce privește factorii de risc convenționali, cum sunt fumatul, tensiunea arterială (TA), valoarea colesterolului și a glicemiei.

Începând din anul 1970, în Europa de Vest, mortalitatea totală prin BCV a scăzut semnificativ, atât la vârstele medii, cât și la cele avansate.⁹ În Europa Centrală și Estică, mortalitatea a început să scadă abia în ultimii ani, dar a rămas, totuși, foarte ridicată. Mortalitatea masculină prin BC este în continuare de aproape 10 ori mai mare în Europa de Est, comparativ cu Franța, pentru grupul de vârstă 35-74 ani, iar în ceea ce privește mortalitatea prin accidente vasculare cerebrale, mortalitatea este de 6 ori mai mare. Atât în Europa de Vest, cât și în cea de Est, scăderea mortalității prin BC este legată de modificările comportamentale la nivel populațional în ceea ce privește alimentația și fumatul. În Europa de Vest, se înregistrează, de asemenea, o reducere a incidenței BC10 și a accidentelor vasculare cerebrale, dar în alte țări, în principal în Europa de Est și Spania, incidența BC este în creștere.

Tabelul 1. Numărul total de decese prin boli circulatorii în Europa. Toate vârstele. Anul 2000.

Toate cauzele	Bărbați	4.519.403
	Femei	4.336.346
Toate cauzele circulatorii	Bărbați	1.963.644
	Femei	2.307.945
BC	Bărbați	967.258
	Femei	983.229
Accident vascular cerebral	Bărbați	504.307
	Femei	775.571
Altele	Bărbați	492.079
	Femei	637.405

Aspecte practice: boala coronariană (BC)

Variațiile în mortalitatea prin BC la sfârșitul secolului XX au fost explicate în principal prin variațiile incidenței, mai mult decât prin mortalitatea pe termen scurt a cazurilor de infarct miocardic acut (IMA).¹¹ Este necesar un control exigent al factorilor de risc și al determinanților incidenței BC. Reducerea tensiunii arteriale, observată la nivel populațional, este explicabilă numai parțial prin creșterea procentului de subiecți hipertensivi care primesc tratament, sugerând faptul că, în ciuda importanței medicației la nivel individual, la nivel populațional sunt mai importanți alți determinanți ai scăderii TA. Controlul factorilor de risc la pacienții cu risc înalt și la cei cu BC stabilită rămâne insuficient, mai ales în privința obezității, fumatului și TA, și în special la pacienții diabetici, în ciuda ghidurilor existente, indicând necesitatea accentuării extinderii și implementării unor acțiuni de prevenție cost-eficiente într-o manieră organizată.¹²

Pe măsura îmbunătățirii supraviețuirii după evenimente acute, prevalența BC crește, în special la femeile vârstnice. Se cunoaște faptul că diabetul zaharat este un factor de risc mai puternic pentru femei, astfel încât controlul factorilor de risc la pacientele diabetice devine o prioritate specială.

Având în vedere faptul că prevalența excesului ponderal și obezității crește la nivel mondial, se poate anticipa o creștere a prevalenței diabetului zaharat de tip 2 și a tuturor complicațiilor sale. În consecință, controlul „epidemiei” de obezitate ar trebui să reprezinte o prioritate.

Manifestările clinice ale BC pot fi foarte diferite. Statisticile realizate de spitale relevă numai vârful iceberg-ului, având în vedere faptul că moartea subită de cauză cardiacă în afara spitalelor reprezintă în continuare un procent important din toate decesele de cauză cardiovasculară.

Insuficiența cardiacă

Insuficiența de pompă a inimii reprezintă o cauză frecventă de deces la vârstnici, chiar dacă nu este întotdeauna reflectată de mortalitatea evaluată în statistici, datorită limitelor regulilor de codificare. Ratele de internare în spital pentru insuficiență cardiacă au crescut în SUA și Europa. Factorii de risc majori sunt hipertensiunea, obezitatea și diabetul. Deși un procent mic din cazurile clinice sunt datorate valvulopatiilor (frecvent legate de BC) sau cardiomiopatiilor, studiile epidemiologice sugerează faptul că, în țările bine dezvoltate, majoritatea cazurilor sunt datorate ischemiei.¹³

Anevrismul și disecția de aortă

Anevrismul aortic este, de asemenea, de natură aterosclerotică, iar în unele țări europene au fost identificate tendințe de creștere a mortalității.¹⁴ Acesta reprezintă o cauză de deces, care potențial poate fi prevenită, în special atunci când este limitat la

aorta abdominală. Prevalența este de 5% la bărbații cu vârste ≥ 60 ani și de 1-2% la femei. Având în vedere faptul că mortalitatea la 30 de zile este de 5-8% în cazul intervențiilor chirurgicale reparatorii electivă, comparativ cu o mortalitate de 50% în cazul anevrismelor rupte, a fost sugerată efectuarea unui screening pentru această afecțiune; un studiu de screening efectuat în Marea Britanie a avut rezultate încurajatoare.¹⁵

Boala arterială periferică

Este cunoscut faptul că arterele coronare și cele periferice sunt afectate de același proces patologic, care necesită aceleași intervenții terapeutice. Boala arterială periferică (BAP) survine aproape la fel de frecvent la femei ca și la bărbați.¹⁶ Corelația BAP cu BC, infarctul miocardic (IM) și accidentul vascular cerebral reflectă natura generalizată a aterosclerozei. Totuși, studiile epidemiologice asupra factorilor de risc pentru aceste afecțiuni au identificat o serie de diferențe minore. Fumatul pare să aibă o importanță mai mare în etiologia BAP decât în BC.¹⁷ Antecedentele heredo-colaterale, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia care include creșterea colesterolului total și a LDL-colesterolului și scăderea HDL-colesterolului, creșterea fibrinogenului și a proteinei C reactive (CRP), vârsta avansată și inactivitatea fizică par să reprezinte factori de risc comuni.

Ca și pentru BC, managementul eficient al factorilor de risc este esențial. Reducerea riscului poate fi obținută prin modificări ale stilului de viață, în special prin activitate și exerciții fizice, oprirea fumatului și tratamente medicamentoase, cum sunt statinele, terapiile antiplachetare, strategiile antitrombotice, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și β -blocantele.^{16,18,19} Studii mari au demonstrat efectele benefice ale statinelor la acești pacienți.²⁰ Statinele nu numai că reduc riscul de BAP și de evenimente vasculare, dar ameliorează și simptomele asociate BAP. Există de asemenea dovezi în favoarea faptului că statinele reduc mortalitatea chirurgicală, îmbunătățesc permeabilitatea grefoanelor și cresc procentul de salvare a membrelor afectate la pacienții cu BAP.²¹

Accidentul vascular cerebral

Incidența accidentelor vasculare cerebrale (AVC) crește exponențial cu vârsta, afectând anual aproximativ 25 de persoane la 100 000 de locuitori în grupa de vârstă 35-44 ani și 1500 de persoane la 100 000 de locuitori în grupa de vârstă 75-84 ani. AVC este a treia cauză de deces ca frecvență în multe țări. Hemoragia intracerebrală și subarahnoidiană contribuie la 10 și, respectiv, 5% din AVC. AVC ischemic se poate datora afectării vaselor mari, vaselor mici, emboliilor proveniți de la nivelul cordului sau a arcului aortic, sau altor cauze mai rar identificate, un procent semnificativ rămânând însă de etiologie nedeterminată.²²

Cel mai important factor de risc este hipertensiunea arterială, urmată de fumat și diabetul zaharat. Alți factori de risc sunt stilul sedentar de viață, consumul excesiv de alcool și utilizarea drogurilor ilicite, nivelul crescut al colesterolului, utilizarea contraceptivelor orale sau a hormonilor în post-menopauză, excesul ponderal, statusul socio-economic precar și stenoza aterosclerotică a vaselor extracraniene.

Aspecte practice: prevenția și tratamentul accidentului vascular cerebral

Tratamentul antihipertensiv reduce atât riscul de AVC ischemic, cât și hemoragic, iar prevenția AVC este cel mai important efect al tratamentului antihipertensiv. Trebuie descurajat fumatul și încurajată activitatea fizică. Ingestia unor cantități mici de alcool poate să nu fie nocivă. În ceea ce privește tratamentul cu statine, persoanele care supraviețuiesc AVC trebuie tratați în același mod ca și cele cu alte manifestări ale BCV. Endarterectomia carotidiană la pacienții simptomatici cu stenoze ale arterei carotide interne care îi reduc lumenul cu >70% reduce riscul de AVC recurent.

Tratamentul antitrombotic profilactic: În intervalul terapeutic al raportului internațional normalizat (INR) de 2-3, anticoagularea reduce riscul de AVC la pacienții cu fibrilație atrială. Tratamentul antiplachetar este indicat la pacienții cu AVC ischemic non-cardioembolic. Aspirina, în doze de 75-150 mg pe zi, este agentul cel mai utilizat. Asocierea aspirinei cu dipiridamol conferă o reducere suplimentară a riscului. Clopidogrel are un efect similar celui al aspirinei la pacienții cu boală cerebro-vasculară ischemică. La persoanele care supraviețuiesc unui AVC nu se recomandă asocierea clopidogrel plus aspirină. Pentru o informare mai detaliată, cititorilor li se recomandă consultarea Proiectului European de Inițiativă pentru Accident Vascular Cerebral (European Stroke Initiative).²³

Strategii de prevenție și probleme politice

Premize științifice

Se pot distinge trei strategii de prevenție a BCV: **prevenția populațională, prevenția la persoanele cu risc crescut și prevenția secundară.** Toate cele trei strategii sunt necesare și complementare. Strategia populațională este, în particular, esențială pentru reducerea incidenței globale a BCV, deoarece obiectivul acesteia este reducerea factorilor de risc la nivel populațional, prin modificări ale stilului de viață și ale mediului care afectează întreaga populație, fără a necesita un examen clinic al indivizilor. Acest tip de strategie este cel mai bine realizată prin stabilirea ad hoc a unor politici și intervenții la nivel de comunități.

Strategiile al căror obiectiv este reducerea riscului cardiovascular total la nivel individual includ strategiile de prevenție primară la persoanele cu risc crescut și cele de prevenție secundară. Primele sunt adresate persoanelor sănătoase care aparțin zonei superioare din distribuția riscului, iar cele de prevenție secundară sunt adresate pacienților cu leziuni de organ sau boli cardiovasculare instalate. Pentru prevenția unui singur eveniment cardiovascular, este necesar a se interveni la un număr crescut de subiecți, fără un beneficiu aparent pentru aceștia (paradoxul prevenției). Mai mult, numărul de subiecți la care intervenția este necesară pentru prevenția unui caz va fi variabil în populații diferite sau subgrupe populaționale (de exemplu, la sexul feminin), în funcție de prevalența și distribuția factorilor de risc în aceste populații și de incidența bolii.

Aspecte practice: probleme politice

Al patrulea Grup de Lucru se aliniază, și susține în totalitate, la inițiativele principalelor organizații mondiale în ceea ce privește implementarea măsurilor de prevenție la nivel populațional, cum sunt cele pentru controlul fumatului, stabilite de Convenția de Coordinare OMS pentru Controlul Fumatului (WHO Framework Convention for Tobacco Control),²⁴ inițiativele EU în privința obezității,²⁵ strategia globală a OMS asupra dietei, activității fizice și sănătății,²⁶ și Declarația de la Osaka în ceea ce privește Sănătatea Inimii, care pot fi rezumate după cum urmează:

1. Să crească nivelul de conștientizare la nivel guvernamental a faptului că programul de sănătate nu este numai un program al departamentelor de sănătate.
2. Să permită oamenilor de știință și profesioniștilor din domeniul sanitar să contribuie la marketingul programului de sănătate a inimii.
3. Să permită instituțiilor de educare a profesioniștilor din domeniul sanitar să ofere pregătire în domeniul organizării comunitare, marketing-ului social, și argumentării.
4. Să permită Ministerelor Sănătății, organizațiilor non-guvernamentale (ONG), și organizațiilor profesionale să susțină cauza alocării de resurse pentru sănătatea inimii la nivel politic.
5. Să permită OMS să continue consolidarea capacității de promovare a sănătății inimii în toate regiunile și statele membre OMS.

De asemenea, Consiliul UE pentru Forța de Muncă, Politici Sociale, Sănătate, și Protecția Consumatorilor (în iunie 2004) și o Conferință UE pentru Sănătatea Inimii care a avut ca rezultat Declarația de la Luxemburg din 29 iunie 2005, au definit caracteristicile necesare pentru a se obține sănătatea cardiovasculară:

- Evitarea tutunului
- Activitate fizică adecvată (minimum 30 de minute pe zi)
- Alegerea unei alimentații sănătoase
- TA sub 140/90 mmHg
- Colesterol total sub 5 mmol/l (~ 200 mg/dl)

Al patrulea Grup de Lucru încurajează profesioniștii care activează în domeniul sănătății din toate țările să participe activ la elaborarea și implementarea de astfel de politici și intervenții comunitare naționale și internaționale.

Prevenția în practica clinică

Nu există nici o dovadă în favoarea faptului că detectarea BC sau a accidentelor vasculare cerebrale în stadii precoce este o modalitate cost-eficientă de prevenție a bolii. Pentru detectarea oportună a factorilor de risc biologici sau legați de stilul de viață, în scopul identificării persoanelor cu risc înalt, sunt necesare următoarele:

- disponibilitatea de rutină a unor sisteme precise și adecvate de evaluare
- consilierea sau tratamentul în timp real, în funcție de caz
- continuitatea îngrijirilor
- accesul pacienților la tratament, indiferent de statutul socio-economic.

Atributele necesare ghidurilor clinice

- Validitatea
- Reproducibilitatea
- Fiabilitatea
- Aplicabilitatea clinică
- Flexibilitatea clinică
- Claritatea
- Documentarea meticuloasă a dovezilor
- Programarea unei revizuirii regulate a ghidurilor
- Implicarea unor grupuri esențiale influențate de ghiduri

Ce sunt „dovezile”?

Evaluarea intervențiilor terapeutice și a metodelor diagnostice poate utiliza o gamă largă de surse de dovezi: experiența individuală, studiile retrospective, rapoartele de cazuri clinice, seriile de cazuri, comparațiile istorice și geografice, studiile de supraveghere a medicamentelor (și post-marketing), bazele de date farmaco-epidemiologice, studiile încrucișate, studiile de tip caz-control, studiile de cohortă, trialurile randomizate controlate și analizele sistematice ale trialurilor

Programelor de prevenție secundară a BC și-au demonstrat eficacitatea în ameliorarea proceselor de îngrijire, a numărului de reinternări în spital, a statusului funcțional și a mortalității globale, în special dacă includ programe de exerciții fizice. Totuși, amploarea efectelor acestora este relativ modestă, iar cost-eficiența lor pe scală largă rămâne incertă.^{27,28}

Evaluarea dovezilor științifice

Premize științifice

Medicina bazată pe dovezi (MBD) a fost definită ca integrarea experienței clinice individuale cu cele mai bune dovezi clinice disponibile din studiile de cercetare sistematice. Implică adresarea de întrebări la care se poate răspunde, căutarea celor mai bune dovezi, aprecierea critică a dovezilor, aplicarea dovezilor în îngrijirea individuală a pacienților și evaluarea acestui proces.²⁹ În ciuda unui efort educațional de peste zece ani, clinicienii practică rareori MBD în modul dorit, mulți considerând că problema majoră constă în găsirea dovezilor.³⁰

Acest raport are obiectivul de a furniza recomandări, sub auspiciile celui de Al patrulea Grup reunit de Lucru al ESC și a altor societăți europene de prevenție a bolilor cardiovasculare. Grupul de Lucru dorește ca acest ghid să fie cât de mult posibil bazat pe dovezi. Ghidurile bune reprezintă un mecanism principal pentru îmbunătățirea serviciilor medicale și a prognosticului pacienților.³¹ S-a demonstrat că ghidurile bazate pe dovezi credibile au probabilitatea cea mai mare de a fi adoptate.³²

și studiilor observaționale. În mod tradițional, au fost promovate ierarhii ale dovezilor, în scopul stabilirii priorității recomandărilor. Acestea pun, în general, analizele sistematice în topul ierarhiei, iar rapoartele de cazuri pe ultimul loc. Totuși, această abordare poate induce în eroare, calitatea dovezilor depinzând în final de întrebarea la care se caută un răspuns.

Este clar faptul că întrebări diferite necesită metode științifice diferite și că bazarea pe o anumită sursă de dovezi, cu excluderea altora, poate genera

erori. Această afirmație este în mod particular adevărată în cea ce privește prevenția BCV. Măsurile referitoare la stilul de viață, cum sunt oprirea fumatului, exercițiile fizice și alimentația sănătoasă, se pretează mai puțin la evaluarea în cadrul unor trialuri randomizate, controlate, de tip dublu orb, decât tratamentele medicamentoase, iar promovarea unei aderări oarbe la superioritatea trialurilor randomizate controlate poate conduce la elaborarea unor ghiduri care promovează utilizarea excesivă a tratamentelor medicamentoase. Analizele sistematice și trialurile clinice randomizate nu sunt metodele cele mai adecvate pentru identificarea riscurilor rare ale tratamentului. Rapoartele de cazuri pot furniza primul indiciu asupra riscurilor unui anumit tratament, dar acestea necesită confirmare în studii mari, prospective, de supraveghere.

Gradarea dovezilor

Atunci când dovezile sunt utilizate pentru elaborarea ghidurilor sau a recomandărilor pentru practica clinică sau de sănătate publică, este importantă diferențierea între calitatea dovezilor (dacă sunt robuste, cu probabilitate redusă de erori, generalizabile etc.) și puterea unei recomandări susținute de o dovadă. Nu toate dovezile de calitate merită o recomandare puternică.

Organismele care elaborează ghidurile au utilizat, în general, „abordarea ierarhiei dovezilor”. Aplicarea metodei de ierarhizare a dovezilor necesită raționamente explicite referitoare la calitatea evidențelor (adică calitatea de a fi complete, potențialul de eroare, dacă obiectivele evaluate au fost cele adecvate etc.). Pentru elaborarea recomandărilor clinice trebuie luate în considerare în mod critic atât beneficiile, cât și riscurile intervențiilor terapeutice. Chiar dacă o astfel de abordare conferă transparență, există și dezavantaje, după cum este subliniat mai sus. Au existat, de asemenea, dificultăți în implementarea acestor grade de recomandare. De exemplu, în implementarea unui ghid, este posibil ca unele recomandări esențiale pentru îmbunătățirea generală a îngrijirilor medicale să fi fost subminate de limitarea sau absența evidențelor. Dacă a fost luată decizia de implementare numai a recomandărilor de grad înalt, pe baza constrângerilor legate de resurse, este posibilă omisiunea unor elemente importante ale ghidului. În consecință, există interesul de dezvoltare a unui sistem care să își mențină transparența, dar să evite erorile de implementare.

OMS a decis înființarea unui grup de lucru care să elaboreze un astfel de sistem, denumit GRADE. Dovezile sunt gradate în funcție de rezultatele relevante pentru întrebarea la care se caută un răspuns. Sunt evaluate din patru puncte de vedere: design-ul studiului, calitatea studiului, consistența și potențialul de generalizare. Pe baza notării acestor caracteristici, calitatea dovezilor pentru un anumit rezultat este definită ca: de grad înalt, moderat, redus sau foarte redus.³³ Acest sistem nu poate combate problemele de implementare discutate mai sus, dar conferă un

raționament clar asupra depășirii sau nu a efectelor adverse ale unei intervenții de către beneficiile acesteia. Aceasta furnizează o metodă transparentă de a stadializa intervențiile în vederea implementării. Pe măsură ce experiența cu utilizarea acestui sistem crește, va deveni probabil un instrument utilizat pe scară mai largă în elaborarea ghidurilor clinice.

Problemele legate de dovezi și recomandări

Am încercat să ne asigurăm de faptul că, în formularea recomandărilor, am utilizat cele mai adecvate dovezi. Pentru programele de prevenție la nivel populațional, rezultatele studiilor epidemiologice observaționale sunt un prim pas important în evaluarea relației de cauzalitate. Modificările comportamentale, cum sunt oprirea fumatului și exercițiile fizice, se pretează mai puțin la evaluarea în cadrul studiilor randomizate controlate decât tratamentele medicamentoase. În mod clar, analizele sistematice ale studiilor observaționale sunt preferabile citării unui singur studiu observațional. Totuși, este important să conștientizăm faptul că precizia superioară conferită de cumularea datelor poate fi falsă dacă controlul pentru echivalență și alte erori este slab în studiile analizate.³⁴

O preocupare tot mai mare în epidemiologie este posibilitatea ca, în cazul unor asocieri, relația de cauzalitate să fi fost atribuită în mod eronat. Acesta pare să fie cazul vitaminelor antioxidante, pentru care studiile observaționale au sugerat un efect protector rezonabil, dar trialurile randomizate controlate au indicat faptul că pot fi chiar nocive.^{35,36} O altă preocupare privește natura dovezilor disponibile. O mare parte a dovezilor privește tratamentele medicamentoase, mai degrabă decât intervențiile asupra stilului de viață sau îmbunătățirea sistemului de sănătate.

În evaluarea efectelor intervențiilor, am dat întâietate analizelor sistematice Cochrane, acolo unde acestea există, deoarece acestea sunt efectuate după standarde riguroase și sunt actualizate periodic. Am utilizat și alte analize sistematice, acolo unde acestea au existat, și am citat trialuri individuale numai dacă acestea au atins puncte de interes particular sau au fost suficient de mari pentru a furniza un răspuns clar la o întrebare clinică. În cazurile în care am considerat că dovezile sunt limitate, am specificat acest lucru.

Când am evaluat amploarea efectelor, nu am utilizat numărul de pacienți necesar a fi tratați (number needed to treat, NNT), deoarece acesta este asociat cu probleme importante,³⁷ în special în cazul cardiologiei preventive, ratele bazale ale BCV cunoscând variații importante în Europa. În consecință, ar fi necesară utilizarea câte unui NNT pentru țările cu risc scăzut, mediu și înalt. Mai mult, ar fi necesară utilizarea câte unui NNT pentru diferitele grupe de vârstă și pentru sexul masculin și feminin. Reducerile riscului relativ sub tratament sunt aplicabile tuturor populațiilor europene, grupelor de vârstă, ambelor sexe, deoarece, în general, majoritatea trata-

mentelor au aceleași beneficii relative la nivele diferite ale riscului.

Aspecte practice

În acest raport am încercat să respectăm abordarea bazată pe dovezi. Am definit următoarele întrebări:

- Care sunt dovezile că anumiți factori de risc determină BCV?
- Care sunt dovezile că acești factori de risc au o importanță variabilă la persoanele cu sau fără BCV instalate?
- Care sunt dovezile că intervențiile la nivel populațional determină reducerea factorilor de risc și ameliorează rezultatele în BCV?
- Care sunt dovezile că intervențiile la nivel individual determină reducerea factorilor de risc și ameliorează rezultatele în BCV?

Am revizuit în mod sistematic și critic datele relevante din literatură și am răspuns la fiecare întrebare adresată. Există unele dificultăți în ceea ce privește sistemul actual de ierarhizare utilizat de SEC. Este probabil ca sistemul actual să favorizeze tratamentele medicamentoase comparativ cu măsurile majore privind stilul de viață, deoarece acestea din urmă se pretează mai puțin la evaluarea în cadrul trialurilor randomizate, controlate, de tip dublu-orb. Din acest motiv, după dispute prelungite, Grupul de Lucru nu a inclus tabelul cu gradele de recomandare pe care îl pregătise. Totuși, se anticipează că această problemă va necesita dezbateri ulterioare.

Au fost făcute eforturi pentru implementarea ghidului prin intermediul diverselor societăți participante. Ghidul anterior a fost evaluat în cadrul EURO-ASPIRE I și II.^{3,39}

Priorități, estimarea riscului total și obiective

Introducere

De la început trebuie menționat faptul că aceste ghiduri reprezintă doar recomandări, și nu reguli didactice. Ele trebuie interpretate prin prisma cunoștințelor și raționamentului propriu al clinicianului, din perspectiva pacientului și în lumina condițiilor și elementelor practice locale, pe măsură ce devin disponibile noi cunoștințe. Este încurajată elaborarea de ghiduri naționale, cu obiective, priorități și strategii de implementare adaptate condițiilor locale, atât medicale, cât și economice.

Prioritățile sugerate au scopul de a ajuta medicii în interacțiunea cu persoane și pacienți la nivel individual. Este recunoscut faptul că persoanele cu riscul cel mai înalt au cel mai mult de câștigat din mana-

gementul factorilor de risc. Așa cum a mai fost menționat, deși astfel de persoane au cel mai mult de câștigat, majoritatea deceselor dintr-o comunitate provin din grupul indivizilor cu nivele reduse ale riscului, deoarece acesta este mai numeros comparativ cu cel al persoanelor cu risc înalt care, în mod paradoxal, dezvoltă mai puține evenimente în termeni absoluți – Paradoxul Rose.⁴⁰ Din acest motiv, strategia pentru persoanele cu risc înalt trebuie completată de măsuri de sănătate publică pentru a reduce, pe cât este posibil, nivelele populaționale a factorilor de risc și a încuraja un mod sănătos de viață.

Încurajarea estimării riscului total, ca instrument esențial de ghidare a managementului pacienților, a reprezentat un element decisiv al Ghidului, încă de la prima ediție a acestuia (1994).¹ Aceasta deoarece clinicienii tratează persoane (și nu factori de risc individuali) al căror risc cardiovascular reflectă, de obicei, efectele combinate a mai multor factori de risc care pot interacționa, uneori amplificându-se reciproc.

Deși clinicienii solicită frecvent desemnarea unor valori limită de la care să înceapă intervențiile, acest lucru este problematic deoarece riscul este o variabilă continuă și nu există un parametru precis pornind de la care, de exemplu, să fie indicat în mod automat un anumit medicament. Această problemă este abordată mai în detaliu, deoarece există problema modului de consiliere a persoanelor tinere cu risc absolut redus, dar cu risc relativ înalt, precum și faptul că toate persoanele vârstnice vor avea în cele din urmă un risc înalt de deces și pot fi supraexpuse tratamentelor medicamentoase.

Obiectivele globale ale prevenției cardiovasculare sunt reducerea mortalității și morbidității la persoanele cu risc absolut înalt și asistarea persoanelor cu risc absolut redus în a-și menține acest status, printr-un mod sănătos de viață. Aici își găsesc utilitatea diagramele de evaluare a riscului – dacă, de exemplu, TA este dificil de controlat în totalitate, riscul total poate fi totuși redus prin oprirea fumatului sau poate prin reducerea și mai marcată a nivelului colesterolului. Deși limitele pentru riscul cardiovascular total incluse în acest ghid sunt arbitrare, valorile țintă pentru factorii de risc individuali ridică și mai multe probleme prin aceea că vor fi întotdeauna subiect de dispută, nu sunt întotdeauna posibil de atins și, fapt demn de menționat, par să promoveze o abordare a prevenției axată pe un singur factor. Totuși, clinicienii solicită ghiduri, așa că a fost încercată definirea unor nivele ale factorilor de risc individuali, în contextul unor obiective mai specifice.

Priorități

Persoanele cu risc maxim au cel mai mult de câștigat din eforturile de prevenție și pe acest fapt se bazează următoarele priorități:

Care sunt prioritățile pentru prevenția BCV în practica clinică?

1. Pacienți cu BCV aterosclerotică instalată
2. Persoane asimptomatice cu risc crescut de BCV prin
 - 2.1. Factori de risc multipli care au ca rezultat creșterea riscului total de BCV (risc de deces prin BCV $\geq 5\%$ la 10 ani)
 - 2.2. Diabet de tip 2 și de tip 1 cu microalbuminurie
 - 2.3. Creștere marcată a unui singur factor de risc, mai ales dacă se asociază cu afectarea organelor-țintă
3. Rude de gradul I ale pacienților cu BCV aterosclerotice precoce sau cu risc deosebit de înalt

Care sunt obiectivele prevenției bolilor cardiovasculare?

Care sunt obiectivele prevenției BCV?

1. De a ajuta persoanele cu risc scăzut de BCV să își mențină acest status pe tot parcursul vieții, și de a le ajuta pe cele cu risc total crescut de BCV să îl reducă
2. De a atinge caracteristicile persoanelor care tind să rămână sănătoase:
 - 2.1. Absența fumatului
 - 2.2. Alegerea unei alimentații sănătoase
 - 2.3. Activitate fizică: 30 de minute de activitate moderată pe zi
 - 2.4. IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ și evitarea obezității centrale
 - 2.5. TA $< 140/90 \text{ mmHg}$
 - 2.6. Colesterol total $< 5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 190 \text{ mg/dl}$)
 - 2.7. LDL-colesterol $< 3 \text{ mmol/l}$ ($\sim 115 \text{ mg/dl}$)
 - 2.8. Glicemie $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\sim 110 \text{ mg/dl}$)
3. De a obține un control mai riguros al factorilor de risc la pacienții cu risc înalt, mai ales la cei cu BCV instalate sau cu diabet:
 - 3.1. Tensiune arterială $< 130/80 \text{ mmHg}$, dacă acest lucru este posibil
 - 3.2. Colesterol total $< 4,5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 175 \text{ mg/dl}$), opțional $< 4 \text{ mmol/l}$ ($\sim 155 \text{ mg/dl}$), dacă acest lucru este posibil
 - 3.3. LDL-colesterol $< 2,5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 100 \text{ mg/dl}$), opțional $< 2 \text{ mmol/l}$ ($\sim 80 \text{ mg/dl}$), dacă acest lucru este posibil
 - 3.4. Glicemie *à jeun* $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\sim 110 \text{ mg/dl}$) și HbA_{1c} $< 6,5\%$, dacă acest lucru este posibil
4. De a lua în considerare un tratament medicamentos cardioprotector la acești pacienți cu risc înalt, mai ales la cei cu BCV aterosclerotică instalată

În general, o persoană de vârstă medie cu un risc de deces prin BCV $\geq 5\%$ la 10 ani este considerată ca aparținând grupei de risc înalt. Examinarea datelor FINRISK MONICA (care au contribuit în mod substanțial la diagramele SCORE pentru populațiile cu risc înalt) sugerează faptul că riscul echivalent de BCV totale (fatale + non-fatale) este cu aproape 10% mai mare la pacienții mai tineri de sex masculin, și mai redus la femei și la persoanele în vârstă. Probabilitatea de a necesita tratament medicamentos suplimentar crește direct proporțional cu riscul.

Estimarea riscului total

Riscul cardiovascular total în contextul acestui ghid semnifică probabilitatea ca o persoană să dezvolte un eveniment cardiovascular aterosclerotic într-un interval definit de timp.

Importanța estimării riscului total înainte de luarea deciziilor de management este ilustrată în Tabelul 2 și Figura 1. Figura ilustrează faptul că efectul nivelului lipidelor este modest la femeile care au un risc altfel scăzut și că avantajul sexului feminin în ceea ce privește riscul este pierdut prin asocierea fumatului cu hipertensiunea ușoară. Tabelul 2 ilustrează faptul că o persoană cu un colesterol total de 8 mmol/l poate avea un risc de 10 ori mai redus decât al

unei persoane cu un nivel al colesterolului total de 5 mmol/l, dacă ultima este o persoană de sex masculin, fumătoare și hipertensivă. Studiile medicamentoase randomizate, controlate, asupra unor factori de risc izolați nu conferă suficiente informații pentru rezolvarea completă a acestor probleme. În timp ce studiile, cum este EuroAspire^{38,39}, sugerează faptul că, la subiecții cu risc foarte înalt, managementul factorilor de risc este inadecvat, este probabil și ca, pentru subiecții cu risc scăzut care nu au avut un eveniment vascular, să existe o potențială utilizare în exces a tratamentelor medicamentoase, prin extrapolarea ina-

decvată a rezultatelor trialurilor - care au inclus în principal persoane cu risc înalt – la persoanele cu risc scăzut. În general, în trialurile medicamentoase clasice care au reprezentat baza ghidurilor până în prezent, subiecții de sex feminin, cei vârstnici și cei tineri au fost reprezentați în număr redus.

Pentru ca aceste considerații să aibă un impact asupra practicii clinice, este esențial ca clinicianul să fie capabil să evalueze riscul rapid și cu suficientă acuratețe, pentru a putea lua decizii logice asupra managementului.

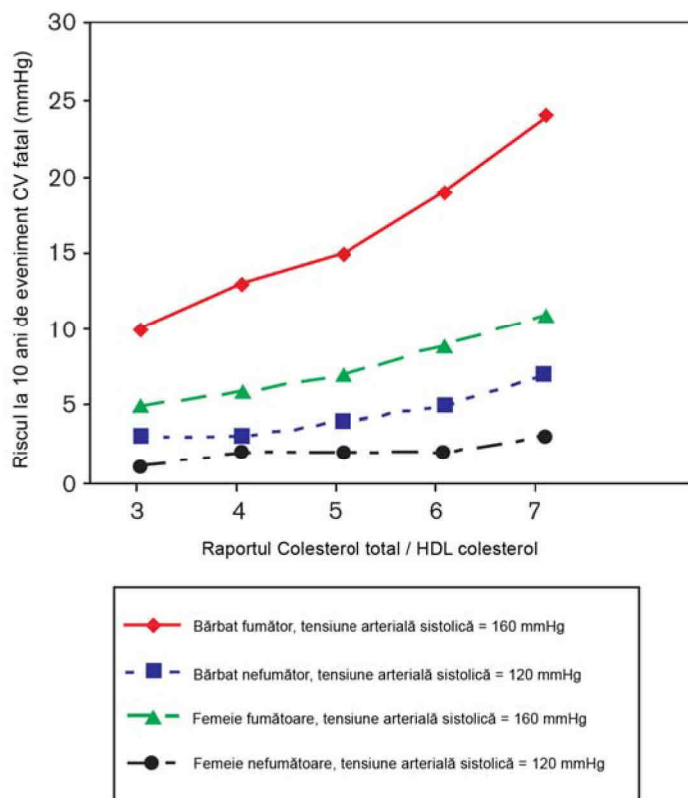


Figura 1. Relația între raportul colesterol total (CT): HDL-colesterol și evenimentele cardiovasculare fatale la 10 ani, la subiecți de sex masculin și feminin, în vârstă de 60 ani, cu sau fără factori de risc, pe baza unei funcții de calculare a riscului derivată din proiectul SCORE.

TAS = tensiunea arterială sistolică.

Tabelul 2. Impactul asocierilor factorilor de risc asupra riscului

Sex	Vârstă (ani)	Colesterol (mmol/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

Cum pot să estimez riscul?

Cum pot să estimez rapid și ușor riscul de BCV?

- Cei cu:
 - BCV cunoscute
 - diabet zaharat tip 2 sau tip 1 cu microalbuminurie
 - nivele foarte înalte ale factorilor individuali de risc, au deja un RISC CRESCUT DE BCV și necesită managementul tuturor factorilor de risc
- Pentru toate celelalte persoane: pentru estimarea riscului total pot fi utilizate diagramele SCORE de evaluare a riscului – acest fapt este extrem de important deoarece multe persoane au nivele ușor crescute ale mai multor factori de risc care, în combinație, pot duce la un nivel neașteptat de înalt al riscului total de BCV

Necesitatea evaluării rapide și ușoare a riscului total a dus la elaborarea diagramei de estimare a riscului, utilizate în Ghidurile din 1994 și 1998.^{1,2,41} Au existat mai multe probleme în ceea ce privește această diagramă. În primul rând, a fost concepută pe baza datelor americane provenite din studiul Framingham, iar aplicabilitatea diagramei la toate populațiile europene era incertă. În al doilea rând, setul de date utilizat era destul de mic. În al treilea rând, definirea evenimentelor cardiovasculare non-fatale era diferită de cele utilizate în multe alte studii, făcând dificilă validarea diagramei. În cele din urmă, nu a fost posibilă estimarea riscului de apariție a altor manifestări ale aterosclerozei, cum sunt AVC sau anevrismul de aortă abdominală.

Ghidul din 2003³ a utilizat un nou sistem de estimare a riscului, denumit SCORE,⁴² 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.

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, de tipul unui sindrom coronarian acut sau AVC, care au diabet zaharat tip 2 sau 1 cu microalbuminurie, sau nivele foarte crescute ale unui singur factor de risc, au un risc foarte înalt și 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:

- Sistemul SCORE estimează riscul la 10 ani de apariție a unui prim eveniment aterosclerotic fatal, 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*) care pot fi în mod rezonabil presupuse a avea o cauză aterosclerotică. Majoritatea celorlalte sisteme apreciază numai riscul de BC.

- Alegerea mortalității prin BCV, în detrimentul evenimentelor totale (fatale + non-fatale), a fost intenționată, deși nu este universal populară. Ratele evenimentelor non-fatale sunt critic dependente de modul de definire și de metodele utilizate pentru confirmarea lor. De la perioada desfășurării studiilor de cohortă care au stat la baza SCORE au survenit modificări importante ale testelor diagnostice și metodelor terapeutice. Este esențial faptul că utilizarea mortalității permite recalibrarea pentru a lua în considerare tendințele 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 făcută 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 într-adevăr recalibrate într-un număr de țări europene. Sunt disponibile versiuni ale HeartScore specifice țării pentru Belgia, Germania, Grecia, Olanda, Polonia, Spania și Suedia. În orice caz, abordarea problemei riscului total este esențială.

În Ghidul din 2003,³ un risc de deces prin BCV de 5% sau mai mare la 10 ani a fost considerat în mod arbitrar risc înalt. Totuși, acesta implică o șansă de 95% de a nu deceda prin BCV în decurs de 10 ani, procent foarte puțin impresionant în procesul de consiliere a pacienților. Noua nomenclatură utilizată în acest Ghid din 2007 pentru orice persoană cu risc de deces prin BCV de 5% sau mai mare la 10 ani este de 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 diagramele SCORE pentru riscul înalt a avut-o FINRISK, care aduce date asupra evenimentelor non-fatale, definite conform proiectului MONICA. 43 Calcularea ratelor evenimentelor totale din FINRISK sugerează faptul că, la nivelul (5%) la care consilierea referitoare la managementul riscului este de obicei intensificată, riscul de evenimente totale este de aproximativ 10%, mai mare (15%) la bărbații mai tineri și ceva mai mic la femei. „Multiplicatorul” utilizat pentru conversia mortalității prin BCV la evenimente totale este, de asemenea, mai mic la persoanele mai vârstnice, deoarece un prim eveniment este mai probabil să fie fatal la acestea.

Așa cum am mai menționat, clinicienii solicită frecvent valori prag de la care să introducă anumite intervenții terapeutice, dar acest lucru este problematic deoarece riscul este o variabilă continuă și nu există o valoare prag de la care, de exemplu, un anumit medicament să fie indicat. O problemă particulară este legată de persoanele tinere cu nivele înalte ale factorilor de risc – un risc absolut mic poate ascunde un risc relativ foarte mare. În Ghidul din 2003,3 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. Nu s-a intenționat ca o astfel de persoană tânără să fie obligatoriu tratată ca și cum ar avea vârsta de 60 ani, dar o interpretare ad literam a acestei sugestii ar putea duce la o utilizare excesivă a tratamentelor medicamentoase la persoanele tinere. 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 altă problemă este legată de persoanele vârstnice. Pentru anumite categorii de vârstă, marea majoritate a persoanelor, în special de sex masculin, va avea un risc estimat de deces prin BCV peste pragul de 5-10%, pe baza numai a vârstei (și sexului), chiar dacă alți factori de risc pentru BCV au nivele relativ reduse. Aceasta ar putea conduce la utilizarea excesivă a medicamentelor la persoanele vârstnice. Utilizarea tratamentelor pre-

ventive la vârstnici trebuie să fie bazată pe dovezi, dacă nu există o indicație clară pentru administrarea acestora.

- Ca și înainte, sunt prezentate diagrame atât pentru colesterolul total, cât și pentru raportul colesterol total : HDL-colesterol. Acestea sunt foarte asemănătoare. Totuși, prelucrările ulterioare ale bazei de date SCORE, încă nepublicate, au indicat faptul că HDL-colesterolul poate contribui în mod substanțial la predicția riscului dacă este introdus ca variabilă independentă.
- Evaluarea impactului factorilor de risc adiționali, cum sunt HDL-colesterolul, greutatea corporală, istoricul familial și noii markeri ai riscului, este dificilă în contextul unei diagrame tiparite. Versiunea electronică, interactivă a SCORE, HeartScore (disponibilă pe site-ul escardio.org) nu este atât de 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 CRP și homocisteinei) pe lângă puținii incluși în funcțiile disponibile de evaluare a riscului, contribuția acestora la estimarea riscului absolut de BCV la pacienți în mod individual (atunci când sunt adăugați la factorii de risc clasici) este, în general, modestă.
- A fost reexaminat impactul diabetului autoraportat. Chiar dacă cohortele sunt heterogene, per global, impactul diabetului asupra riscului pare să 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:

Avantajele utilizării diagramei de estimare a riscului SCORE

- Instrument intuitiv, ușor de utilizat
- Ia în considerare natura multifactorială a BCV
- Estimează riscul pentru toate BCV aterosclerotice, nu numai pentru BC
- 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 modul de creștere a riscului cu vârsta
- Noua diagramă pentru riscul relativ ajută la ilustrarea modului în care o persoană tânără cu risc absolut scăzut poate avea un risc relativ substanțial mai mare și reductibil.

Cum se utilizează diagramele SCORE pentru evaluarea riscului total de BCV la persoanele asimptomatice?

1. Pentru Belgia*, Franța, Grecia*, Italia, Luxemburg, Spania*, Elveția și Portugalia, utilizați diagrama pentru risc scăzut; pentru alte țări europene, utilizați diagrama pentru risc înalt

*În prezent, există hărți actualizate, recalibrate, pentru Belgia, Germania, Grecia, Olanda, Polonia, Spania și Suedia

2. Găsiți căsuța cea mai apropiată de vârsta persoanei respective, de valoarea colesterolului și TA, având în vedere faptul că riscul va fi mai mare pe măsură ce persoana respectivă se apropie de următoarea categorie de vârstă, colesterol sau TA

3. Verificați calificativele

4. Stabiliți riscul absolut de BCV fatale la 10 ani

Rețineți faptul că un risc absolut scăzut la o persoană tânără poate ascunde un risc relativ înalt; acest fapt poate fi explicat persoanei respective utilizând diagrama riscului relativ. Pe măsura înaintării în vârstă, un risc relativ înalt se va transforma într-un risc absolut înalt. La astfel de persoane va fi necesară o consiliere mai intensivă asupra stilului de viață.

Estimarea riscului utilizând SCORE: calificative

- Diagramele trebuie utilizate în lumina cunoștințelor și raționamentului clinicianului, în special în contextul condițiilor locale
- Ca pentru toate sistemele de estimare a riscului, 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. Acest fapt este discutabil deoarece, în final, mai multe femei decât bărbați decedază prin BCV. Analiza diagramelor arată faptul că riscul acestora este relativ întârziat cu 10 ani.
- Riscul poate fi mai mare decât cel indicat de diagramă la:
 - Subiecții sedentari sau obezi, în special la cei cu obezitate centrală
 - Cei cu istoric familial de BCV premature
 - Cei cu statut social deficitar
 - Subiecții cu diabet – riscul poate fi de 5 ori mai mare la femeile cu diabet și de 3 ori mai mare la bărbații cu diabet, comparativ cu persoanele nediatectice
 - Cei cu valori reduse ale HDL-colesterolului și cu valori crescute ale trigliceridelor
 - Subiecții asimptomatici cu indicii de ateroscleroză preclinică, de exemplu cu indice gleznă-braț redus, sau cu semne imagistice – evidențiate, de exemplu, la ecografia carotidiană sau la examenul CT.

Diagramele SCORE de estimare a riscului sunt reprezentate în Figurile 2-6; este inclusă de asemenea o diagrama a riscului relativ.

Diagrama riscului relativ din Figura 6 este utilă pentru a explica unei persoane tinere faptul că, chiar dacă are un risc absolut scăzut, acesta ar putea fi totuși de 10-12 ori mai mare decât al unei persoane de aceeași vârstă dar cu nivele reduse ale factorilor de risc.

Concluzii

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.

Estimarea riscului total rămâne o parte esențială a acestui ghid. Sistemul SCORE a fost actualizat cu o

estimare a riscului total de BCV, ca 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.

Este recunoscută dificultatea de stabilire a unor praguri sau valori țintă arbitrare a unor variabile continue, cum este riscul. Cu toate acestea, sunt definite obiective specifice în termenii nivelelor dorite ale factorilor de risc individuali. Acestea trebuie considerate instrumente ajutătoare adresate clinicienilor pentru planificarea împreună cu pacienții a managementului strategiilor de modificare a riscului. Este subliniată importanța managementului riscului total, mai degrabă decât axarea pe factorii de risc luați individual.

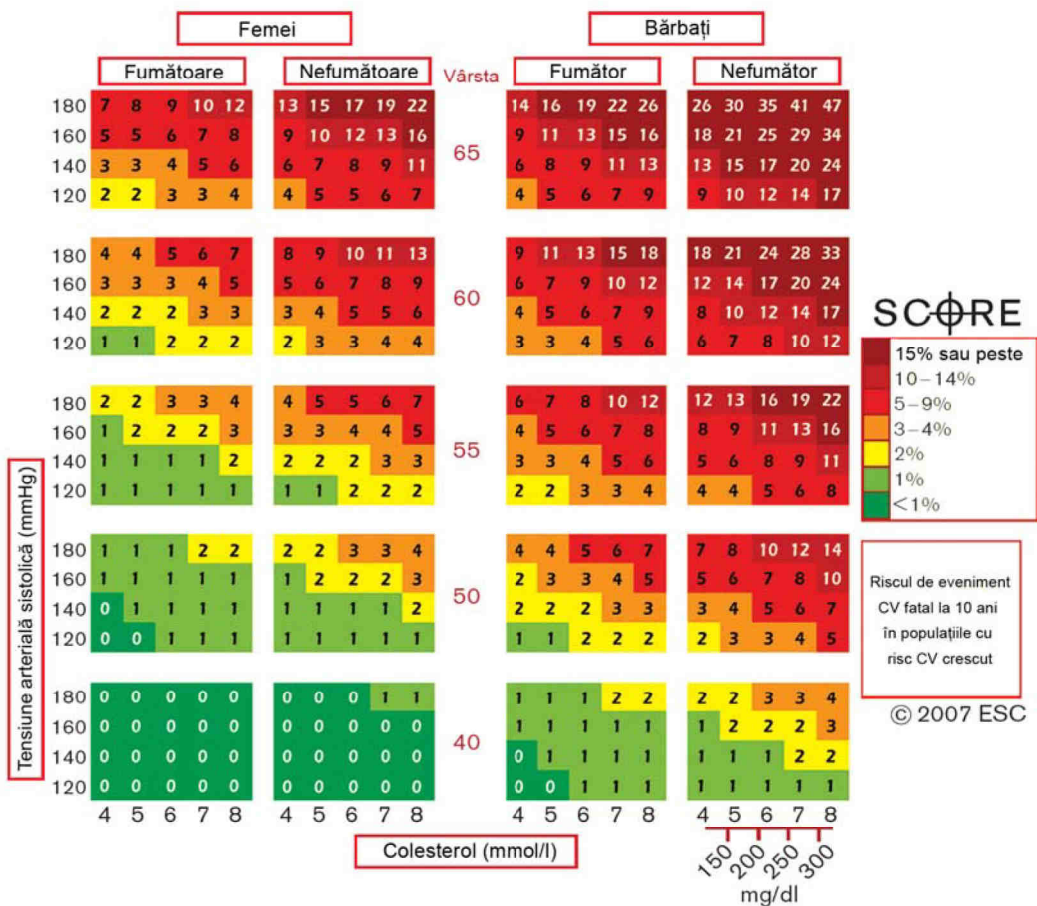


Figura 2. Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populațiile cu risc înalt de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și colesterol total. Societatea Europeană de Cardiologie (The European Society of Cardiology)

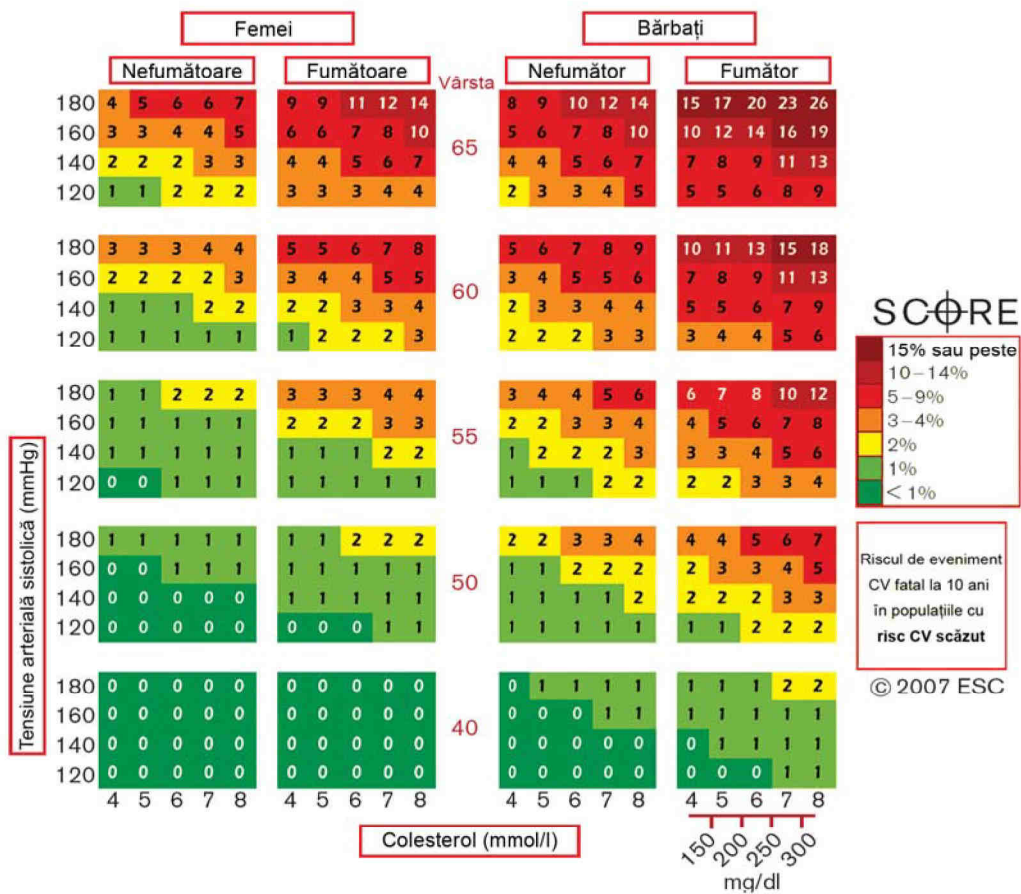


Figura 3. Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populațiile cu risc scăzut de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și colesterol total. Societatea Europeană de Cardiologie (The European Society of Cardiology)

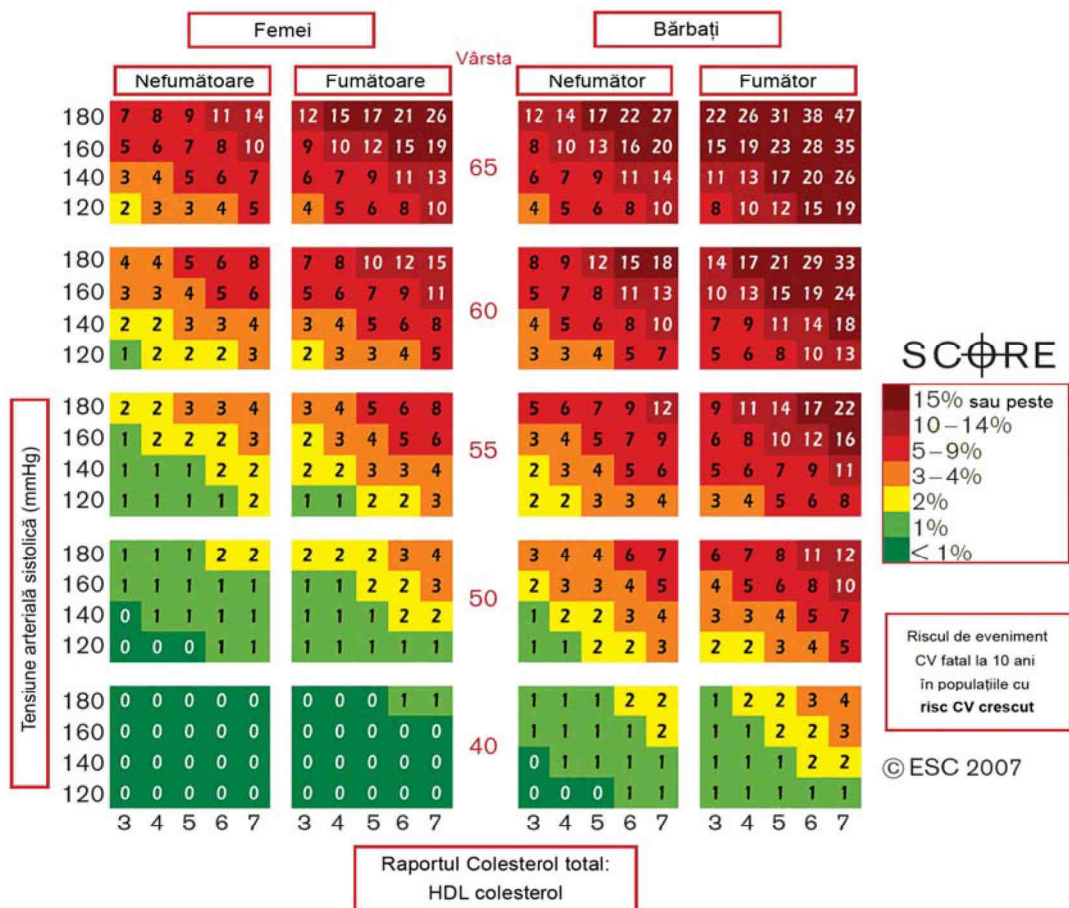


Figura 4. Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populațiile cu risc înalt de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și raport colesterol total: HDL-colesterol. Societatea Europeană de Cardiologie (The European Society of Cardiology)

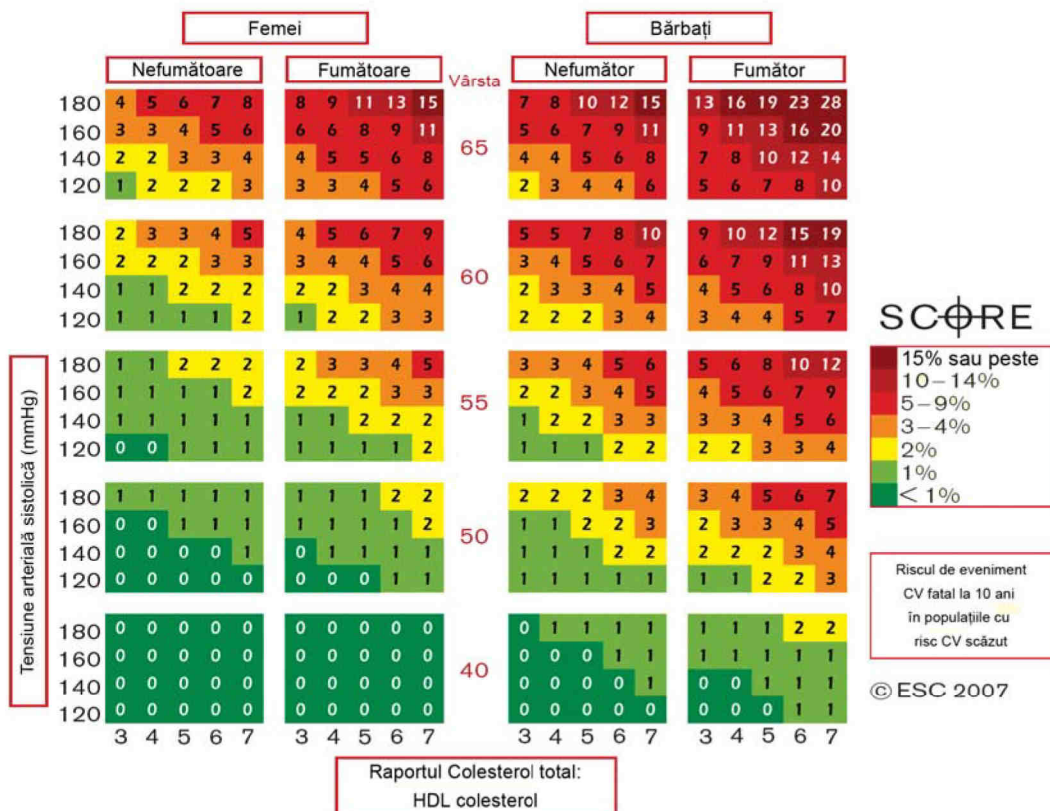


Figura 5. Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populațiile cu risc scăzut de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și raport colesterol total: HDL-colesterol. Societatea Europeană de Cardiologie (The European Society of Cardiology)

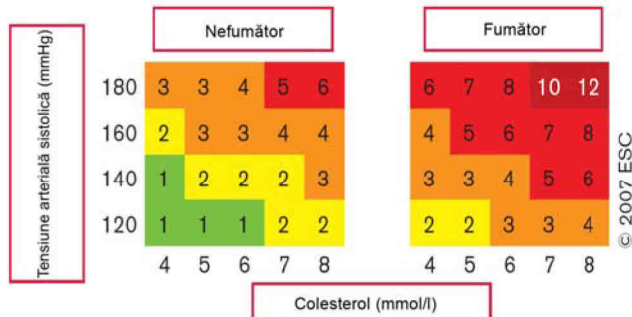


Figura 6. Diagrama riscului relativ. Societatea Europeană de Cardiologie (The European Society of Cardiology)

Prioritățile, estimarea riscului și definirea obiectivelor reflectă încercarea de a simplifica și a face accesibile probleme complexe. Simplitatea lor le face vulnerabile la critici. Cel mai important este ca interpretarea lor să fie făcută în lumina cunoașterii detaliate de către medic a pacientului, a ghidurilor și condițiilor locale.

Schema de la pagina 15 reprezintă un scurt rezumat al recomandărilor.

Principiile schimbării stilului de viață și managementul factorilor de risc legați de stilul de viață

Premize științifice

Medicii și alți profesioniști din domeniul sanitar, implicați în asistența medicală primară și de ambulator, sunt în poziția unică de a contribui în mod semnificativ la îmbunătățirea prevenției și managementului BCV. În general, medicii sunt percepuți de publicul general ca sursa cea mai credibilă de informații și consiliere în domeniul sănătății. Pacienții doresc de obicei să primească cât mai multe informații din partea medicilor și preferă de multe ori să fie consiliați de aceștia în privința schimbărilor stilului de

viață, care includ fumatul, alimentația, dieta și activitatea fizică, decât să participe la programe speciale în altă parte.

Interacțiunea medic/personal medical – pacient ca mijloc de schimbare a stilului de viață

O relație amicală și pozitivă medic-pacient este extrem de utilă pentru ca pacientul să poată face față mai bine stresului și bolii și pentru o mai bună aderență la recomandările de schimbare a stilului de viață și la medicație.

Suștinerea socială conferită de personalul medical și medici, precum și luarea în comun a deciziilor, pot

ajuta pacientul să își păstreze obiceiurile sănătoase și să fie compliant la recomandările medicului.

Totuși, tentativele anterioare negative, eșuate, de schimbare a stilului de viață determină frecvent o eficacitate mai redusă a schimbărilor ulterioare a acestuia și conduc frecvent la un nou eșec. O etapă esențială în schimbarea experiențelor negative în unele pozitive este fixarea unor obiective realiste, iar fixarea obiectivelor combinată cu auto-monitorizarea comportamentului ales sunt principalele metode de obținere a unui rezultat pozitiv. Aceasta va crește eficacitatea menținerii schimbării respective a stilului de viață, ulterior putând fi fixate noi obiective. Progresul în etape mici este unul din elementele esențiale ale schimbării stilului de viață pe termen lung.

Când evaluez riscul total de BCV?

Dacă pacientul solicită acest lucru

Dacă, în timpul unei consultații:

- Pacientul este o persoană de vârstă medie, fumătoare
- Pacientul are unul sau mai mulți factori de risc, ca de exemplu valori crescute ale colesterolului
- Pacientul are istoric familial de BCV premature sau de factori de risc majori, cum este hiperlipidemia
- Pacientul are simptome sugestive de BCV

Evaluarea riscului: ce am de făcut?

Utilizați SCORE, exceptând pacienții cu BCV cunoscute, diabet zaharat sau factori de risc unici foarte înalți

- Anamneză: Antecedente personale, istoric familial de BCV premature, fumat, exerciții fizice și obiceiuri alimentare
- Examinarea clinică: TA, FC, auscultația cardiacă și pulmonară, pulsul periferic la nivelul membrelor inferioare, înălțimea, greutatea (indicele de masă corporală), circumferința taliei.
- Analize de laborator: urină pentru glicozurie și proteinurie. Colesterol și lipidele *à jeun*, dacă este posibil (LDL și HDL-colesterol, trigliceride), glicemie, creatinină
- ECG și test de efort dacă este suspionată prezența anginei pectorale
- ECG și eventual ecocardiografie la pacienții tineri sau cu hipertensiune severă
- Aveți în vedere teste înalt sensibile, CRP, lipoproteina A, fibrinogen, homocisteină; îndrumare la specialist în cazul BCV premature sau a istoricului familial de BCV premature

BCV instalată

DZ 2 sau DZ1 cu
microalbuminurie

Nivele mult crescute
ale unui singur factor
de risc

Risc SCORE
≥5%

Risc SCORE
<5%

Recomandări referitoare la stilul de viață

Renunțare la fumat

Scădere ponderală dacă $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ și în special dacă $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Menținerea greutății, dacă circumferința taliei = 80-88 cm la femei și 94-102 cm la bărbați. Scădere ponderală recomandată dacă circumferința taliei ≥ 88 cm la femei și ≥ 102 cm la bărbați.

30 minute de exercițiu fizic moderat în cea mai mare parte a zilelor săptămânii; exercițiile fizice și scăderea ponderală pot preveni diabetul zaharat.

O dietă sănătoasă

- Varietate largă de alimente
- Ajustarea aportului caloric pentru a preveni excesul ponderal. Încurajarea consumului de fructe, legume, cereale și pâine integrală, pește (în special pește gras), carne slabă, produse lactate degresate
- Înlocuirea grăsimilor saturate cu grăsimi mono- și polinesaturate (vegetale și marine)
- Reducerea aportului de sare la subiecții hipertensivi

Tratamentul medicamentos

Mai probabil dacă riscul SCORE depășește 5% și în special dacă se apropie de 10%, sau dacă există leziuni ale organelor țintă. La vârstnici, tratamentul medicamentos nu este în general recomandat la un risc sub 10%, exceptând situațiile în care există o indicație specifică.

De avut în vedere medicație antihipertensivă dacă $TA \geq 140/90 \text{ mmHg}$

De avut în vedere recomandarea statinelor dacă colesterolul total ≥ 5 sau LDL-colesterolul ≥ 3

La pacienții cu BCV: Aspirină. Statine la majoritatea acestora

La pacienții diabetici: de avut în vedere medicația hipoglicemiantă

Recomandări referitoare la stilul de viață pentru menținerea riscului scăzut

Reevaluarea riscului total la intervale regulate de timp

Intervențiile specializate și multimodale

Mai multe strategii de intervenție psiho-socială specializată au demonstrat efecte pozitive asupra factorilor de risc, dar conținutul și abordările specifice ale acestor strategii variază. Chiar dacă sunt axate pe un singur factor de risc comportamental, intervențiile de grup asupra stilului de viață conțin frecvent elemente care influențează factori de risc multipli. Inter-

vențiile care adaugă componente psiho-sociale și psiho-educative la îngrijirile cardiologice standard pot îmbunătăți calitatea vieții și diminua semnificativ factorii de risc.44-46

Aspecte practice: managementul factorilor de risc comportamentali

Managementul riscului total de BCV INDICATII UTILE PENTRU SCHIMBAREA STILULUI DE VIAȚĂ

- Petreceți suficient timp cu pacientul
- Discutați cu pacientul pe înțelesul acestuia
- Dezvoltați o alianță empatică cu pacientul
- Ascultați cu atenție și recunoașteți punctele forte și cele slabe din atitudinea pacientului referitoare la boală și schimbarea stilului de viață
- Asigurați-vă că pacientul înțelege legătura dintre stilul de viață și boală
- Acceptați punctul de vedere personal al pacientului asupra bolii și permiteți-i exprimarea sentimentelor de îngrijorare și anxietate
- Admiteți faptul că schimbarea unor vechi obiceiuri poate fi dificilă și că schimbările progresive dar susținute sunt de multe ori mai durabile
- Câștigați implicarea pacientului în schimbarea modului de viață
- Implicați pacientul în identificarea factorilor de risc care trebuie schimbați
- Explorați potențialele obstacole în calea schimbării

- Utilizați o combinație de strategii, inclusiv punând accentul pe capacitatea proprie a pacientului de schimbare
- Asigurați-vă că pacientul v-a înțeles recomandările și că are mijloacele necesare pentru a le respecta
- Ajutați la crearea unui plan de schimbare a stilului de viață
- Fiți realist și încurajator: „ORICE exercițiu fizic este bun și poate fi utilizat inițial și ulterior ameliorat”
- Încurajați eforturile de schimbare ale pacientului
- Urmăriți progresele prin vizite de urmărire; pot fi necesare eforturi repetate.
- Implicați și alt personal medical ori de câte ori este necesar
- La pacienții cu BCV manifestă sau cu risc foarte înalt, la îngrijirile cardiologice standard este necesară asocierea unor componente psiho-sociale și/sau psiho-educative
- Dacă obstacolele în calea schimbării stilului de viață devin evidente, utilizați o abordare în echipă, multimodală, cu implicarea experților în medicină comportamentală, sănătate mentală, nutriție etc. și consiliere de către experți
- Dacă este posibil, programele intervenționale trebuie individualizate.

Managementul riscului total de BCV

De ce li se pare oamenilor dificilă schimbarea stilului de viață?

- **Statutul socio-economic** redus, inclusiv nivelul educațional scăzut și veniturile mici, reprezintă un obstacol în calea adoptării modificărilor stilului de viață
- **Izolarea socială:** Persoanele care locuiesc singure sunt mai predispuse la obiceiuri de viață nesănătoase
- **Stresul:** Stresul la locul de muncă și la domiciliu face mai dificilă adoptarea și menținerea obiceiurilor sănătoase de viață
- **Emoțiile negative:** Depresia, anxietatea și ostilitatea împiedică schimbarea modului de viață
- **Recomandările complexe sau confuze**

O mai bună conștientizare a acestor factori de către medici facilitează empatia, consilierea și furnizarea unor recomandări comprehensive, simple și explicite

Fumatul

Premize științifice

Există nenumărate dovezi ale efectului nociv al fumatului asupra stării de sănătate.⁴⁷ Acest efect este legat de numărul de țigări fumate zilnic și de durata fumatului. Efectele fumatului asupra BCV interacționează sinergic, în prezența altor factori de risc pentru BCV, cum sunt vârsta, sexul, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat.

S-a demonstrat că fumatul pasiv crește riscul de BCV și de apariție a altor boli legate de fumat.⁴⁸

Beneficiile opririi fumatului au fost raportate extensiv.^{49,50} Unele avantaje sunt aproape imediate; altele apar în timp. Oprirea fumatului după un IM este potențial cea mai eficientă dintre toate măsurile preventive. Trebuie făcute eforturi susținute în acest sens.

Aspecte practice: prevenția și managementul fumatului

Evaluarea statusului fumător-nefumător trebuie făcută cu fiecare ocazie.

La toți fumătorii trebuie încurajată oprirea fumatului. Nu există o limită de vârstă pentru beneficiile opririi fumatului.

Managementul riscului total de BCV FUMATUL

Toți fumătorii trebuie încurajați în mod profesionist să renunțe definitiv la toate tipurile de tutun

Pot fi utili cei 5 A:

A – ASK (cerceți): identificați fumătorii în mod sistematic, cu orice ocazie

A – ASSESS (evaluați): Stabiliți gradul de dependență a persoanei respective și disponibilitatea de a renunța la fumat

A – ADVISE (consiliați): Îndemnați în mod neechivoc toți fumătorii să renunțe la fumat

A – ASSIST (ajutați): Cădeți de acord asupra unei strategii de renunțare la fumat, care să includă consiliere, tratament de substituție nicotinică și/sau intervenții farmacologice

A – ARRANGE (stabiliți) un orar al vizitelor ulterioare

Renunțarea la fumat este un proces complex și dificil, deoarece acest obicei induce o puternică dependență, atât farmacologică, cât și psihologică. Renunțarea la fumat poate fi facilitată prin acordarea unei asistențe specializate. Recomandarea fermă și explicită a medicului de oprire completă a fumatului este factorul cel mai important pentru începerea procesului de renunțare la fumat. Indicația de oprire a fumatului este foarte fermă în special în momentul diagnosticării BCV aterotrombotice și a tratamentelor invazive, cum sunt intervențiile de by-pass coronarian, angioplastia coronariană transluminală percutană sau intervențiile chirurgicale vasculare. Sfatul medicului are o importanță la fel de mare și pentru persoanele sănătoase cu risc înalt în încercarea de renunțare la fumat. Evaluarea dorinței persoanei de a încerca să renunțe la fumat, reiterarea pe scurt a riscurilor cardiovasculare și a altor riscuri asupra stării de sănătate și punerea de acord asupra unui plan specific cu stabilirea vizitelor ulterioare constituie în practica clinică primele etape decisive și caracteristici esențiale ale consilierii inițiale succinte asupra opririi fumatului.

Atât intervențiile individuale, cât și cele de grup pot fi utile pentru oprirea fumatului.⁵¹ Totuși, calitatea comunicării medic-pacient pare să fie mai importantă decât numărul sesiunilor de consiliere sau decât tipul intervenției (de grup versus individuală).

Susținerea partenerului de viață și a familiei este foarte importantă în acest proces. Sunt foarte utile implicarea familiei în procesul de renunțare la fumat și determinarea altor membri fumători ai familiei să renunțe la fumat împreună cu pacientul.

Gumele de mestecat și plasturi transdermici cu nicotină au fost utilizați pe scară largă pentru a ajuta persoanele care opresc fumatul să depășească momentele dificile din primele săptămâni sau luni.

Medicația antidepresivă și-a demonstrat eficacitatea în renunțarea pe termen lung la fumat. Bupropionă și nortriptilina pot fi utile în acest proces.

Un alt agent farmacologic nou care poate fi util este vareniclină, un agonist al receptorilor de nicotină acetilcolină. La fumătorii pe termen lung, tratamentul cu vareniclină a fost asociat cu o rată de oprire a fumatului de 23% la 1 an, comparativ cu rate de 15% și 10,3% în grupurile tratate cu bupropionă și, respectiv, placebo. Rapoartele conform cărora vareniclină este mai eficientă decât bupropionă sau placebo necesară confirmare.

Alimentația

Premize științifice

Acizii grași reglează homeostazia colesterolului și concentrațiile lipoproteinelor în sânge și influențează,

prin mecanisme variate, nivelele altor factori de risc cardiovascular, cum sunt TA, hemostaza și greutatea corporală. Între ingestia de grăsimi saturate, nivelul colesterolului în sânge și apariția în masă a BCV există relații puternice, consistente și gradate. Aceste legături sunt acceptate a fi cauzale. Din contra, acizii grași n-3 au demonstrat efecte protectoare asupra evenimentelor fatale la pacienții care au suferit un IM anterior. Ingestia de sodiu, în special sub forma de clorură de sodiu, influențează TA și, în consecință, riscul de hipertensiune arterială, AVC, BC și insuficiență cardiacă. Trialurile cu suplimente vitaminice nu au demonstrat nici un efect protector asupra BC. Pe lângă micro- și macronutrientele, obiceiurile alimentare, inclusiv consumul de fructe și legume, de uleiuri bogate în acizi grași mononesaturați (cum este uleiul

de măsline) și de produse lactate degresate, au fost asociate cu o reducere a incidenței evenimentelor cardiovasculare.

Aspecte practice: management

Dieta este o parte integrantă a managementului riscului cardiovascular al pacienților. Toți pacienții cu BCV și persoanele cu risc înalt trebuie să primească consiliere specializată asupra opțiunilor alimentare și dietetice care reduc riscul cardiovascular. Un regim alimentar variat și echilibrat din punct de vedere caloric, împreună cu un program regulat de exerciții fizice, este esențial pentru menținerea sănătății cardiovasculare.

Managementul riscului total de BCV ALEGERI SĂNĂTOASE ÎN CEEA CE PRIVEȘTE DIETA

Toate persoanele trebuie consiliate asupra alegerii alimentelor asociate cu un risc redus de BCV. Dacă este posibil, persoanele cu risc înalt trebuie să primească consiliere specializată în ceea ce privește dieta.

Recomandările generale trebuie adaptate obiceiurilor culturale locale.

- Trebuie consumată o varietate largă de alimente
- Este necesară ajustarea ingestiei calorice pentru a preveni supraponderalitatea
- Trebuie încurajat consumul de: fructe, legume, cereale și pâine integrală, pește (în special pește gras), carne slabă, produse lactate degresate
- Înlocuirea grăsimilor saturate cu alimentele menționate mai sus și cu grăsimi mononesaturate și polinesaturate de origine vegetală și marină, pentru reducerea lipidelor totale la <30% din cantitatea de energie, dintre care mai puțin de 1/3 să fie grăsimi saturate
- Reducerea aportului de sare dacă tensiunea arterială este crescută, prin evitarea adăugării de sare la mese și la gătit și prin alegerea unor alimente proaspete sau congelate nesărate. Multe alimente procesate și preparate, inclusiv pâinea, au un conținut ridicat de sare.

Recomandările referitoare la dietă trebuie individualizate în funcție de factorii de risc ai persoanei respective – dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat și obezitate.

mează că, la nivel mondial, peste 1 miliard de persoane sunt supraponderale și peste 300 milioane sunt obeze. Mai mult de o treime dintre copii sunt supraponderali sau obezi.

Excesul ponderal și obezitatea

Premize științifice

Pe măsură ce societățile își dezvoltă standarde de viață mai ridicate, mortalitatea prin boli cardiovasculare cunoaște o creștere inițială. Această creștere este urmată de o reducere a ambilor factori de risc majori – colesterolemia și hipertensiunea arterială - care alături de îmbunătățiri ale terapiei reușeste să reducă mortalitatea cardio-vasculară. Fac excepție de la aceste tendințe greutatea corporală și diabetul zaharat, care tind să crească, pe măsura reducerii altor factori de risc. Obezitatea devine o epidemie mondială, atât la copii, cât și la adulți.⁵² În prezent se esti-

Greutatea corporală și riscul

Este clar în prezent faptul că țesutul adipos, și în special țesutul adipos intraabdominal visceral, este un organ endocrin activ metabolic, capabil să sintetizeze și să elibereze în sânge o mare varietate de compuși peptidici și non-peptidici, care pot avea un rol în homeostazia cardiovasculară. Țesutul adipos excesiv este asociat cu o creștere a producției de acizi grași liberi, cu hiperinsulinism, rezistență la insulină, hipertensiune arterială și dislipidemie.^{53,54} Acesta influențează factorii de risc cardiovasculari, deci și riscul de BCV. Efectele mecanice ale excesului ponderal favorizează morbiditatea și mortalitatea prin boli non-cardiovasculare. Efectele excesului ponderal asupra stării de sănătate sunt rezumate în Tabelul 3.

Este interesant faptul că efectele ajustării multivariante asupra asocierii dintre nivelul lipidelor și risc și între greutatea corporală și risc sunt diferite. După ajustarea pentru alți factori majori de risc, nivelul crescut al colesterolului sau redus al HDL-colesterolului rămân independent asociate cu riscul, în timp

ce asocierea dintre greutate și risc tinde să scadă în importanță. Acest fapt nu trebuie interpretat ca un indiciu că greutatea corporală nu este importantă; din contră, aceasta are o importanță crucială, deoarece își exercită acțiunea asupra riscului prin efectele sale adverse asupra multor factori de risc.

Tabelul 3. Impactul excesului ponderal asupra factorilor de risc, morbidității și mortalității

Factori de risc	Morbiditate	Mortalitate
Creșterea TA	Diabet zaharat tip 2	Creșterea mortalității cardiovasculare totale
Creșterea colesterolului total și a LDL-colesterolului	Rezistență la insulină	
Reducerea HDL-colesterolului	Boală coronariană	
Creșterea circumferinței taliei	Accident vascular cerebral	
Apnee în somn	Artroză (de genunchi)	
Sindromul de hipoventilație din obezitate	Cancer	
Sedentarismul	Dureri ale coloanei lombare datorită obezității	
	Dispnee	
	Sindromul ovarelor polichistice	
	Infertilitate	
	Colelitiază	
	Astm bronșic (exacerbări)	
	Tromboembolism venos, embolie pulmonară	
	Inflamație	
	Disfuncția sistemului nervos vegetativ	

Care indicator al obezității este cel mai bun predictor al riscului cardiovascular și factorilor de risc cardiovascular – indicele de masă corporală (IMC), circumferința taliei (CiT), raportul circumferințelor talie-șold (RTS)?

Studii recente au indicat faptul că distribuția pe regiuni a țesutului adipos poate avea o importanță mai mare pentru riscul cardiovascular decât greutatea corporală totală. S-a demonstrat că în special țesutul adipos central (visceral abdominal) excesiv este puternic asociat cu riscul metabolic și cardiovascular.⁵⁵ Acest fapt a condus la un interes crescut pentru parametrii antropometrici ai riscului. Majoritatea datelor sunt disponibile pentru IMC, raportul circumferințelor talie-șold (RTS) și, mai recent, pentru simpla circumferință a taliei (CiT). Măsurarea acestor parametrii ai riscului este o metodă ieftină și universal valabilă. CiT, chiar dacă este ușor de determinat, poate fi mai predispusă la erori de măsurare decât IMC. Nivelul optim pentru măsurarea CiT este la jumătatea distanței între rebordul costal și spina iliacă anterioară. În continuare sunt prezentate dovezile în favoarea utilității fiecărui parametru în estimarea riscului.

IMC a fost utilizat în mod extensiv pentru a defini grupe de greutate corporală [kg/înălțime(m)²], utilizând clasificări sugerate de Institutul Național de Sănătate (*National Institutes of Health*) și de OMS. La adulți, supraponderabilitatea este definită printr-un

IMC crescut, variind de la 25 la 29,9 kg/m², iar obezitatea printr-un IMC ≥30 kg/m². Creșterea IMC se asociază puternic cu BCV.

Asocierea dintre creșterea CiT / RTS și creșterea riscului de apariție a BCV a fost demonstrată în studii de cohortă și caz-control.⁵⁶ În general, acestea au indicat faptul că măsurarea CiT, pe lângă IMC, furnizează informații suplimentare pentru estimarea riscului de BCV. Asocierea dintre creșterea CiT sau RTS și prezența altor factori de risc cardiovascular sau a sindromului metabolic a fost demonstrată în multe studii transversale.⁵⁷ Nu există informații consistente referitoare la superioritatea unuia sau a altuia dintre acești parametri antropometrici.

Atât raportul OMS asupra obezității⁵⁸, cât și raportul grupului de experți de la Institutul Național American al Inimii, Plămânului și Sângelui (*American National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI*) asupra obezității⁵⁹ recomandă ca, în cadrul fiecărei categorii definită prin IMC, CiT să fie utilizată ca un indicator adițional al factorilor de risc metabolici. Dintre diversele definiții,^{58,59} limitele stabilite de OMS sunt cele mai acceptate în Europa; se recomandă două nivele de acțiune. Nivelul 1 de acțiune – CiT ≥94 cm la bărbați și ≥80 cm la femei – reprezintă limita de la care nu mai trebuie crescut în greutate. Nivelul 2 de acțiune – CiT ≥102 cm la bărbați și ≥88 cm la femei – reprezintă limita de la care se recomandă scăderea ponderală. Aceste limite au fost calculate pentru indivizi de rasă albă și se pare că sunt

necesare limite diferite ale parametrilor antropometrici pentru diferite rase și etnii.⁶⁹

În concluzie, nu există dovezi solide în favoarea superiorității niciuneia dintre variabile în predicția factorilor de risc. CiT are avantajul simplității, poate fi un indicator ceva mai bun al riscului decât IMC, dar este probabil mai predispusă la erori de măsurare.

Metodele imagistice și distribuția țesutului adipos

Pentru evaluarea distribuției anatomice a țesutului adipos au fost utilizate mai multe metode imagistice, cum sunt computer tomografia (CT), ultrasonografia (US) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN). Aceste metode permit monitorizarea modificărilor țesutului adipos intraabdominal. Totuși, sunt metode costisitoare și consumatoare de timp, iar în prezent trebuie privite ca instrumente de cercetare rezervate specialiștilor, mai degrabă decât instrumente de evaluare cotidiană a riscului.

Parametrii antropometrici, cum sunt CiT și RTS, permit o estimare utilă a proporției țesutului adipos abdominal sau din partea superioară a corpului, dar nu permit diferențierea între acumularea țesutului adipos profund abdominal (visceral) și țesutul adipos abdominal subcutanat. CT poate fi considerată standardul de aur nu numai pentru evaluarea țesutului adipos, dar și pentru evaluarea multicompartimentată a organismului; ⁶¹ subcompartimentele volumului de țesut adi-

pos, țesutul adipos visceral și subcutanat, pot fi măsurate cu acuratețe, cu erori de 1.2 și respectiv 0.5%.

RMN furnizează rezultate similare CT, fără expunerea la radiații ionizante, principala problemă a măsurătorilor efectuate pe CT multislice. Această metodă are o bună reproductibilitate pentru volumele țesutului adipos total și visceral.⁶²

Mai multe studii au demonstrat o corelație înalt semnificativă între țesutul adipos intraabdominal determinat prin CT și prin US.^{63,64}

Diametrul abdominal sagital este derivat fie dintr-o CT abdominală⁶⁵, fie prin utilizarea unui sagitometru plasat pe abdomen, perpendicular pe axa longitudinală a trunchiului la nivelul crestei iliace (L4-5), cu subiectul poziționat în decubit dorsal, pe un suport solid, cu genunchii îndoiți.⁶⁶ Diametrul sagital abdominal este strâns corelat cu volumul țesutului adipos visceral, măsurat prin CT.⁶⁷ CT este o metodă costisitoare și care implică expunerea la radiații. Această metodă nu este recomandată încă pentru evaluarea de rutină a riscului în practica clinică.

Aspecte practice: managementul obezității și excesului ponderal

Scăderea ponderală voluntară la pacienții obezi poate reduce sau preveni mulți factori de risc pentru BCV asociați obezității. Scăderea TA survine înainte de atingerea greutății corporale dorite.

Managementul riscului total de BCV GREUTATEA CORPORALĂ

- Greutatea corporală crescută este asociată cu creșterea mortalității și morbidității totale și prin BCV, mediată în parte prin creșterea tensiunii arteriale și a colesterolemiei, reducerea HDL-colesterolului și creșterea probabilității de apariție a diabetului zaharat
- Scăderea ponderală este recomandată la persoanele obeze (IMC ≥ 30 kg/m²) și trebuie avută în vedere la persoanele supraponderale (IMC ≥ 25 și < 30 kg/m²)
- Se recomandă ca bărbații cu o circumferință a taliei de 94-102 cm și femeile cu o circumferință a taliei de 80-88 cm să nu crească suplimentar în greutate. Pentru o circumferință a taliei de peste 102 cm la bărbați și peste 88 cm la femei se recomandă scădere ponderală.
- Reducerea consumului caloric total și exercițiile fizice regulate sunt esențiale pentru controlul greutății. Probabil că îmbunătățirea metabolismului țesutului adipos central prin exerciții fizice survine chiar înainte de scăderea ponderală.

Activitatea fizică și greutatea corporală

Există suficiente dovezi provenite din studii clinice care susțin rolul activității fizice și a exercițiilor fizice de intensitate moderată în promovarea scăderii ponderale.⁶⁸ Cercetările recente au indicat faptul că exercițiul fizic poate avea efecte benefice înainte de instalarea unei bune condiții fizice^{69,70} și poate avea un impact asupra metabolismului țesutului adipos abdominal înainte de scăderea ponderală.^{69,70} Această informație poate fi utilă pentru a motiva persoanele cu risc înalt să înceapă exercițiile fizice.

Dieta și modificări comportamentale

Au fost propuse multe diete și modificări comportamentale diferite pentru tratamentul obezității. Controlul excesului ponderal este dependent de obținerea unui echilibru adecvat între aportul și consumul de energie. Diversele tipuri de diete diferă prin conținutul total de calorii, compoziția în macronutrienți (proteine, glucide și lipide), valoare energetică și indexul glicemic.⁷¹ Dieta hipolipidică este considerată abordarea standard pentru scăderea ponderală și are un

efect mai favorabil asupra LDL-colesterolului. Aportul total de lipide trebuie menținut între 25% și 35% din cantitatea totală de calorii. Este preferată reducerea consumului de grăsimi saturate, datorită efectelor asupra profilului lipoproteinelor. Aportul de acizi grași saturați și trans- trebuie să fie <7%.⁷²

Dieta hipoglucidică a devenit populară și, într-un timp scurt, reduce mult greutatea corporală și are, de asemenea, un efect favorabil asupra trigliceridelor și HDL-colesterolului plasmatic.⁷³ Totuși, siguranța pe termen lung a acestei diete este în curs de cercetare. Alcoolul este o sursă majoră de calorii, iar reducerea consumului de alcool poate reprezenta un factor important în controlul greutateii.

Modificarea atitudinii comportamentale care induce schimbarea stilului de viață pe termen lung, conducând la o scădere ponderală treptată, reprezintă baza tuturor tratamentelor obezității. Conform unei recente analize Cochrane, terapia comportamentală și cognitiv-comportamentală este utilă pentru scăderea ponderală, atunci când este adăugată dietei și programelor de exerciții fizice.⁷⁴ Schimbările comportamentale și-au demonstrat utilitatea și pentru menținerea scăderii ponderale.⁷⁵

Tratamentul medicamentos al excesului ponderal

În general, contribuția tratamentelor medicamentoase este modestă iar în trecut, unele produse au avut reacții adverse severe.

Orlistat inhibă lipazele intestinale, împiedicând hidroliza și absorbția lipidelor. Scăderea ponderală este, în general, modestă și pot apărea tulburări gastrointestinale. Acest produs trebuie utilizat în asociere cu o dietă completă și echilibrată.

Sibutramina crește senzația de sațietate după ingestia alimentară prin efectul metaboliților săi, care inhibă captarea noradrenalinei și a serotoninei. Atât contraindicațiile, cât și reacțiile adverse sunt apreciabile.

Rimonabant este un inhibitor al receptorilor endocanabinoizi, care pare capabil să inducă o scădere ponderală modestă dar susținută, în asociere cu o dietă caloric controlată. Poate îmbunătăți toleranța la glucoză, influențează în mod benefic metabolismul lipidic și se asociază cu o reducere modestă a TA. Posibilele reacții adverse asupra depresiei sunt în curs de monitorizare. Rămâne de văzut dacă efectele promițătoare ale acestui produs asupra greutateii și altor factori de risc se vor transforma în dovezi solide de reducere a evenimentelor cardiovasculare.

Activitatea fizică

Premize științifice

- Lipsa activității fizice regulate poate contribui la debutul precoce și progresia BCV.
- Aproape orice creștere a nivelului de activitate fizică va aduce beneficii asupra stării de sănătate.
- Evaluarea activității fizice este un element esențial al stratificării riscului.

Lipsa activității fizice este o problemă importantă de sănătate publică în Europa: copiii au devenit mai puțin activi fizic și numai în câteva țări desfășoară nivelul zilnic recomandat de activitate fizică. Mai mult de jumătate dintre adolescenți devin sedentari după terminarea școlii.

Adulții se confruntă cu o reducere semnificativă a solicitărilor fizice la locul de muncă și, în timpul liber, mai puțini oameni sunt activi fizic. Modul sedentar de viață este asociat cu o dublare a riscului de deces prematur și cu creșterea riscului de BCV.^{76,77} Evitarea modului sedentar de viață la vârsta adultă poate crește speranța totală de viață și speranța de viață fără BCV (cu 1,3-3,5 ani).⁷⁸

Exercițiul fizic are o gamă largă de efecte benefice asupra evoluției aterosclerozei, ducând la o reducere cu 20-25% a mortalității totale.⁷⁹ Totuși, în Europa, numai o mică parte a pacienților cu BCV participă la programe de exerciții fizice. Este inclus un număr și mai mic dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), deși aceștia pot avea beneficii considerabile printr-un program adaptat de exerciții.

Din populația vârstnică, aproximativ un sfert suferă de BCV. Schimbările fiziologice și mentale care apar odată cu înaintarea în vârstă pot contribui la sedentarism, dar activitatea fizică regulată poate încetini în mod eficient schimbările legate de vârstă, îmbunătățind funcționarea fizică și prelungind supraviețuirea fără boală.

Estimarea activității fizice

Sunt disponibile diferite metode pentru evaluarea activității fizice: metoda apei dublu marcate, calorimetria indirectă, observarea directă, monitoare de activitate (pedometre, accelerometre), monitoare ale frecvenței cardiace și chestionare sau jurnale de activitate. Pentru evaluarea condiției fizice și a capacității de efort se utilizează testele progresive de efort.⁸⁰

În practica clinică, evaluarea trebuie combinată cu estimarea riscului total de BCV, utilizând riscul SCORE. La persoanele cu risc scăzut, poate fi suficientă o scurtă interviu asupra nivelului de activitate fizică, dar la persoanele cu risc înalt, aceasta trebuie completată cu un test de efort. Evaluarea adulților cu BCV cunoscute trebuie combinată cu testele de efort pentru detectarea ischemiei miocardice, cu stratificarea riscului și furnizarea de recomandări asupra managementului clinic.

Managementul riscului total de BCV ACTIVITATEA FIZICĂ

- Subliniați faptul că aproape orice creștere a nivelului de activitate fizică are efecte pozitive asupra sănătății; eforturile mici au un efect aditiv; există oportunități de a efectua efort fizic chiar la locul de muncă, de exemplu urcarea scărilor în loc de a folosi liftul
- Încercați să găsiți activități în timpul liber care să fie plăcute și să aibă un efect pozitiv
- Exercițiul fizic de intensitate moderată timp de 30 de minute în majoritatea zilelor săptămânii va reduce riscul și va crește condiția fizică
- Efectuarea exercițiilor fizice împreună cu familia tinde să crească motivația
- Beneficiile suplimentare includ o stare de bine, scădere ponderală și o părere mai bună despre propria persoană
- Continuarea încurajărilor și susținerea medicului pot fi utile pe termen lung

Aspecte practice: management

La tineri, promovarea unei bune condiții fizice este responsabilitatea comună a părinților, personalului didactic, personalului medical, politicienilor și întregii societăți: fiecare copil din Europa ar trebui să aibă acces în fiecare zi la programe de activitate fizică. Sunt necesare mai multe studii pentru găsirea instrumentelor de evaluare a condiției și activității fizice, precum și crearea de programe pentru creșterea și menținerea activității fizice.

Alegerea modului de viață, care include menținerea condiției fizice, este responsabilitatea fiecărei persoane. Aceasta poate fi susținută de familie și prieteni, mediul de la locul de muncă, accesul la activități atractive și accesibile în timpul liber și de campanii de promovare a sănătății. Se recomandă exercițiile fizice regulate utilizând resursele de la locul de muncă. Obiectivul final este cel puțin o jumătate de oră de activitate fizică în majoritatea zilelor săptămânii, deoarece aproape orice creștere a nivelului de activitate fizică aduce beneficii considerabile asupra stării de sănătate.

Intensitatea efortului poate fi definită în funcție de frecvența cardiacă țintă sau de efortul perceput. Este preferată o frecvență cardiacă în timpul efortului maxim de 60-75% din media frecvențelor cardiace maxime. Poate fi utilizată scala Borg a efortului perceput, utilizând nivelul de „efort moderat”. Acest nivel poate fi atins cu ușurință printr-o mare varietate de activități, cum sunt mersul rapid sau jogging-ul, ciclismul, înotul, grădinaritul, dansul aerobic, tenisul, golful și chiar schiatul.⁸¹

Recomandările pentru pacienții cu BCV cunoscute trebuie să fie bazate pe o evaluare clinică extensivă, inclusiv prin test de efort. Majoritatea va beneficia de un program de recuperare cardiacă: pe lângă exerciții fizice supravegheate în grupuri de pacienți, acesta include recomandări asupra stilului de viață, precum și măsuri care urmăresc reducerea riscului. Dacă pacienții preferă să efectueze programul la domiciliu, sunt necesare recomandări clare, susținere și controale regulate la medic. La pacienții cu insuficiență cardiacă

ușoară sau moderată, pot fi utile atât antrenamentul dinamic de intensitate moderată, cât și antrenamentul de rezistență.

În consilierea persoanelor vârstnice se recomandă menținerea activității fizice zilnice la un nivel moderat până la submaximal. Trebuie aplicate principiile schimbărilor comportamentale, care includ susținere socială, auto-eficacitate și susținere pozitivă, iar programele trebuie să înceapă cu o intensitate redusă și să crească progresiv până la nivele moderate de activitate. Elementele esențiale ale programelor de activitate fizică pentru vârstnici sunt o combinație de rezistență, forță, echilibru și mobilitate.

Chiar pacienții vârstnici cu BCV pot beneficia de programele de recuperare: exercițiile fizice sunt sigure, cresc forța musculară, condiția fizică, rezistența și funcția fizică și nu există diferențe între sexe în ceea ce privește rezultatele.

Astfel, evaluarea, consilierea și susținerea pentru menținerea activității fizice sunt obiectivele esențiale ale medicilor și a personalului medical implicat în prevenția bolilor cardiovasculare.

Frecvența cardiacă

Premize științifice

S-a demonstrat că frecvența cardiacă crescută se asociază cu un risc crescut de mortalitate de orice cauză, mortalitate prin BCV și de apariție a BCV în populația generală, la hipertensivi, diabetici și la persoanele cu boală coronariană preexistentă.^{82,83} Această corelație a fost observată și pe modelele animale. Levine a demonstrat o relație semilogaritmică inversă între frecvența cardiacă și speranța de viață la speciile de mamifere.⁸⁴ La maimuțele hrănite cu colesterol a fost demonstrată o reducere a dezvoltării aterosclerozei după reducerea farmacologică sau chirurgicală a frecvenței cardiace.⁸⁵

Majoritatea studiilor epidemiologice au demonstrat că această relație este puternică, graduală și independentă de alți factori care includ TA și activitatea

fizică. În timp ce aproape toate studiile au demonstrat un efect semnificativ la bărbați, la femei și la vârstnici relația dintre mortalitatea prin BCV și frecvența cardiacă crescută a fost ne semnificativă în unele studii, după ajustarea multivariată. La bărbați, riscul de moarte subită se asociază în mod particular cu o frecvență cardiacă de repaus crescută.⁸⁶

O frecvență cardiacă redusă își poate exercita efectele asupra BCV prin efecte antiaritmice sau antiischemice. Alte mecanisme posibile sunt efectul direct al frecvenței cardiace crescute asupra hemostazei, determinând progresia aterosclerozei.

Niciun trial nu a evaluat efectul reducerii frecvenței cardiace asupra prognosticului persoanelor asimptomatice. Meta-analizele care au evaluat tratamentul cu beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu la pacienți post-IM și în ICC au demonstrat efectele benefice ale acestora la acești pacienți.^{87,88} Studiile au indicat faptul că beneficiile obținute sunt legate de nivelul de reducere a frecvenței cardiace; totuși, nu se știe cu certitudine dacă acesta este singurul mecanism al efectului benefic al beta-blocantelor.

Aspecte practice: management

În populația generală, se poate recomanda evitarea creșterii frecvenței cardiace prin măsuri care privesc modul de viață. Acestea includ exercițiile fizice regulate, evitarea stresului psihic și a utilizării excesive a stimulamentelor, cum este cofeina. Scăderea farmacologică a frecvenței cardiace nu se poate recomanda la populația asimptomatică.

Atât beta-blocantele, cât și blocantele selective ale canalelor de calciu If sunt eficiente în tratamentul anginei.⁹⁰ Beta-blocantele sunt recomandate la pacienții post-IM și la pacienții cu ICC, în doze titrate cu atenție.

Tensiunea arterială

Premize științifice

Hipertensiunea arterială reprezintă, pentru ambele sexe, un factor de risc pentru BCV, insuficiența cardiacă, BCV, boala vasculară periferică și insuficiența renală.⁹¹⁻⁹⁴ Valorile TA se corelează invers proporțional cu funcția cognitivă, iar hipertensiunea este asociată cu o incidență crescută a demenței.⁹⁵ Mortalitatea prin BC și AVC crește progresiv și liniar începând de la valori ale tensiunii arteriale sistolice de 115 mmHg și diastolice de 75 mmHg.⁹⁶

În plus, date longitudinale obținute din Studiul Framingham indică faptul că valorile TA aflate în intervalele 130-139/85-89 mmHg se asociază cu o creștere de mai mult de 2 ori a riscului relativ de BCV, comparativ cu valorile TA sub 120/80 mmHg.⁹⁷

A fost păstrată clasificarea hipertensiunii arteriale utilizată în Ghidul ESH/ESC din 2003 și 2007 (Tabelul 4). Hipertensiunea arterială sistolică izolată trebuie gradată în același fel ca valorile TA sistolice indicate pentru hipertensiunea sistolo-diastolică. Totuși, asocierea cu o TA diastolică redusă (adică 60-70 mmHg), indicând o presiune a pulsului mare, trebuie considerată ca un factor de risc înalt.

Tabelul 4. Definierea și clasificarea gradelor hipertensiunii arteriale

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

Hipertensiunea sistolică izolată trebuie gradată (1,2,3) în funcție de valorile tensiunii arteriale sistolice în limitele indicate, cu condiția ca valorile TA diastolice să fie <90 mmHg. Gradele 1, 2 și 3 corespund clasificării în hipertensiune ușoară, moderată și respectiv severă. Acești termeni au fost omiși aici pentru a evita confuzia cu cuantificarea riscului cardiovascular total.

Stratificarea riscului și afectarea organelor țintă

Decizia de începere a tratamentului farmacologic nu depinde numai de valoarea TA, ci și de riscul cardiovascular total, a cărui evaluare impune o anamneză atentă, examinare clinică și analize de laborator, pentru identificarea (i) prezenței BCV clinic instalate;

(ii) coexistenței altor factori de risc cardiovascular; și (iii) prezenței BCV subclinice sau a afectării organelor țintă – un stadiu intermediar în variabila continuă a riscului cardiovascular. Prezența bolii cardiovasculare sau a afectării renale clinic instalate crește semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare, pentru orice nivel al TA (Tabelul 5).

Tabelul 5. Factori care influențează prognosticul în hipertensiunea arterială

Factori de risc	Afectarea organelor țintă	Diabet zaharat	BCV sau afectare renală instalată
<ul style="list-style-type: none"> ● Nivelul TA sistolice și diastolice ● Nivelele de presiune a pulsului (la vârstnici) ● Vârsta (B >55 ani; F >65 ani) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipertrofie ventriculară stângă (HVS) evidențiată ECG (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm x ms) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Glicemie plasmatică a jeun $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Boală cerebrovasculară: AVC ischemic; hemoragie cerebrală; atacuri ischemice tranzitorii
<ul style="list-style-type: none"> ● Fumatul ● Dislipidemia <ul style="list-style-type: none"> - CT >5,0 mmol/l (190 mg/dl) sau: - LDL-C >3,0 mmol/l (115 mg/dl) sau: - HDL-C: B <1,0 mmol/l (40 mg/dl), F <1,2 mmol/l (46 mg/dl) sau: - TG >1,7 mmol/l (150 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> ● HVS evidențiată ecocardiografică^a (IMVS B ≥ 125 g/m², F ≥ 110 g/m²) ● Îngroșarea peretelui carotidian (IMT $\geq 0,9$ mm) sau placă aterosclerotică ● Velocitatea undei pulsului carotidă – femurală >12 m/s ● Index gleznă/braț al TA <0,9 	<ul style="list-style-type: none"> ● Glicemie plasmatică după încărcare cu glucoză >11 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Boală cardiacă: infarct miocardic; angină pectorală; revascularizare coronariană; insuficiență cardiacă
<ul style="list-style-type: none"> ● Nivelul glicemiei <i>à jeun</i> 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Creșterea ușoară a creatininei plasmatice: 		<ul style="list-style-type: none"> ● Boală renală: nefropatie diabetică; afectare renală (creatinină serică B >133, F >124 $\mu\text{mol/l}$), proteinurie (>300 mg/24 ore)
<ul style="list-style-type: none"> ● Alterarea toleranței la glucoză 	<ul style="list-style-type: none"> B: 115-133 $\mu\text{mol/l}$ (1,3-1,5 mg/dl) F: 107-124 $\mu\text{mol/l}$ (1,2-1,4 mg/dl) 		<ul style="list-style-type: none"> ● Boală arterială periferică
<ul style="list-style-type: none"> ● Obezitate abdominală [circumferința taliei >102 cm (B), >88 cm (F)] 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reducerea ratei estimate de filtrare glomerulară^b (<60 ml min/1,73 m²) sau a clearance-ului de creatinină^c (<60 ml/min) 		<ul style="list-style-type: none"> ● Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudate, edem papilar
<ul style="list-style-type: none"> ● Istoricul familial de boală CV prematură (B la vârste <55 ani; F la vârste <65 ani) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Microalbuminurie 30-300 mg/24 ore sau raport albumină/creatinină: ≥ 22 (B); sau ≥ 31 (F) mg/g creatinină 		

Asocierea a trei din cinci factori care includ: obezitatea abdominală, glicemia à jeun, TA $\geq 140/85$ mmHg, HDL-colesterol scăzut (B < 40 mg/dl sau 1,03 mmol/l, F < 50 mg/dl sau 1,29 mmol/l) și trigliceride crescute (≥ 150 mg/dl sau 1,7 mmol/l) indică prezența sindromului metabolic.

B = bărbați; F = femei; BCV = boală cardiovasculară; IMT = grosime intimă-medie (intima-media thickness).

aRisc maxim pentru HVS (hipertrofia ventriculară stângă) concentrică: creșterea IMVS (indexul de masă a ventriculului stâng), cu un raport grosime perete /rază $\geq 0,42$

bFormula MDRD

cFormula Cockcroft-Gault

Coexistența altor factori de risc cardiovascular (fumat, colesterol plasmatic creșcut, istoric familial de BCV prematură) crește mult riscul asociat unei creșteri ușoare a TA (vezi diagramele de risc SCORE).⁴²

Aspecte practice: managementul hipertensiunii

Cine trebuie tratat?

Termenul de „tratament” trebuie interpretat în sensul tuturor măsurilor de management. Acestea includ consiliere detaliată asupra stilului de viață pentru toate persoanele cu TA crescută, cu utilizarea judicioasă a medicației la unele dintre acestea. Decizia

de începere a tratamentului medicamentos antihipertensiv depinde de prezența sau absența BCV instalate, a diabetului, afectării renale, afectării organelor țintă și, de importanță critică pentru toate celelalte persoane, de estimarea SCORE a riscului total de BCV (Tabelul 6). Persoanele la care determinări repetate ale TA indică hipertensiune arterială de grad 2 sau 3 (adică valori ale TA sistolice ≥ 160 mmHg sau ale TA diastolice ≥ 100 mmHg) sunt, în general, considerate candidate pentru tratamentul antihipertensiv, deoarece un număr mare de trialuri controlate placebo au demonstrat clar faptul că, la pacienții cu aceste valori tensionale, scăderea TA reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.⁹⁸⁻¹⁰¹ Totuși, beneficiul poate fi modest la persoanele cu risc total scăzut de

BCV. Lipsesc în particular date provenite din trialuri controlate care să furnizeze recomandări în ceea ce privește tratamentul medicamentos la, de exemplu, femeile mai tinere fără alți factori de risc. Beneficiile probabile ale tratamentului medicamentos trebuie puse în balanță cu reacțiile adverse, costurile, utilizarea resurselor medicale și transformarea persoanelor sănătoase în „pacienți”.

La toți hipertensivii de grad 1-3 trebuie efectuată evaluarea tuturor factorilor de risc și, după diagnosticul hipertensiunii arteriale, trebuie furnizate recomandări adecvate referitoare la stilul de viață, în timp ce promptitudinea inițierii terapiei farmacologice depinde de nivelul riscului cardiovascular total. Tratamentul medicamentos trebuie inițiat prompt în hipertensiunea arterială de grad 3, ca și la hipertensivii de grad 1 sau 2 cu risc cardiovascular total înalt sau foarte înalt (adică la pacienții hipertensivi cu BCV instalată sau cu afectare renală, afectare de organe țintă, diabet zaharat sau risc SCORE $\geq 5\%$). La hipertensivii de grad 1 sau 2 cu risc cardiovascular total moderat, tratamentul medicamentos poate fi temporizat o perioadă, pentru a permite evaluarea efectelor asupra riscului total ale consilierii referitoare la stilul de viață. Totuși, chiar și la acești pacienți, imposibilitatea controlului TA după o perioadă rezonabilă de măsuri non-farmacologice trebuie să con-

ducă la instituirea tratamentului medicamentos, asociat măsurilor care privesc stilul de viață.

Când TA inițială este în intervalul valorilor normal înalte (130-139/85-89 mmHg), decizia de tratament farmacologic depinde puternic de riscul cardiovascular total. În cazul diabetului sau a antecedentelor de boli cerebrovasculare sau coronariene, dovezile 102-110 justifică recomandarea de inițiere a tratamentului medicamentos antihipertensiv (în asociere cu modificări intense ale stilului de viață), chiar la pacienții cu TA în limita valorilor normal înalte, cu BCV sau diabet asociat.

Cum trebuie tratat?

Intervențiile asupra stilului de viață includ: scădere ponderală la persoanele supraponderale sau obeze; reducerea aportului de clorură de sodiu la $<3,8$ g/zi (aport de sodiu $<1,5$ g/zi, sau 65 mmol/zi);¹¹¹ reducerea consumului de alcool la maxim 10-30 g etanol pe zi la bărbați (1-3 măsuri standard de băuturi tari, 1-3 pahare de vin sau 1-3 sticle de bere) și la maxim 10-20 g etanol pe zi la femei (1-2 astfel de băuturi/zi); și activități fizice regulate la persoanele sedentare. În general, hipertensivii trebuie sfătuiți să consume mai multe fructe și legume (4-5 porții pe zi, adică 300 g)¹¹² și să reducă consumul de grăsimi saturate și colesterol.

Tabelul 6. Managementul riscului total de BCV – tensiunea arterială

În TOATE cazurile, evaluați și tratați toți factorii de risc. Persoanele cu BCV instalată, diabet sau afectare renală au un risc foarte crescut și este de dorit, dacă este posibil, ca TA să fie menținută $<130/80$ mmHg. Pentru toate celelalte persoane, verificați riscul SCORE. Persoanele cu afectare a organelor țintă sunt tratate ca persoane cu „risc crescut”

Riscul SCORE de BCV	TA normală $<130/85$	Normal înaltă 130-139/85-89	Grad 1 140-159/90-99	Grad 2 160-179/100-109	Grad 3 $\geq 180/110$
Scăzut $<1\%$	Recomandări asupra modului de viață	Recomandări asupra modului de viață	Recomandări asupra modului de viață	Tratament medicamentos, dacă este persistentă	Tratament medicamentos
Moderat 1-4%	Recomandări asupra modului de viață	Recomandări asupra modului de viață	+ aveți în vedere tratament medicamentos	Tratament medicamentos, dacă este persistentă	Tratament medicamentos
Crescut 5-9%	Recomandări asupra modului de viață	+ aveți în vedere tratament medicamentos	Tratament medicamentos	Tratament medicamentos	Tratament medicamentos
Foarte crescut $\geq 10\%$	Recomandări asupra modului de viață	+ aveți în vedere tratament medicamentos	Tratament medicamentos	Tratament medicamentos	Tratament medicamentos

Medicația antihipertensivă

Numărul mare de trialuri randomizate cu tratamente antihipertensive, atât cele care compară trata-

mentul activ cu placebo, cât și cele care compară regimuri de tratament bazate pe compuși diferiți, confirmă că: (i) principalele beneficii ale tratamentului antihipertensiv se datorează scăderii TA per se și sunt, în general, independente de medicamentele utilizate; și (ii) diureticele tiazidice (clortalidona și indapamida), beta-blocantele, antagoniștii canalelor de calciu, inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină pot scădea în mod adecvat TA și reduc semnificativ morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Așadar, toate aceste medicamente sunt adecvate pentru tratamentul antihipertensiv inițial și de întreținere, în monoterapie sau în combinații.

Două mari trialuri recente¹¹³⁻¹¹⁵ și o meta-analiză¹¹⁶ au concluzionat că beta-blocantele pot avea o capacitate mai redusă de protecție împotriva AVC, deși sunt la fel de eficiente în reducerea evenimentelor coronariene și a mortalității. În plus, beta-blocantele și-au demonstrat efectul benefic la pacienții cu angină pectorală, insuficiență cardiacă și IM recent.^{87,117,118} Așadar, beta-blocantele trebuie considerate în continuare o opțiune valabilă în strategiile de tratament antihipertensiv inițial și de întreținere. Totuși, acestea pot induce creștere ponderală,¹¹⁹ au efecte adverse asupra metabolismului lipidic,¹¹⁵ și cresc (comparativ cu alte medicamente) incidența diabetului nou diagnosticat.¹²⁰ Chiar dacă aceste efecte sunt modeste, pot impune precauții la pacienții hipertensivi cu factori de risc metabolici multipli, inclusiv cu sindrom metabolic și componentele majore ale acestuia.^{121,122} Acest fapt este aplicabil și pentru diureticele tiazidice, care au efecte dislipidemice și diabetogene, în special atunci când sunt utilizate în doze mari.¹²⁰ Diureticele tiazidice au fost frecvent administrate în asociere cu beta-blocantele în trialurile care au indicat un exces relativ al cazurilor de diabet nou diagnosticat, făcând dificilă diferențierea între contribuțiile celor doi agenți. Aceste efecte metabolice pot fi mai reduse pentru beta-blocantele cu efect vasodilatator.^{123,124}

Trialurile care evaluează end-point-uri intermediare sugerează existența altor diferențe între diverși agenți sau compuși antihipertensivi: s-a raportat că inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină au o eficacitate particulară în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi,¹²⁵ inclusiv a componentei fibrotice,^{126,127} a microalbuminuriei și proteinuriei,^{106,128-130} în menținerea funcției renale și întârzierea instalării insuficienței renale terminale.¹³⁰⁻¹³³ Antagoniștii canalelor de calciu, pe lângă eficacitatea asupra hipertrofiei ventriculare stângi, par să aibă un beneficiu particular în încetinirea progresiei hipertrofiei carotidiene și a aterosclerozei.¹³⁴⁻¹³⁶ Evidențele în favoarea beneficiilor altor clase de antihipertensive sunt mult mai limitate.

Pentru controlul TA este frecvent necesar un tratament combinat.¹³⁷ Sunt preferați agenții cu durată lungă de acțiune și cu capacitate documentată de scădere eficientă a TA timp de 24 de ore, în administrare unică. Simplificarea tratamentului crește com-

plianța la tratament,¹³⁸ iar controlul eficient al TA timp de 24 ore în plus față de controlul TA în momentul examinării la cabinet, are importanță prognostică.¹³⁹ Medicamentele cu durată lungă de acțiune reduc, de asemenea, variabilitatea TA, conferind protecție împotriva progresiei afectării organelor țintă și a riscului de evenimente cardiovasculare.¹⁴⁰⁻¹⁴²

Tensiunea arterială țintă

Obiectivul principal al tratamentului pacientului hipertensiv este obținerea reducerii maxime a riscului total de morbiditate și mortalitate cardiovasculară pe termen lung. Aceasta impune tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili identificați, care includ fumatul, dislipidemia sau diabetul zaharat, precum și managementul corespunzător al afecțiunilor clinice asociate și tratamentul hipertensiunii arteriale per se.

Dacă este posibil, TA trebuie redusă la valori de sub 140/90 mmHg la toți pacienții hipertensivi care au indicație de tratament medicamentos și chiar mai mici, dacă reacțiile adverse permit acest lucru. La pacienții diabetici, tratamentul antihipertensiv trebuie să fie mai intensiv, fiind propusă o țintă terapeutică de <130/80 mmHg. Dacă este posibil, aceeași valoare țintă este recomandată la subiecții cu boli cardiovasculare instalate.

Durata tratamentului

În general, tratamentul antihipertensiv trebuie continuat indefinit. În practica clinică generală, hipertensiunea arterială nu este bine tratată și numai o minoritate dintre pacienți ating o TA <140/90 mmHg.¹⁴ Creșterea complianței la tratamentul antihipertensiv și obținerea pe scară largă a controlului TA în populație reprezintă provocări majore pentru practica clinică în viitor.

Lipidele plasmatic

Premize științifice

Relația între nivelul crescut al colesterolului plasmatic și boala vasculară aterosclerotică îndeplinește toate criteriile de cauzalitate. Dovezile în favoarea faptului că scăderea colesterolului plasmatic reduce riscul sunt inechivoce. Cu cât riscul este mai mare, cu atât și beneficiile sunt mai mari. O reducere cu 10% a colesterolului plasmatic total este urmată de o reducere cu 25% a incidenței bolii coronariene după 5 ani, iar o reducere a LDL-colesterolului de 1 mmol/l (~40 mg/dl) se însoțește de reducerea cu 20% a evenimentelor coronariene.¹⁴⁴ Chiar dacă relația între nivelul scăzut al HDL-colesterolului și risc este puternică, datele obținute din trialuri nu permit definirea unei valori țintă a HDL-colesterolului. Valorile crescute ale trigliceridelor plasmatiche semnaleză necesitatea căutării celorlalți factori care se pot asocia cu așa-numitul sindrom metabolic.

Aspecte practice: management

Ca și în cazul hipertensiunii arteriale, primul principiu al managementului este evaluarea și controlul tuturor componentelor riscului total de BCV, prin consiliere corespunzătoare referitoare la fumat, exerciții fizice, dietă și controlul TA.

În general, colesterolul total plasmatic trebuie să fie sub 5 mmol/l (190 mg/dl), iar LDL-colesterolul sub 3 mmol/l (115 mg/dl). La persoanele cu risc foarte crescut, în special la cei cu BCV aterosclerotică clinic instalată și la pacienții diabetici, valorile țintă ale tratamentului trebuie să fie mai mici: colesterol total <4,5 mmol/l (~175 mg/dl), opțional <4 mmol/l (~155 mg/dl) dacă este posibil și LDL-colesterol <2,5 mmol/l (~100 mg/dl), opțional <2 mmol/l (~80 mg/dl) dacă este posibil. Dacă atingerea acestor valori țintă nu este posibilă, riscul total poate fi totuși redus prin eforturi mai susținute de control al celorlalți factori de risc.

Statinele trebuie administrate tuturor persoanelor cu boli cardiovasculare?

Reducerea riscului relativ pare să fie constantă pentru toate nivelele lipidelor, dar reducerea riscului absolut este mică la persoanele cu nivele scăzute ale lipidelor, existând puține dovezi ale unei reduceri a mortalității totale. Utilizarea universală a statinelor poate fi nerealistă pentru unele economii.

Pentru HDL-colesterol și trigliceride nu sunt definite obiective specifice ale tratamentului, dar valorile ale HDL-colesterolului <1,0 mmol/l (~40 mg/dl) la bărbați și <1,2 mmol/l (~45 mg/dl) la femei și valori a jeun ale trigliceridelor >1,7 mmol/l (~150 mg/dl) servesc ca markeri pentru un risc cardiovascular crescut. Valorile HDL-colesterolului și trigliceridelor trebuie utilizate, de asemenea, și pentru ghidarea alegerii tratamentului medicamentos.

Persoanele asimptomatice cu risc multifactorial crescut de dezvoltare a BCV, ale căror valori fără tratament ale colesterolului total și LDL-colesterolului sunt deja aproape de 5 și respectiv 3 mmol/l, par să beneficieze de reducerea suplimentară a colesterolului total la <4,5 mmol/l (175 mg/dl) sau, dacă este posibil, chiar la valori mai mici, și de reducerea suplimentară a LDL-colesterolului la <2,5 mmol/l (100 mg/dl) și, dacă este posibil, chiar la valori mai mici, prin utilizarea medicamentelor hipolipemiente.

Tabelul 7 rezumă managementul lipidelor plasmatice în practica clinică. Primul pas constă în evaluarea riscului total cardiovascular și în identificarea acelor componente ale riscului care trebuie modificate. Dacă riscul de deces de cauză cardiovasculară la 10 ani este

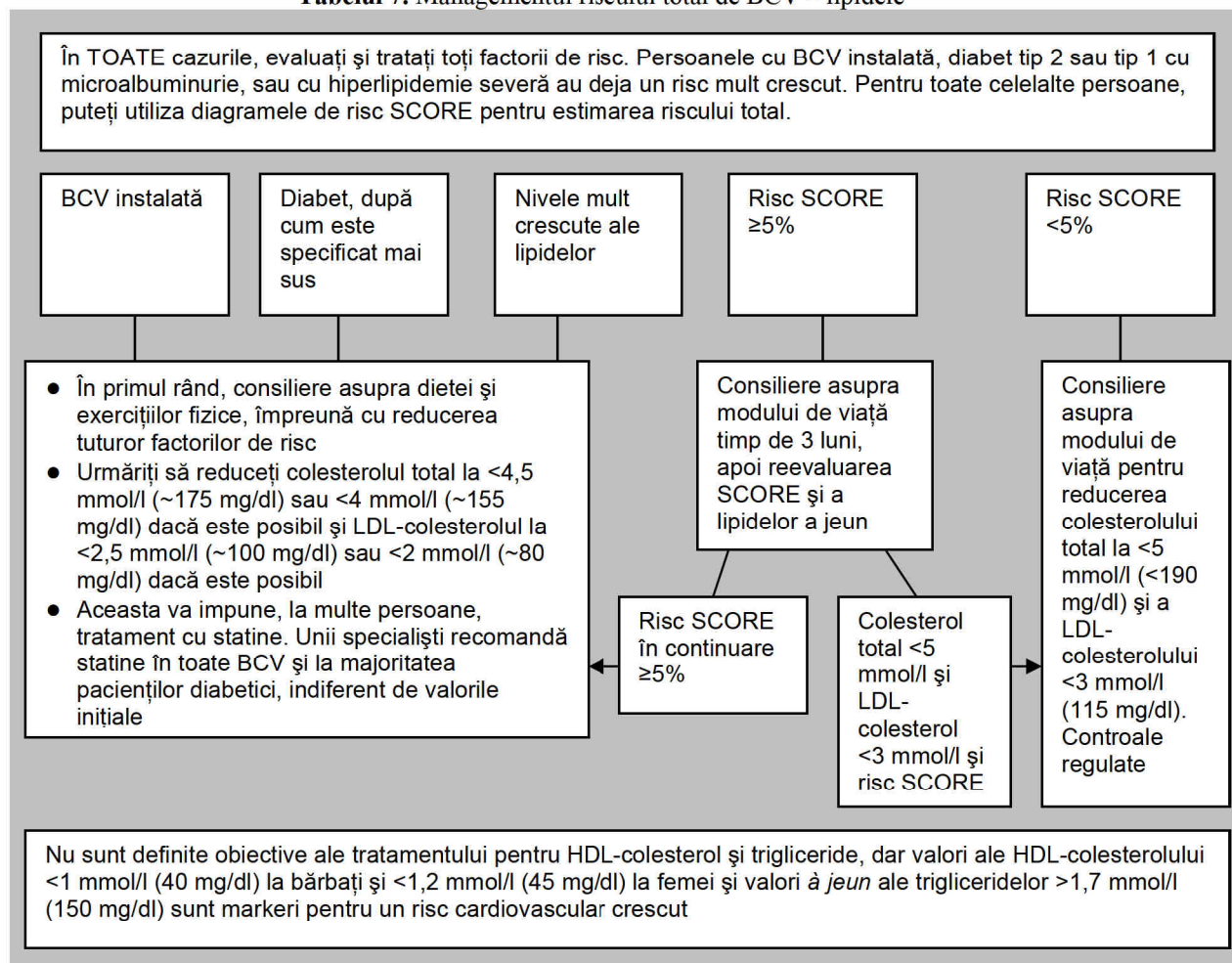
<5% și nu va depăși 5% dacă combinația individuală a factorilor de risc este proiectată la vârsta de 60 ani, trebuie oferită consiliere specializată asupra dietei, activității fizice regulate și opririi fumatului, pentru menținerea riscului cardiovascular redus. Evaluarea riscului trebuie repetată la intervale de 5 ani.

Trebuie notat faptul că evaluarea riscului total nu se referă la pacienții cu hipercolesterolemie familială, deoarece valorile colesterolului total >8 mmol/l (320 mg/dl) și LDL-colesterolului >6 mmol/l (240 mg/dl) plasează prin definiție pacientul în grupul cu risc total crescut de BCV, mai ales că nivelul înalt al colesterolului a fost prezent din copilărie. Acest risc crescut justifică terapia hipolipemiantă chiar la persoanele tinere, asimptomatice.

Dacă riscul de deces de cauză cardiovasculară la 10 ani este $\geq 5\%$ sau va fi $\geq 5\%$ dacă combinația individuală a factorilor de risc este proiectată la vârsta de 60 ani, trebuie efectuată o analiză completă a lipoproteinelor plasmatice (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol și trigliceride) și este necesară o consiliere intensivă asupra stilului de viață, în special în ceea ce privește dieta și activitatea fizică. Dacă valorile colesterolului total și HDL-colesterolului scad sub 5 mmol/l (~190 mg/dl) și, respectiv, 3 mmol/l (~115 mg/dl), iar estimarea riscului total de BCV devine <5%, aceste persoane trebuie urmărite anual, pentru a fi siguri că riscul total cardiovascular rămâne redus fără tratament medicamentos. Din contră, dacă riscul total de BCV rămâne $\geq 5\%$, trebuie avută în vedere inițierea terapiei hipolipemiente, pentru a scădea și mai mult valorile colesterolului total și a LDL-colesterolului. Obiectivele terapeutice la aceste persoane cu risc persistent crescut sunt scăderea colesterolului total la <4,5 mmol/l (~175 mg/dl), opțional <4 mmol/l (~155 mg/dl) dacă este posibil și a LDL-colesterolului la <2,5 mmol/l (~100 mg/dl), opțional <2 mmol/l (~80 mg/dl) dacă este posibil. După cum a fost menționat anterior, aceste valori mai reduse nu sunt obiective terapeutice la pacienții cu valori mari fără tratament. Trebuie subliniat faptul că beneficiile terapiei hipolipemiente depind de nivelele inițiale ale riscului: cu cât riscul este mai mare, cu atât și beneficiile sunt mai mari.

Deoarece riscul de BCV la pacienții diabetici poate fi la fel de mare ca al pacienților nediabetici cu BCV anterioare, în special dacă asociază și alți factori de risc sau microalbuminurie, este necesară o prevenție mai precoce și mai intensivă, cu utilizarea de agenți hipolipemianți, chiar la pacienții cu diabet zaharat tip 2 cu risc moderat. 145,146

Tabelul 7. Managementul riscului total de BCV – lipidele



În ciuda primelor studii observaționale, care indicau faptul că nivelul colesterolului plasmatic nu se asociază cu ratele globale de AVC și că reducerea colesterolului nu scade riscul de AVC, multe dintre trialurile mari cu statine au raportat reduceri semnificative ale ratelor AVC la pacienții cu boală coronariană sau risc crescut pentru aceasta,¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ datorită unei reduceri a ratei AVC ischemic.¹⁵⁰ Așadar, pacienții cu boli cerebrovasculare, ca și pacienții cu boală arterială periferică, merită acordarea aceleiași atenții tratamentului lipidelor plasmatică ca și pacienții cu boală coronariană.

La toți pacienții cu sindrom coronarian acut, tratamentul cu statine trebuie inițiat din timpul spitalizării.¹⁵¹⁻¹⁵³ Acest tratament medicamentos precoce trebuie oricum asociat cu modificări eficiente ale stilului de viață după externarea din spital, în particular cu intervenții asupra dietei.

Beneficiile statinelor par să fie aplicabile ambelor sexe și majorității vârstelor,¹⁴⁵ deși nu au fost demonstrate beneficii pentru femeile tinere, asimptomatice.

Arsenalul actual al medicamentelor hipolipemiante include inhibitori ai hidroxil-3-metil-glutaril-CoA-reductazei (statine), fibrați, chelatori de acizi biliari (rășini schimbătoare de anioni), niacină (acid

nicotinic) și inhibitori selectivi ai absorbției colesterolului (de exemplu ezetimib). S-a demonstrat că statinele reduc nu numai hiperlipidemia, dar și evenimentele și mortalitatea de cauză cardiovasculară, ca și necesitatea efectuării intervențiilor de by-pass coronarian și a diverselor forme de angioplastie coronariană. Statinele în doze maxime par, de asemenea, să oprească progresia sau să inducă regresia aterosclerozei coronariene.^{105,154} Din acest motiv, trebuie utilizate ca agenți de primă intenție. Statinele sunt ușor de administrat și toate și-au demonstrat siguranța în trialuri mari.¹⁴⁴ Disfuncția hepatică este ocazională și reversibilă. Rabdomioliza este rară; durerile musculare severe impun oprirea imediată a tratamentului. Deoarece statinele sunt prescrise ca tratament pe termen lung și mulți pacienți vor primi în timpul tratamentului cu statine și alte tratamente farmacologice pentru afecțiuni concomitente, trebuie acordată o atenție deosebită posibilităților interacțiuni medicamentoase (ciclosporină, macrolide, antifungice azolice, antagoniști de calciu, inhibitori proteazici, sildenafil, warfarină, digoxin, acid nicotinic, fibrați, etc.).¹⁵⁵

Inhibitorii selectivi ai absorbției colesterolului pot fi utilizați în asociere cu statinele la pacienții care nu ating valorile țintă prin monoterapia cu statine. Chela-

torii de acizi biliari reduc de asemenea colesterolul total și LDL-colesterolul dar tind să crească trigliceridele. Fibratii și acidul nicotinic se utilizează în principal pentru scăderea trigliceridelor și creșterea HDL-colesterolului, în timp ce uleiurile de pește (acizii grași omega-3) sunt utilizați pentru scăderea trigliceridelor.

La unii pacienți, pentru atingerea valorilor țintă, este necesar tratamentul combinat cu diferiți agenți hipolipemianți. Asocierea statinelor cu fibratii a fost asociată cu un risc moderat crescut de miopatie și, ocazional, cu rabdomioliză. Din acest motiv, pacienții trebuie selecționați cu atenție și informați asupra simptomelor de alarmă. Totuși, aceste reacții adverse sunt foarte rare și nu trebuie să împiedice administrarea unui tratament combinat la pacienții care au într-adevăr nevoie.

La unii pacienți, valorile țintă nu pot fi atinse nici sub tratament hipolipemiant maximal, dar aceștia vor avea totuși un beneficiu prin reducerea colesterolului. O atenție mai mare acordată celorlalți factori de risc reprezintă o metodă adițională de reducere a riscului total.

Diabetul zaharat

Premize științifice

În ghidul recent asupra diabetului, prediabetului și bolilor cardiovasculare, elaborat de Grupul Comun de Lucru al ECS și Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (Association for the Study of Diabetes), au fost revizuite cu atenție numeroase publicații referitoare la diabet, la stadiile precursorale ale acestuia și la BCV. Pe lângă textul complet al acestui ghid, cititorilor li se recomandă documentul respectiv.⁵

Aspecte practice: management

S-a demonstrat că, la persoanele cu toleranță alterată la glucoză, progresia spre diabet poate fi prevenită sau temporizată prin intervenții asupra modului de viață. Chiar și intervențiile temporare par să aibă un impact cu durată de ani după perioada respectivă.

Atât pentru pacienții cu diabet zaharat tip 1, cât și la cei cu diabet tip 2, trialurile randomizate au demonstrat concordant că un bun control metabolic împiedică apariția complicațiilor microvasculare. În ceea ce privește complicațiile macrovasculare, lucrurile sunt mai puțin clare. În diabetul de tip 1, a fost demonstrat efectul pe termen lung al optimizării controlului metabolic asupra riscului de apariție a BCV, dar acesta ar putea fi mediat prin efectul asupra complicațiilor microvasculare. În diabetul de tip 2, dovezile obținute din studiile epidemiologice, combinate cu cele provenite din trialurile clinice indică un puternic efect al controlului glicemic asupra riscului de BCV. În consecință, este justificată dorința obținerii unui bun control glicemic în ambele tipuri de diabet. În diabetul tip 1, controlul glicemic necesită tratament adecvat cu insulină, concomitent cu o consiliere nutrițională specializată. În diabetul tip 2, consilierea nutrițională specializată, scăderea ponderală la persoanele supraponderale și creșterea nivelului de activitate fizică trebuie să reprezinte primele măsuri terapeutice, urmate de tratamentul farmacologic (hipoglicemizante orale și insulină la nevoie), în scopul obținerii unui bun control glicemic. Obiectivele recomandate ale tratamentului în diabetul de tip 2 sunt indicate în Tabelul 8. În ceea ce privește HbA_{1c} și valorile țintă ale glicemiei, la pacienții care primesc tratament cu insulină sau cu agenți care stimulează secreția de insulină (sulfonilureice, nateglinida și repaglinida), trebuie acordată o atenție specială evitării episoadelor hipoglicemice, conform datelor orientative furnizate de automonitorizarea glicemiei.

Tabelul 8. Obiectivele terapeutice la pacienții cu diabet zaharat tip 2

	Unitatea	Valoarea țintă
HbA _{1c} (corectate DCCT)	HbA _{1c} (%)	≤6,5 dacă este posibil
Glicemie plasmatică	<i>A jeun</i> / preprandial mmol/l (mg/dl)	<6,0 (110) dacă este posibil
	Postprandial mmol/l (mg/dl)	<7,5 (135) dacă este posibil
Tensiune arterială	mmHg	≤130/80
Colesterol total	mmol/l (mg/dl)	<4,5 (175)
	mmol/l (mg/dl)	<4,0 (155) dacă este posibil
LDL-colesterol	mmol/l (mg/dl)	<2,5 (100)
	mmol/l (mg/dl)	<2,0 (80) dacă este posibil

Valorile țintă ale tensiunii arteriale și lipidelor sunt, în general, mai "ambitioase" la pacienții diabetici decât la cei nediabetici.

Sindromul metabolic

Premize științifice

Sindromul metabolic descrie asocierea de factori de risc cardiovascular la persoanele cu obezitate sau cu rezistență la insulină. Identifică persoanele cu risc crescut de dezvoltare a BCV, în concordanță cu asocierea factorilor de risc, dar nu indică un risc de BCV mai mare decât efectul factorilor de risc implicați.

Sindromul metabolic

- Termenul de „sindrom metabolic” se referă la asocierea mai multor factori care tind să se asocieze cu obezitatea de tip central – hipertensiunea arterială, scăderea HDL-colesterolului, creșterea trigliceridelor și creșterea glicemiei – crescând riscul de diabet și BCV.
- Aceasta implică faptul că, în cazul identificării uneia dintre componente, este indicată o căutare sistematică a celorlalte, împreună cu un management activ al tuturor acestor factori de risc.
- Activitatea fizică și controlul greutateii pot reduce radical riscul de apariție a diabetului la persoanele cu sindrom metabolic.

Aspecte practice: management

Diagnosticul sindromului metabolic are o importanță deosebită la subiecții nediabetici, fiind un indicator al riscului crescut de apariție a diabetului zaharat de tip 2 și a BCV. Interesul referitor la sindromul metabolic nu trebuie, totuși, să înlocuiască utilizarea altor instrumente similare de evaluare a riscului, care au un rol principal în identificarea persoanelor cu risc crescut de BCV. Dintre diferitele definiții ale sindromului metabolic formulate de grupuri naționale și internaționale de experți, definiția originală a NCEP-ATP III și cea revizuită, recomandată de Asociația Americană a Inimii (American Heart Association, AHA) și NHLBI^{156,157} (vezi Tabelul 9), precum și definiția formulată de Grupul de Consens al Federației Internaționale de Diabet (*International Diabetes Federation, IDF*)¹⁵⁸ (vezi Tabelul 10) au fost elaborate pentru uz clinic, dar este important de realizat faptul că prevalențele obținute din aceste definiții sunt departe de a fi similare, iar persoanele etichetate ca având sindrom metabolic vor fi, în mare măsură, diferite. Prevalența sindromului metabolic este în mod clar mai mare cu formula revizuită AHA/NHLBI a

definiției NCEP-ATP III decât atunci când se utilizează definiția originală NCEP-ATP III sau cea a IDF. Acest fapt este datorat în principal valorilor mai mici care definesc toleranța alterată la glucoză în cele două definiții mai noi iar, în cazul definiției IDF, contribuie și accentul pus pe obezitatea centrală definită prin valori stricte. Definiția originală NCEP-ATP III este mai robustă în ceea ce privește predicția riscului de BCV, cu o valoare predictivă pozitivă mai mare decât a definiției NCEP-ATP III revizuite și a definiției IDF.

Modul de viață are o influență puternică asupra tuturor componentelor sindromului metabolic și, din acest motiv, accentul principal în managementul sindromului metabolic trebuie pus pe modificarea stilului de viață, supravegheată de specialist, în particular pe eforturile de a reduce greutatea corporală și de a crește nivelul de activitate fizică. Hipertensiunea arterială, dislipidemia și hiperglicemia (în limitele de definiție a diabetului) pot totuși necesita un tratament medicamentos suplimentar, conform recomandărilor din acest ghid.

Tabelul 9. Definiția originală și cea revizuită de NCEP-ATP III a sindromului metabolic

Cel puțin trei din următoarele cinci criterii:

- Obezitate centrală: circumferința taliei >102 cm la bărbați și >88 cm la femei
- Valori crescute ale trigliceridelor: $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl)
- Valori scăzute ale HDL-colesterolului: <1,03 mmol/l (<40 mg/dl) la bărbați și <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) la femei

- Valori crescute ale tensiunii arteriale: TA sistolică ≥ 130 mmHg și/sau TA diastolică ≥ 85 mmHg, sau în curs de tratament pentru hipertensiune arterială anterior diagnosticată
- Alterarea glicemiei a jeun: glicemie plasmatică a jeun $\geq 6,1$ mmol/l (110 mg/dl) [$\geq 5,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl)]^a sau diabet zaharat tip 2 anterior diagnosticat

aVersiunea revizuită recomandată de AHA/NHLBI utilizează valorile mai mici pentru definirea toleranței alterate la glucoză.

Tablelul 10. Definiția IDF a sindromului metabolic

- Obezitate centrală definită prin valori ale circumferinței taliei specifice etniei: ≥ 94 cm pentru bărbați europeni și ≥ 80 cm pentru femeile europene și oricare două din următoarele patru componente:
- Valori crescute ale trigliceridelor: $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) sau tratament specific pentru această anomalie lipidică
- Valori scăzute ale HDL-colesterolului: $< 1,03$ mmol/l (< 40 mg/dl) la bărbați și $< 1,29$ mmol/l (< 50 mg/dl) la femei sau tratament specific pentru această anomalie lipidică
- Valori crescute ale tensiunii arteriale: TA sistolică > 130 mmHg și/sau TA diastolică > 85 mmHg, sau în curs de tratament pentru hipertensiune arterială anterior diagnosticată
- Alterarea glicemiei *à jeun*: glicemie plasmatică *à jeun* $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) sau diabet zaharat tip 2 anterior diagnosticat

Factori psiho-sociali

Premize științifice

Există numeroase dovezi științifice în favoarea faptului că factorii psiho-sociali contribuie în mod independent la riscul de BCV, chiar după controlul statistic pentru efectele factorilor de risc standard.¹⁵⁹ Pe lângă creșterea riscului de apariție a unui prim eveniment și agravarea prognosticului BCV, acești factori pot acționa ca obstacole în calea complianței la tratament și a eforturilor de îmbunătățire a modului de viață, ca și a promovării sănătății și a stării de bine a pacienților și la nivel de populație.

Următorii factori psiho-sociali și-au demonstrat influența atât asupra riscului de apariție a BCV, cât și a agravării evoluției clinice și a prognosticului pacienților cu BCV:

- Statusul socio-economic scăzut
- Izolarea socială și lipsa susținerii sociale
- Stresul la locul de muncă și în cadrul familiei
- Emoțiile negative, inclusiv depresia și ostilitatea.

Este clar în prezent faptul că factorii psiho-sociali nu sunt izolați unul de altul, ci tind să se agrege la aceeași persoană și grupuri de persoane, de exemplu la cei cu statut socio-economic scăzut. Pe lângă comportamentele dăunătoare stării de sănătate, cum sunt fumatul și alimentația nesănătoasă, la persoanele cu factori de risc psiho-sociali, cum este depresia, este mai probabilă existența unor caracteristici fiziologice, cum sunt modificările vegetative, endocrine și inflamatorii, implicate în promovarea BCV.

Există, de asemenea, dovezi referitoare la metodele terapeutice și preventive care contracarează factorii de risc psiho-sociali și promovează comportamentul și modul sănătos de viață.^{44,45,160} Mai

multe măsuri psiho-sociale și-au demonstrat efectele benefice asupra factorilor de risc legați de stres și a celor fiziologici,^{44,46} iar unele studii au indicat și îmbunătățirea rezultatelor BCV, în special la bărbații de rasă albă și la pacienții care au atins obiectivele imediate ale intervențiilor terapeutice. La femeile cu BC, terapiile comportamentale specifice de grup pot fi utile pentru reducerea stresului și epuizării. La pacienții cu BC și depresie severă asociată, se pot administra inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, pentru tratarea depresiei și creșterea calității vieții. Rezultatele studiilor nerandomizate indică faptul că aceste substanțe pot, de asemenea, îmbunătăți prognosticul pacienților care suferă de depresie.

Aspecte practice: managementul factorilor de risc psiho-sociali în practica clinică

- Evaluați toți pacienții pentru a detecta prezența factorilor psiho-sociali de risc, de tipul depresiei și ostilității, statut socio-economic scăzut, izolării sociale și stresului cronic, prin anamneză sau chestionare specializate. Albus et al furnizează o selecție a metodelor de screening.¹⁶¹
- Întrebările esențiale pentru evaluarea factorilor psiho-sociali de risc includ următoarele. Trebuie notat faptul că aceste întrebări relativ brute trebuie formulate cu sensibilitate dacă se dorește stabilirea unei relații constructive cu pacientul:
 - Statut socio-economic redus. Nu ați beneficiat decât de educația obligatorie? Aveți o muncă fizică?
 - Izolare socială. Locuiți singur? Vă lipsește o persoană apropiată cu care

să discutați? Nu aveți nici o persoană care să vă ajute în cazul unei boli?

- Stres la locul de muncă și în familie. Aveți un control suficient asupra modului în care trebuie să vă îndepliniți sarcinile la locul de muncă? Recompensa este suficientă pentru eforturile depuse? Aveți probleme serioase cu partenerul dumneavoastră de viață?
- Depresie. Vă simțiți abătut, deprimat și fără speranță? V-ați pierdut interesul și plăcerea în viață?
- Ostilitate. Vă simțiți de multe ori furios din cauza unor lucruri mărunte? Dacă cineva vă supără, discutați de obicei despre acest lucru cu partenerul dumneavoastră? Vă enervați frecvent din cauza obiceiurilor altor oameni?
- Discutați cu pacientul despre relevanța acestor factori pentru calitatea vieții și rezultatele medicale.
- Utilizați principiile unei bune comunicări și consilierii comportamentale, în modul descris mai sus.
- Pacienții cu statut socio-economic redus necesită un efort sporit de prevenție.
- La pacienții cu risc înalt sau la cei cu BCV instalate și factori psiho-sociali de risc, recomandați intervenții multimodale comportamentale, integrând consilierea individuală sau de grup pentru factorii psiho-sociali de risc și pentru a face față stresului și bolii.
- În cazul unor tulburări emoționale semnificative, îndrumați pacientul la un specialist. Pacienții cu depresie clinică trebuie să primească tratament cu psihoterapie sau medicație antidepresivă, de preferat cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, în conformitate cu ghidurile existente. Cei care nu acceptă tratamentul trebuie urmăriți cu atenție iar, dacă depresia persistă mai mult de 4-6 săptămâni, trebuie reluată discuția referitoare la tratament.

Markeri inflamatori și factori hemostatici

Premize științifice

Factorii de risc pot fi clasificați în mai multe categorii ierarhice, după cum urmează: clasici, atestați, în curs de stabilire, presupuși și, de asemenea, în markeri ai riscului. Cel mai înalt nivel din această clasificare atins până acum în acest ghid este de „în curs de stabilire”, dar mulți sunt în curs de evaluare

activă în studii clinice și epidemiologice. Acești factori sunt asociați multor sisteme biologice diferite, cum sunt cele care controlează trombocitele, coagularea, fibrinoliza, funcția endotelială și răspunsul inflamator. Aceștia interacționează în diferite modalități care rămân incomplet cunoscute, dar pentru care interesul și descoperirile științifice sunt considerabile. Pe lângă potențiala lor utilitate în predicția pe termen lung a BCV, a fost demonstrată o asociere strânsă între markerii inflamatori, obezitate și diabet, ceea ce aduce noi argumente în favoarea investigării științifice a acestora.

Există dovezi solide provenite din studiile patologice^{162,163} și epidemiologice¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ în favoarea faptului că markerii circulanți ai activării inflamației și hemostazei sunt strâns asociați cu apariția IM fatal și non-fatal. O mare serie de cazuri, obținută dintr-o bază de date națională din medicina primară, a indicat faptul că primul IM și AVC sunt ambele mai frecvente după infecții respiratorii sau urinare recente, riscul fiind maxim în primele 3 zile după diagnostic (risc relativ de 5,0 și respectiv 3,2) și scăzând în următoarele săptămâni.¹⁶⁸ Un raport european recent, parte a studiului MONICA desfășurat de către OMS, a indicat faptul că nivelele populaționale ale unor diverși factori hemostatici diferă între centrele și țările participante, existând o asociere semnificativă cu incidența BCV în centrele respective.

Studii epidemiologice prospective au corelat, de asemenea, markerii inflamatori cu apariția diabetului zaharat tip 2, iar interleukina-6 (IL-6) – o citokină proinflamatorie – cu insuficiența cardiacă cronică. Unele studii au demonstrat faptul că predicția riscului de BC, precum și a riscului de BC și AVC, poate fi îmbunătățită prin adăugarea acestor noi factori de risc la modelele de evaluare a riscului care includ toți factorii de risc atestați. Un raport recent din SUA a propus utilizarea CRP ca „opțiune” în ghidurile actuale,¹⁶⁹ dar această propunere a fost pusă sub semnul întrebării atât în SUA, cât și în Europa.^{170,171}

Din acest motiv, este posibil ca încorporarea CRP și a altor factori de risc în curs de stabilire în practica de rutină pentru predicția riscului cardiovascular să fie prematură, fiind propuse criterii pentru o evaluare riguroasă a unor astfel de factori. Aceste criterii includ: aplicabilitatea pentru toate evenimentele cardiovasculare relevante; capacitate predictivă în urmărirea pe termen scurt, intermediar și lung; măsurători standardizate; examinarea variabilității; gradul de corelație cu factorii de risc atestați; și îmbunătățirea predicției globale, printre alte criterii. A fost efectuat un număr de metaanalize ale studiilor epidemiologice observaționale, de exemplu pentru CRP¹⁷² și fibrinogen¹⁷³. Astfel de metaanalize vor furniza dovezi asupra posibilei utilități în practica clinică viitoare a factorilor de risc aflați în curs de omologare; dar studiile actuale asupra determinantilor markerilor inflamatori, care includ activitatea fizică, factorii dietetici, alcoolul și scăderea ponderală ca factori protectivi, precum și infecțiile, cum sunt cele

periodontale, ca factori de risc potențial tratabili, încurajează examinarea detaliată a acestui grup de markeri în studiile viitoare.

Un alt aspect important referitor la aceste metaanalize este acela că CRP (ca și fibrinogenul și, posibil, alți markeri biologici) este frecvent sever influențat de alte variabile neevaluate și supus unor relații de cauzalitate inversă (boli subclinice care determină creșteri ale CRP). În consecință, metaanalizele ample, cum sunt cele citate mai sus, cad în capcana promovării ideii că dovezile în favoarea unei relații de cauzalitate sunt puternice. Mai multe grupuri au ales o abordare alternativă, care examinează direct genotipurile, demonstrând faptul că asocierile prevăzute între genotipurile CRP care codează nivele circulante crescute ale CRP nu sunt asociate cu BCV sau cu factorii de risc. Totuși, o amplă metaanaliză a șapte gene hemostatice a indicat faptul că variante ale genei factorului V și genei care codifică protrombina pot avea o asociere moderată cu riscul de boală coronariană.¹⁷⁴

Factori genetici

Informațiile genetice sunt împărțite în trei categorii: istoricul familial, fenotipul și genotipul.

Istoricul familial: premize științifice

Unele studii au stabilit importanța istoricului familial ca factor de risc coronarian pentru BCV și au demonstrat că riscul asociat cu istoricul familial de BCV precoce (la rude de gradul întâi, bărbați <55 ani și femei <65 ani) variază între 1,5 și 1,7 și este independent de factorii clasici de risc pentru BCV.^{175, 176}

Riscul de BCV crește în cazul unui istoric pozitiv:

- la o rudă de gradul întâi (părinți, fiu, fiică, frate sau soră), la o rudă de gradul doi (bunici, mătuși sau unchi) sau de gradul trei (văr);
- pe măsură ce numărul de membri ai familiei cu BCV crește, și
- odată cu scăderea vârstei la care membrii respectivi ai familiei au dezvoltat BCV.

Istoricul familial: aspecte practice

Evaluarea factorilor de risc și a istoricului familial de BCV premature, care include o anamneză detaliată și desenarea arborelui genealogic, trebuie așadar efectuate la rudele de gradul întâi ale oricărui pacient care dezvoltă boală coronariană înainte de 55 ani pentru bărbați și 65 de ani pentru femei. Tuturor membrilor familiilor cu prevalență crescută a bolii coronariene trebuie să li se ofere consiliere asupra modului de viață și, când este cazul, terapia factorilor de risc.

Fenotipurile: premize științifice

Este probabil ca studiul determinantilor genetici ai „fenotipurilor” implicate în fiziopatologia BCV (dislipidemie, hipertensiune, disfuncție endotelială, diabet, hipertrofie cardiacă și vasculară și ateroscleroză) să aibă relevanță clinică, deoarece fiecare dintre fenotip are propriii săi determinanți genetici și de mediu.

Pentru multe dintre aceste fenotipuri (caracteristici măsurabile) există dovezi clare în favoarea unui determinism genetic relativ puternic, care este de obicei estimat prin „rata de transmitere ereditară”. De exemplu, pentru apolipoproteine și lipide, determinismul genetic variază între 40% și 60%;¹⁷⁷ pentru Lp(a) plasmatică, determinismul genetic este >90%.¹⁷⁸ Având în vedere faptul că metaanalizele indică faptul că nivelul Lp(a) se asociază cu un risc de 1,6 ori mai mare de BCV,¹⁷⁹ un efect de o amploare similară fumatului, se pare că gena Lp(a) este un factor de risc major pentru BCV.

Datele sugerează un determinism genetic moderat până la înalt pentru factorii de risc în curs de omologare, cum sunt moleculele de adeziune intercelulară (ICAM), IL-6, fosfolipaza A2 (PLA2) etc.^{180,181}

Genotipurile: premize științifice

Nivelul caracteristicilor riscului de BCV sunt influențate atât de factorii de mediu, cât și de factorii genetici. Conceptul interacțiunii genă-mediu este necesar pentru a înțelege modul în care informația genetică poate fi utilizată pentru evaluarea cu acuratețe a riscului,¹⁸² și probabil că acest fapt este de o importanță majoră pentru cercetările viitoare. Polimorfismul genetic este definit prin variante ale secvențelor genetice care apar cu o frecvență >1%. Acesta include polimorfismul unor singure nucleotide, ca și inserțiile / delețiile și variantele numărului de copii, care au fost recent raportate ca foarte frecvente.¹⁸³

Un număr mare de gene „candidate” au fost deja investigate în relație cu caracteristicile riscului de BCV și cu riscul de BCV.

Mai multe variante ale genelor implicate în metabolismul lipidic [de exemplu apolipoproteina E (ApoE), apolipoproteina B (ApoB), lipoprotein-lipaza (LPL), proteina de transfer a esterilor de colesterol (cholesterol ester transfer protein, CETP)], în coagulare [inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului (plasminogen activator inhibitor 1, PAI1), glicoproteina IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), factorul V (FV)] și în diferite aspecte ale funcției endoteliale [sintetaza endotelială a oxidului nitric (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), metilen-tetrahidrofolat reductaza (MTHFR) și ECA]¹⁸⁴ par să se asocieze cu efecte semnificative statistic, deși relativ modeste, asupra riscului.

Testele ADN pentru predicția riscului

Algoritmii disponibili în prezent pentru predicția riscului de BCV, bazați pe factorii de risc clasici^{185,186} au o rată de predicție foarte redusă, de exemplu de 11% la o urmărire de 10 ani a bărbaților sănătoși din Marea Britanie, iar adăugarea genotipurilor de risc poate îmbunătăți această rată.¹⁸⁷

Modelele au sugerat¹⁸⁸ faptul că numai în jur de 20 de gene sunt necesare pentru a explica 50% din încărcătura unei boli în populație, dacă genotipurile predispozante sunt frecvente (>25%), chiar dacă ratele de risc individual sunt relativ mici (cu o rată de creștere a riscului cu numai 20-50%).

Aspecte practice

Teste ADN pentru predicția riscului

În acest moment, testele ADN nu aduc semnificativ mai multe informații utile pentru diagnosticul sau managementul pacienților. Pe termen lung, înțelegerea etiologiei bolilor în termeni de determinanți genetici, poate fi utilă pentru identificarea persoanelor cu risc crescut și adaptarea managementului terapeutic la structura genetică a persoanei respective.

Farmacogenetică

În prezent există puține date referitoare la alegerea celui mai eficace medicament din cele disponibile pe baza structurii genetice particulare a persoanelor sau pentru evitarea reacțiilor adverse periculoase în domeniul BCV.

Întregul potențial al acestui domeniu poate fi atins numai prin cercetări suplimentare extensive.

Dislipidemia familială severă și boala coronariană

Există multe afecțiuni moștenite extrem de rare în care lipidele plasmatiche au valori anormale iar riscul de BCV este alterat. În continuarea ne vom axa numai pe cele mai frecvente trei afecțiuni de acest tip.

Hipercolesterolemia familială (HF)

Premize științifice: HF are o prevalență estimată de 1/500.¹⁸⁹ Se caracterizează prin hipercolesterolemie datorată nivelelor crescute ale LDL-colesterolului, xantoame, BCV premature și istoric familial de una sau mai multe dintre acestea. Angina pectorală, infarctul miocardic sau decesul survin în mod caracteristic între 30 și 50 de ani la bărbați și între 50 și 70 de ani la femei,¹⁹⁰ iar fumătorii, hipertensivii sau cei care asociază și alți factori de risc au un risc deosebit de crescut. Au fost elaborate mai multe metode cu sensibilități și specificități diferite pentru diagnosticul clinic al HF,¹⁹¹⁻¹⁹³ dar „standardul de aur” este reprezentat de o combinație de factori clinici și biochimici și de prezența unei modificări detec-

tabile a ADN-ului, cauzatoare a bolii, care are cea mai mare utilitate clinică.

HF este o afecțiune moștenită, autosomal dominantă, și este de obicei determinată de o mutație a genei receptorului pentru LDL (LDLR). Până în prezent au fost identificate la nivel mondial >700 de mutații diferite (vezi <http://www.ucl.ac.uk/fh>), deși spectrul acestor mutații în cadrul unei singure țări este mult mai redus.^{194,195} Este posibil screening-ul pentru delețiile și rearanjările genei LDLR, utilizând o tehnică denumită multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)¹⁹⁶ și se cunoaște faptul că până la 5% dintre pacienții cu HF pot avea o astfel de deleție.¹⁹⁷

La aproximativ 3% dintre pacienții cu HF din Marea Britanie, Europa de Nord și SUA survine o mutație specifică a genei apolipoproteinei B 100 (ApoB), ligandul receptorului LDL. Această tulburare a fost denumită anomalia familială a apolipoproteinei B100 (familial defective apolipoprotein B100, FDB).¹⁹⁸ FDB este mai ușoară decât LDLR-FH, dar hipercolesterolemia apare în copilărie și, la unele persoane, apare BCV precoce.

Recent au fost identificate anomalii ale unei a treia gene, denumite protein-convertaza subtilisină/kexină tip 9 (PCSK9), care determină hipercolesterolemie monogenică.¹⁹⁹ Aceste mutații ar putea determina accentuarea degradării receptorilor LDL, reducerea numărului de receptori de pe suprafața celulelor și hipercolesterolemie monogenică.

Utilizând tehnicile de diagnostic genetic disponibile în practica clinică actuală,¹⁹²⁻¹⁹⁴ este posibilă demonstrarea unei mutații a genelor LDLR, PCSK9 sau ApoB la până la 80-90% dintre pacienții diagnosticați clinic, dar aceste tehnici sunt de obicei disponibile în condiții de cercetare. Astfel de servicii specializate există în mai multe țări europene,^{194,195,200-202} dar fiecare țară ar trebui să dispună de propriul său program de testare genetică pentru HF, deoarece spectrul mutațiilor este variabil între țări.

Datele actuale sugerează puternic faptul că testarea genetică pentru HF completează determinarea colesterolului în cursul screening-ului, pentru identificarea fără ambiguitate a persoanelor afectate.^{203,204}

Aspecte practice: Datorită riscului înalt de BCV, pacienții cu HF trebuie tratați agresiv cu statine de la o vârstă tânără. Trebuie oferită consiliere asupra modului de viață. Trebuie efectuată testarea în cascadă pentru identificarea rudelor afectate. Este probabil ca, pentru rezultate diagnostice și terapeutice optime, să trebuiască utilizat atât diagnosticul fenotipic, cât și cel genotipic.

Hiperlipidemia combinată familială (HCF)

Premize științifice: Aceasta este cea mai frecventă dintre hiperlipidemiile severe, cu o prevalență

probabilă de 1/100.205 HCF are o etiologie mai probabil poligenică /multifactorială decât HF. În familiile finlandeze a fost identificată o genă majoră care determină fenotipul HCF, identificată ca gena factorului regulator 1 din amonte (*upstream regulatory factor 1*, USF 1) – un factor implicat major în controlul homeostaziei lipidelor și glicemiei.²⁰⁶

În ciuda faptului că, la pacienții cu HCF nu a fost identificată o mutație specifică a genei USF1, un haplotip comun care cuprinde mai multe SNP-uri se asociază cu riscul de dezvoltare a HCF.²⁰⁷

Aspecte practice: Datorită riscului crescut de BCV, pacienții cu HCF trebuie tratați cu agenți hipolipemianți și consiliați asupra modului de viață. Experiența actuală în favoarea utilității clinice a testării în cascade pentru identificarea rudelor afectate este limitată, dar această testare este probabil utilă.

Sindroamele de deficiență familială a lipoproteinei cu densitate mare

Premize științifice: Studiile clinice și epidemiologice au evidențiat o asociere inversă și independentă între HDL-colesterol și riscul de evenimente coronariene fatale și non-fatale. Nivelul redus al HDL-colesterolului <35 mg/dl (0,9 mmol/l) a devenit o parte a algoritmilor multiparametrici utilizați pentru estimarea riscului de BCV.^{185,186}

Pacienții cu nivele ale HDL-colesterolului sub procentul 5 dintr-o anumită populație pot fi considerați a avea deficiență monogenică a HDL.²⁰⁸

Aspecte practice: La pacienții cu posibilă absența a HDL trebuie excluse cauzele secundare și efectuat un examen clinic atent. Trebuie inițiată evaluarea familială, pentru demonstrarea transmiterii verticale a fenotipului cu HDL-colesterol scăzut. Deoarece în prezent nu există nici un medicament disponibil de rutină pentru creșterea nivelului de HDL-colesterol, la acești pacienți trebuie tratați factorii de risc adiționali.

Noi metode imagistice utilizate pentru detecția persoanelor asimptomatice cu risc crescut de evenimente cardiovasculare

Premize științifice

Unul dintre obiectivele majore ale programului de detecție a BCV este reprezentat de identificarea persoanelor aparent sănătoase, cu afectare arterială asimptomatică, pentru reducerea progresiei, inducerea regresiei și în special reducerea riscului de apariție a manifestărilor clinice ale bolii aterosclerotice. Revoluția tehnologică a influențat în mod cert procesul decizional la pacienții cardiovasculari, găsindu-și aplicații clare în detecția precoce a bolii, chiar la pacienții asimptomatici.

În boala coronariană, consecințele aterosclerozei coronariene pot fi evaluate obiectiv în mod neinvaziv, utilizând o varietate de tehnici, cum sunt testul ECG de efort la bicicletă sau covor rulant, ecocardiografia de stres sau scintigrafia. Aceste tehnici sunt utilizate de rutină în cadrul programelor de diagnostic din clinică; acestea au fost rareori utilizate în populație ca metode de screening. Mai recent, au devenit disponibile noi tehnici pentru detecția leziunilor coronariene.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) a fost evaluată ca metodă de detectare a prezenței sau absenței stenozelor coronariene. Valoarea acestei tehnici pentru detectarea stenozei coronariene este în continuare controversată. Sensibilitatea, specificitatea și robustețea acestei metode nu sunt suficiente pentru screening-ul de detectare a stenozelor coronariene la persoanele asimptomatice.

O abordare potențial mai utilă pentru stratificarea riscului este imagistica in vivo a peretelui arterial, utilizând RMN. In vitro, RMN poate face diferența între componentele plăcilor aterosclerotice din fragmentele carotidiene, aortice și coronariene obținute la autopsie. În momentul actual, RMN reprezintă un instrument promițător pentru cercetare, dar utilizarea sa este limitată la un număr mic de laboratoare de cercetare. Așadar, RMN nu este încă o metodă adecvată pentru utilizarea în scopul identificării pacienților cu risc înalt de boală coronariană.

Calcificările coronariene reprezintă ateroscleroza arterelor coronare. În mod normal, acestea survin exclusiv ca leziuni aterosclerotice în intima vaselor și nu se găsesc în pereții arterelor coronare normale. Pe de altă parte, arterele coronare afectate de ateroscleroză nu prezintă întotdeauna calcificări. Extensia calcificărilor coronariene se corelează cu extensia bolii coronariene totale. Trebuie notat faptul că, calcificările coronariene nu sunt un indicator nici al stabilității, nici al instabilității plăcii aterosclerotice.

Progresele recente înregistrate în tehnologia CT clasice au dus la dezvoltarea dispozitivelor CT multislice (CT-MS).²¹⁵ Utilizând CT-MS este posibilă obținerea unei definiții clare a arterelor coronare la majoritatea pacienților. Totuși, cea mai mare valoare a acestei tehnici pare să fie reprezentată de valoarea predictivă negativă a acesteia, care atinge aproape 98% în unele studii. Această valoare predictivă negativă foarte înaltă a metodei face ca CT-MS să fie avută în vedere pentru screening la anumite subgrupe populaționale cu risc crescut. Totuși, sunt necesare studii prospective pentru a stabili clar care grupe populaționale pot avea cel mai mare beneficiu din utilizarea acestei tehnologii.

Deși scanarea pentru detecția calcificărilor este aplicată pe scară largă în prezent, nu trebuie utilizată fără discernământ ca metodă de screening. Sunt necesare studii prospective care să demonstreze beneficii clare pentru fiecare subgrup individual la care CT-MS este util.

Studiile populaționale au indicat existența unei corelații între severitatea aterosclerozei într-un teritoriu arterial și afectarea altor artere. Leziunile aterosclerotice ale arterelor carotide, ale membrilor inferioare sunt mai accesibile investigațiilor neinvazive decât cele cu localizare coronariană sau intracerebrală. Din acest motiv, detecția precoce a bolii arteriale la persoanele aparent sănătoase s-a axat, de asemenea, pe teritoriul arterial periferic și pe cel carotidian. Recent, caracteristicile plăcilor aterosclerotice evaluate prin ecografie carotidiană și-au demonstrat valoarea predictivă pentru apariția evenimentelor ischemice cerebrale ulterioare. Pacienții cu plăci aterosclerotice hipoecogene au avut un risc mult mai mare de AVC și evenimente cerebrovasculare decât cei cu alte tipuri de plăci.

Indicele gleznă-braț (IGB) $<0,9$ reflectă prezența unei stenoze $\geq 50\%$ între aortă și arterele distale ale membrilor inferioare. Datorită sensibilității și specificității înalte (ambele $>90\%$), IGB $<0,9$ este considerat un semn de încredere pentru prezența bolii vasculare periferice. La persoanele asimptomatice de peste 55 ani, IGB $<0,9$ poate fi întâlnit la 12-27%. Chiar într-o populație vârstnică (71-93 ani), un IGB scăzut identifică un subgrup cu risc și mai crescut de BCV.

Recent s-a demonstrat că extensia aterosclerozei arterelor retiniene se corelează cu extensia totală a bolii aterosclerotice. De asemenea, ateroscleroza arterelor retiniene se corelează puternic cu nivelul plasmatic al colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și apoproteinei B. Având în vedere faptul că oftalmoscopia este o tehnică neinvazivă, ușor de efectuat și care nu are efecte adverse, poate fi utilizată pentru detectarea persoanelor asimptomatice cu risc crescut de evenimente cardiovasculare.^{216,217}

Sexul masculin sau feminin: Prevenția bolii cardiovasculare la femei

Premize științifice

Un număr mai mare de femei decât de bărbați decedează prin BCV, deși la vârste mai avansate. BCV reprezintă o cauză ceva mai frecventă de deces la sexul feminin, iar AVC o cauză mult mai frecventă de deces. Din contra, cancerul mamar este responsabil numai pentru 3% din numărul total de decese la femei. Riscul de BCV la femei este întârziat cu 10 ani, comparativ cu cel al bărbaților. O femeie de 55 ani are un risc identic cu cel al unui bărbat în vârstă de 45 ani. Scăderea mortalității prin BCV în ultimii ani a fost mai mare la bărbați decât la femei, iar incidența BCV a crescut la sexul feminin, în special în grupele de vârstă cele mai avansate.^{209,210}

- Hipertensiunea arterială sistolică devine mai frecventă la femeile mai vârstnice.

- Utilizarea contraceptivelor orale crește riscul de BCV în asociere cu fumatul.
- Nivelul colesterolului total atinge la sexul feminin un maxim în jurul vârstei de 60 ani, cu aproximativ 10 ani mai târziu decât la bărbați.²¹¹
- Diabetul se asociază cu un risc semnificativ mai mare de BCV fatale la sexul feminin.
- Obezitatea este mai frecventă la femeile de vârstă medie și avansată.

În general, femeile sunt mai dezavantajate în toate stadiile de evoluție clinică a BCV.²¹² Dovezile referitoare la consilierea în ceea ce privește managementul riscului, în special în privința tratamentului medicamentos, sunt deficitare, deoarece sexul feminin este frecvent reprezentat în proporție mai redusă în studiile clinice, putând exista diferențe în răspunsul terapeutic legate de sex.²¹³ Aspirina reduce riscul de AVC la femei dar nu și riscul de IMA.²¹⁴ La femeile fără BCV, este posibil ca scăderea lipidelor să nu influențeze mortalitatea totală sau prin BCV. La femeile cu BCV cunoscute, tratamentul hiperlipidemiei este eficient pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare, a mortalității prin BCV, IM non-fatal și procedurilor de revascularizare, dar nu influențează mortalitatea totală.

Aspecte practice

- Politicile europene și naționale de sănătate publică trebuie să abordeze problema recunoașterii inadecvate a amploarei problemei BCV la sexul feminin și să reflecte acest fapt în publicitate și educație adresate atât publicului, cât și profesioniștilor din domeniul medical.
- Clinicienii trebuie să evalueze în mod particular riscul persoanelor de sex feminin.
- Principiile estimării riscului total și ale managementului sunt aceleași pentru ambele sexe, la sexul feminin fiind necesară acordarea unei atenții speciale fumului, obezității, utilizării contraceptivelor orale și toleranței la glucoză.
- Un risc absolut scăzut la o femeie tânără poate ascunde un risc relativ crescut, care va duce la un risc absolut crescut pe măsura înaintării în vârstă. Din acest motiv, managementul eficient al modului de viață este, în general, mai important decât tratamentul medicamentos pentru evitarea unui risc absolut crescut la vârste mai înaintate.
- Extrapolarea rezultatelor trialurilor hipolipemiente la femei de vârstă tânără sau medie, fără alți factori de risc, poate duce

la un abuz substanțial de medicamente hipocolesterolemizante.

- Terapia de substituție hormonală a fost asociată cu o reducere a riscului cardiovascular, deși aceasta ar putea fi indicată

pentru ameliorarea simptomelor menopauzale.

Afectarea renală ca factor de risc în prevenția bolilor cardiovasculare

Afectarea renală și riscul cardiovascular

- Riscul de BCV crește progresiv de la microalbuminurie cu RFG păstrată, până la insuficiența renală în stadii terminale, în care este de 20-30 de ori mai mare decât cel din populația generală.
- Se aplică persoanelor aparent sănătoase și celor cu hipertensiune arterială, BCV și insuficiență cardiacă
- Se asociază cu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, sindrom metabolic, creșteri ale acidului uric, homocisteinei și anemie
- Este necesar un control deosebit de strict al factorilor de risc.

Premize științifice

Afectarea renală se asociază cu dezvoltarea BCV și deces. Creșterea riscului este deja prezentă în momentul apariției microalbuminuriei. Riscul crește progresiv pe măsura deteriorării funcției renale, iar insuficiența renală în stadii terminale (*end-stage renal disease* = ESRD) se asociază cu un risc de BCV de 20-30 de ori mai mare decât în populația generală.²¹⁸ Asocierea între alterarea funcției renale și creșterea riscului de BCV este observată în populația generală, la hipertensivi și la pacienții cu BCV preexistente. Apariția insuficienței renale este asociată cu factori de risc, care includ vârsta, hipertensiunea arterială, dislipidemia și sindromul metabolic, care reprezintă de asemenea și factori de risc pentru BCV.^{219,220} Din acest motiv, cele două afecțiuni pot surveni în paralel. Odată cu apariția ESRD, la riscul de BCV contribuie și alți factori, cum sunt modificările homeostaziei calciului și fosfatului, precum și anemia.^{221,222} La pacienții cu insuficiență cardiacă, funcția renală se asociază în mod independent cu riscul de deces, deces de cauză cardiovasculară și spitalizare.

Aspecte practice: management

Pentru stadializarea afectării renale se utilizează rata estimată de filtrare glomerulară (RFG_e) și prezența fie a microalbuminuriei (30-300 mg/24 ore), fie a macroalbuminuriei (>300 mg/24 ore). O RFG_e <60 ml/min este asociată cu un risc semnificativ de BCV. Microalbuminuria însoțește frecvent reducerea RFG, iar asocierea acestor două elemente se corelează cu un efect aditiv asupra riscului de BCV.

La pacienții cu afectare renală este necesar un efort precoce de controlare a factorilor de risc pentru BCV. Este posibil ca pacienții cu afectare renală și BC sau insuficiență cardiacă să nu fie tratați cu toate medicamentele necesare.²²³ Acordarea unei atenții deosebite acestor pacienți, pentru recomandarea tutu-

ror intervențiilor terapeutice necesare, va îmbunătăți supraviețuirea.²²⁴

Tratamentul medicamentos cardioprotector

Premize științifice

Pe lângă medicamentele utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, hiperlipidemiei și hiperglicemiei, trebuie avut în vedere tratamentul medicamentos profilactic care și-a demonstrat în studiile clinice utilitatea în reducerea morbidității și a mortalității.

Terapiile antiplachetare

La pacienții cu boală aterosclerotică, medicamentele antiplachetare determină o reducere semnificativă a mortalității de orice cauză, mortalității de cauză vasculară, IM non-fatal și AVC.²²⁵ Asocierea de clopidogrel și-a demonstrat efectul benefic în sindroamele coronariene acute.²²⁶ În boala aterosclerotică cronică stabilă, asocierea aspirinei cu clopidogrel nu se asociază cu un beneficiu semnificativ în ceea ce privește IM, AVC sau decesul prin BCV, dar se asociază cu un risc crescut de sângerare. La persoanele asimptomatice, aspirina a redus IM și decesul prin BCV, dar a crescut AVC hemoragice și hemoragiile gastrointestinale (GI).

Beta-blocantele

Metaanalizele au demonstrat beneficiile beta-blocantelor post-IM, în termeni de mortalitate de orice cauză, reinfarctare și deces prin BCV.⁸⁷ (Trialurile DAVIT indică faptul că verapamil poate fi considerat o alternativă la persoanele post-IM, cu contraindicații pentru beta-blocante). La pacienții cu ICC, s-a demonstrat că tratamentul beta-blocant reduce mortalitatea de orice cauză.

Inhibitorii ECA

La pacienții cu insuficiență cardiacă sau la cei cu disfuncție ventriculară stângă, s-a demonstrat că inhibitorii ECA reduc riscul de deces, IM recurent și progresia spre insuficiență cardiacă persistentă.²²⁷ Tratamentul cu inhibitori ECA reduce, de asemenea, riscul de deces după IMA. Studiile care au evaluat beneficiile inhibitorilor ECA la persoanele cu boală coronariană stabilă fără disfuncție ventriculară stângă au avut rezultate variabile. În trialul PROGRESS, la pacienții cu BCV preexistente, scăderea TA utilizând o asociere de inhibitor ECA cu diuretic a demonstrat o

reducere semnificativă a AVC și a evenimentelor coronariene. În trialul HOPE, inhibitorii ECA au redus riscul de deces și IM la diabeticii cu vârste de peste 55 ani și un factor de risc asociat, fără disfuncție ventriculară stângă sau hipertensiune necontrolată.¹⁰⁶

Anticoagulantele

Anticoagularea sistemică este indicată, în special în asociere cu aspirina, la pacienții post-IM al căror risc de tromboembolism este crescut.²²⁸

Aspecte practice: management

Când este recomandată prescrierea medicamentelor cardioprotectoare pe lângă cele utilizate pentru tratarea hipertensiunii arteriale, hiperlipidemie și diabetului

- Aspirină pentru toate persoanele cu BCV instalată și la cele cu risc SCORE >10%, după controlul tensiunii arteriale
- Beta-blocante după infarctul miocardic și, în doze atent titrate, la persoanele cu insuficiență cardiacă
- Inhibitori ECA la persoanele cu disfuncție ventriculară stângă și la subiecții diabetici cu hipertensiune sau nefropatie
- Anticoagulante la persoanele cu risc crescut de evenimente tromboembolice, în special fibrilație atrială

Tratamentul antiplachetar: aspirina

Indicată la:

- Toate persoanele cu BCV instalată (inclusiv la diabetici), exceptând cazurile cu contraindicații; se recomandă tratament pentru toată viața cu doze mici (75-150 mg pe zi).
- La persoanele asimptomatice, aspirina trebuie avută în vedere numai atunci când riscul la 10 ani de mortalitate prin BCV este mult crescut iar TA este controlată.

Tratamentul antiplachetar: clopidogrel

Indicat în:

- Cazurile de alergii la aspirină
- În asociere cu aspirina, în sindroamele coronariene acute, timp de 9-12 luni
- Asocierea aspirinei cu clopidogrel nu este recomandată de rutină în boala aterosclerotică stabilă.

Beta-blocantele

Indicate la:

- Pacienții post-IM (inclusiv diabetici)
- Pacienții cu ICC
- Anginoși, pentru ameliorarea simptomelor ischemiei miocardice
- Ca antihipertensive (la diabetici sunt de preferat alte antihipertensive).

Inhibitorii ECA

Indicații:

- În tratamentul insuficienței cardiace sau a disfuncției ventriculare stângi
- La pacienții diabetici, pentru reducerea TA până la valoarea țintă sau în diabetul tip 1 (și posibil tip 2) cu nefropatie
- Pentru reducerea TA până la valoarea țintă. Blocanții receptorilor de angiotensină pot fi utilizați la pacienții cu indicație de inhibitori ECA dar care nu îi pot tolera.

Blocantele canalelor de calciu

Indicate pentru:

- Reducerea TA până la valoarea țintă
- Post-IM, dacă beta-blocantele sunt contraindicate

Diureticele

Indicate pentru:

- Reducerea TA până la valoarea țintă. (La persoanele cu diabet zaharat tip 2 sau cu risc înalt de dezvoltare a diabetului tip 2 sunt preferate alte antihipertensive).

Anticoagulantele

Indicate în:

- Antecedentele de evenimente tromboembolice
- Tromb ventricular stâng
- Fibrilația atrială persistentă sau paroxistică – vezi ghidul ESC pentru fibrilația atrială²²⁹ (Tabelul 11)

- De avut în vedere în caz de:
 - IM anterior întins
 - anevrism ventricular stâng
- tahiaritmii paroxistice
- ICC post-IM

Tabelul 11. Indicații de tratament antitrombotic la pacienții cu fibrilație atrială

Categorie de risc	Tratament recomandat	
Absența factorilor de risc	Aspirină 81-325 mg/zi	
Un factor de risc moderat	Aspirină 81-325 mg/zi sau warfarină (INR 2,0-3,0; țintă 2,5)	
Orice factor de risc crescut sau mai mult de 1 factor de risc moderat	Warfarină (INR 2,0-3,0; țintă 2,5) ^a	
Factori de risc insuficient validați	Factori de risc moderat	Factori de risc crescut
Sex feminin	Vârstă ≥ 75 ani	AVC, AIT ^b sau embolii anterioare
Vârstă 65-74 ani	Hipertensiune	Stenoză mitrală
Boală coronariană	Insuficiență cardiacă	Proteze valvulare cardiace ^a
Tireotxicoză	Fracție de ejeecție a VS ^b $\leq 35\%$	
	Diabet zaharat	

^aÎn cazul valvelor mecanice, raport internațional normalizat (INR) peste 2,5
^bVS = ventricul stâng; AIT = atacuri ischemice tranzitorii.

Strategii de implementare

Premize științifice

Au fost efectuate mai multe studii pentru evaluarea efectului strategiilor de implementare a ghidurilor asupra practicii clinice.

Studiile EUROASPIRE I (1995/96)³⁹ și II (2000/01)³⁸ au indicat o prevalență crescută a modului neșănătos de viață, factorilor de risc modificabili și utilizării inadecvate a terapiilor medicamentoase pentru atingerea valorilor țintă ale TA și lipidelor la pacienții cu BCV instalate, cu variații mari între țări în ceea ce privește practica medicală.

Multe studii au indicat rezultate similare, unele indicând variații mari între țări.

Există un potențial considerabil în toată Europa pentru creșterea standardului cardiologiei preventive la pacienții coronarieni și familiile acestora, prin mai multe intervenții asupra modului de viață, controlul altor factori de risc și utilizarea optimă a terapiilor medicamentoase profilactice, în scopul reducerii riscului de boli recurente și deces. Rezultate similare au fost identificate pentru AVC.

Deși existența analizelor sistematice și a ghidurilor reduce necesitatea ca medicii să citească studiile ori-

ginale, aceștia consideră totuși dificilă menținerea la curent cu astfel de sinteze. Chiar dacă medicii sunt conștienți de dovezile existente și doresc schimbarea, modificarea tiparelor de îngrijire bine stabilite este dificilă, în special dacă mediul clinic nu este propice schimbării.

Obstacole în calea implementării ghidurilor

Este esențial ca ghidurile clinice să fie în concordanță cu prioritățile din sistemul sanitar și cu valorile etice cu care majoritatea clinicienilor sunt de acord. În caz contrar, acesta poate fi un motiv important pentru care mulți clinicieni nu respectă ghidurile.²³⁰

Implementarea acestor ghiduri trebuie să se bazeze pe studii naționale, pentru ajustarea ghidurilor la stratificarea factorilor de risc și a decesului prematur prin BCV în țara respectivă și pentru punerea în concordanță a acestora cu prioritățile stabilite de către autoritățile sanitare și organizațiile profesionale. Încărcarea sistemului de sănătate trebuie să poată fi acoperită financiar și nu trebuie să implice alocarea de resurse pentru anumite strategii de prevenție, dacă rezultatele în populație sunt superioare ca urmare a aplicării altora.

Ce ar putea ușura prevenția BCV în practică?

- Ghiduri simple, clare și credibile
- Suficient timp
- Politici guvernamentale pozitive și utile (definirea strategiilor de prevenție cu resursele aferente și stimulente, care să includă remunerare pentru prevenție, ca și pentru tratament)
- Politici educaționale care să faciliteze aderența pacienților la consiliere

Analiza obstacolelor în calea schimbării practicii a indicat faptul că acestea pot surveni la diferite nivele de organizare a îngrijirilor medicale sau a mediului. Majoritatea teoriilor asupra implementării evidențelor în sistemul sanitar accentuează importanța unei bune înțelegeri a acestor obstacole pentru elaborarea unor intervenții eficiente.

Relația medic-pacient

Intervențiile preventive trebuie să se bazeze pe o abordare axată pe pacient, în care medicul acordă o atenție deosebită evaluării și respectă preocupările, convingerile și valorile pacientului, respectând alegerea acestuia chiar dacă nu este în concordanță cu prima propunere a medicului. Schimbarea modului de viață sau tratamentul medicamentos este frecvent pentru toată viața pacientului, astfel încât decizia trebuie să îi aparțină acestuia. Din acest motiv, obiectivele tratamentului trebuie fixate în colaborare cu pacientul, ținând cont de valorile și prioritățile acestuia. Dacă obiectivele tratamentului nu pot fi realizate, pot apărea frustrări și neglijare atât din partea medicului, cât și a pacientului. Medicul trebuie să exploreze valorile importante pentru pacient, convingerile și speranțele referitoare la măsurile preventive care vor fi luate.

Aspecte practice

Domenii importante de instruire

Este necesară instruirea medicilor în domeniul medicinei preventive centrate pe pacient, cu accent pe:

- Metode centrate pe pacient în procesul de consultație
- Motivația schimbării – cum poate fi susținută și întărită decizia pacientului de adoptare a obiceiurilor sănătoase
- Modul de evaluare a riscului multifactorial și utilizarea riscului SCORE
- Comunicarea riscului și a efectelor intervențiilor
- Discutarea obiectivelor tratamentului și a modului de urmărire.

Strategii de implementare

- La nivel european (internațional):
 - Publicarea ghidurilor în reviste de specialitate relevante
 - Prezentarea acestora la conferințe internaționale organizate de societățile participante
 - Implicarea în politică la nivelul întregii Uniuni Europene prin, de exemplu, Declarația de la Luxemburg și

elaborarea Cartei Europene a Sănătății Inimii.

- La nivel național:
 - Dacă nu există încă, implementarea solicită înființarea unui grup de experți cu funcție de lider al organizațiilor naționale, reprezentând grupuri similare Grupului European de Lucru. Acesta trebuie acceptat și susținut de autoritățile naționale de sănătate publică.
 - Ajustarea și aplicarea standardelor naționale, în conformitate cu Ghidurile Europene.
 - Implementarea ulterioară trebuie organizată de Colegiile Naționale, în conformitate cu necesitățile locale, vezi mai jos.

Strategiile de implementare trebuie să se constituie într-un pachet de măsuri diferite, care funcționează în combinație:

- Trebuie implementată o strategie de sănătate publică, cu accent pe oprirea fumatului, alimentația sănătoasă și un mai bun acces la activitatea fizică pentru toate vârstele – pentru susținerea și completarea strategiei de prevenție, inițiate de medic, individualizate pentru persoanele cu risc crescut.
- O campanie de informare a publicului asupra Ghidului de Prevenție a BCV elaborat de al patrulea Grup reunit de Lucru și a Ghidurilor naționale corespunzătoare, cu două subiecte principale:
 - Informare asupra conceptului de evaluare și tratament a multiplilor factori de risc, precum și a valorilor de la care se recomandă intervenția.
 - Ce pot face oamenii pentru a reduce riscul.

Acest mesaj trebuie să încurajeze persoanele cu risc crescut în conștientizarea acestui risc și prezentarea la medic și să asigure persoanele cu risc scăzut că își pot păstra starea de sănătate fără intervenția medicului.

- Un program de informare și educație adresat medicilor practicieni (medici de familie, internști și alții). Acesta trebuie să se constituie într-o selecție a strategiilor eficiente menționate mai sus:
 - Prelegeri și activități de EMC cu participare interactivă.
 - Audituri și feedback, de preferat în asociere cu vizite ale colegilor instruiți.

- Diseminarea versiunilor electronice, aplicabile pentru echipamentul de mână.
- Diseminarea versiunilor simple, pe o singură pagină, a algoritmilor de evaluare a riscului și a recomandărilor de tratament.

Bibliografie

1. 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 the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121–161.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia 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. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003;10(Suppl 1):S1–S78.
4. 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 R, Struijker, Boudier HAJ, Zanchetti A. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
5. Ryde n L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jo nsson B, Laakso M, Malmberg K, Pori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Pori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
6. www.ehnheart.org.
7. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition. London: British Heart Foundation; 2005.
8. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610–1619.
9. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006;27:107–113.
10. Tunstall-Pedoe H, Kulaasma K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547–1557.
11. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994;309:23–27.
12. Pyorala K, Lohio S, De Baquer D, De Sutter J, Sans S, Koil U, Wood D, De Backer G; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from Euroaspire I and II surveys. *Diabetologia* 2004;47: 1257–1265.
13. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–1562.
14. Filipovic M, Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D, Duncan ME, Cook-Mozaffari P. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979–99. *Br J Surg* 2005;92:968–975.
15. MASS: Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531–1539.
16. Kroger K, Stang A, Kondratieva H. Prevalence of peripheral arterial disease—results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006;21:279–285.
17. Price J, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344–353.
18. Hirsch A, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2006;113: e463–e654.
19. Bhatt D, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Ro'thor J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–189.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
21. Henke P, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, Upchurch GR, Stanley JC, Eagle KA. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medication: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004;39:357–365.
22. Adams H, Bendixen PH, Kappelle LJ, Biller J, Long BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
23. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311–337.
24. WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC). www.who.int/tobacco/framework/. Geneva: WHO.
25. Commission of the European Communities. Green paper. Promoting healthy diets and physical activity: a European dimension for the prevention of overweight, obesity and chronic diseases. *Int J Epidemiol* 2005;14:COM 637.
26. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO; 2004.
27. Clark A, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659–672.
28. Mc Alister F, Lawson FME, Teo KK, Arsmtrigg PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;323:957–962.
29. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1996.
30. McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioner's perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998;316:361–365.
31. Woolf S, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527–530.

32. 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.
33. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490–1497.
34. Davey-Smith G, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1994;308:72–74.
35. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998;316:140–144.
36. Hopper L, Ness A, Higgins JP, Moore T, Ebrahim S. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:1557.
37. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses—sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:548–551.
38. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention programmes: a comparison of EUROASPIRE I & II in 9 countries. EUROASPIRE I & II Group. European Action on Secondary prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001;357:995–1001.
39. EUROASPIRE Study Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997;18:1569–1582.
40. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ* 1981;282:1847–1851.
41. Anderson K, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356–362.
42. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
43. Vartiainen E, Jousilahti P, Alftan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000;29:49–56.
44. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745–752.
45. 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.
46. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, Bacon SL, Hayano J, Coleman RE, Hinderliter A. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1626–1634.
47. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/. Washington, DC; 2004.
48. Law M, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973–980.
49. US Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1990.
50. McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. *Manual of Smoking Cessation*. Oxford: Blackwell Publishers; 2006.
51. Barth J, Bengel J. Smoking cessation in patients with coronary heart disease: risk reduction and an evaluation of the efficacy of interventions. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM eds. *Contributions Toward Evidence-based Psychocardiology—A Systematic Review of the Literature*. Washington, DC: American Psychological Association; 2007. p83–105.
52. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
53. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697–738.
54. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601–2607.
55. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497–511.
56. Larsson B, Svarfsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984;288:1401–1411.
57. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:2117–2128.
58. World Health Organization Consultation of Obesity. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva, Switzerland: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, WHO; 1998.
59. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res* 1998;6:51S–209S.
60. Vikram N, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N. Non-obese (body mass index $\leq 25\text{ kg/m}^2$) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. *Nutrition* 2003;19:503–509.
61. Chowdhury B, Sjöström L, Alpstén M, Kostantý J, Kvist H, Löfgren R. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:219–234.
62. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992;72:787–795.
63. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolat M, Craveri A. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:771–775.
64. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Proccacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J Clin Ultrasound* 1990;18:563–567.
65. Pouliot M, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460–468.
66. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant ESC Guidelines 2409 women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007;6:10.
67. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylén U, Sjöström L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1351–1361.
68. Martínez-González M, Martínez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1192–1201.
69. Rejeski W, Brawley LR, Ambrosius WT, Brubaker PH, Focht BC, Foy CG, Fox LD. Older adults with chronic disease: benefits of group-mediated counseling in the promotion of physically active lifestyles. *Health Psychol* 2003;22:414–423.
70. Carlson J, Norman GJ, Feltz DL, Franklin BA, Johnson JA, Locke SK. Self-efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 2001;21:363–373.
71. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110:2952–2967.
72. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitamins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative

- Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655–666.
73. Nordmann A, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285–293.
 74. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological Interventions for Overweight or Obesity (Cochrane Review). Oxford: Update Software; 2005
 75. Wing R, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006;355: 1563–1571.
 76. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle aged men. Evidence from a 20 year follow up of primary prevention study in Goteburg. *Ann Epidemiol* 1997;7:69–67.
 77. Paffenbarger R, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampret JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328: 538–545.
 78. Franco O, De Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2355–2360.
 79. Taylor R, 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.
 80. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, Beunen G. How to assess physical activity? How to assess physical fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005;12:102–114.
 81. Borjesson M, Assanelli D, Carre' F, Dugmore D, Panhuyzen-Goedkoop NM, Seiler C, Senden J, Solberg EE; ESC Study Group of Sports Cardiology. Position Paper ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006;13:137–149.
 82. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113: 1489–1494.
 83. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, Tardiff J. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
 84. Levine H. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1104–1106.
 85. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;226:180–182.
 86. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49–55.
 87. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. b Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–1737.
 88. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. b-Blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550–560.
 89. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43F–49F.
 90. Tardiff J, Ford I, Tendera M, Bourassa M, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–2536.
 91. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–1576.
 92. Walker W, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992;268:3085–3091.
 93. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster(PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713–1724.
 94. 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.
 95. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Ode'n A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145.
 96. 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. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
 97. Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358: 1682–1686.
 98. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–838.
 99. Staessen J, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbohm T, Guyffier F, Liu L, Kerikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355: 865–872.
 100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
 101. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298.
 102. Zhang X, Attia J, D'Este C, Ma XY. The relationship between higher blood pressure and ischemic, haemorrhagic stroke among Chinese and Caucasians: meta-analysis. *Eur J Cardiovascular Prev Rehab* 2006;13:429–437.
 103. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
 104. Fox K, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
 105. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate 2410 ESC Guidelines lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–1080.
 106. HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
 107. Schrier R, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
 108. Atkins R, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
 109. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370–379.
 110. Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AR, Mac Alister RJ. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026–2033.
 111. Otten J, Pitzzi Helliwig J, Meyers LD. The Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
 112. Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Liu 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.
 113. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in

- hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
114. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–1553.
 115. Dahlöf 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; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
 116. Bradley H, Wysong CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers a first line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24: 2131–2141.
 117. Bonet S, Agusti A, Amau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000;160:621–627.
 118. Heidenreich P, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927–1936.
 119. Sharma A, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001;37: 250–254.
 120. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
 121. Lindholm L, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S; for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879–1886.
 122. Kjeldsen S, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Giererd X, Jamerson K, Laroche P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A; VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:1405–1412.
 123. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new on-set diabetes in patients with chronic heart failure finverted exclamation V data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007;Jan 19 [Epub ahead of print].
 124. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24:1397–1403.
 125. Klingbeil J, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–46.
 126. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Di'ez J, Lo'pez B, Dahlöf B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;110:552–557.
 127. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S381.
 128. GISEN, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.
 129. Mann J, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S; HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:936–942.
 130. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
 131. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
 132. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851–860.
 133. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
 134. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu' C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–2427.
 135. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:1667–1676.
 136. Borhani N, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791.
 137. Ruilope L, Rosei EA, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005;14: 196–209.
 138. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973–985.
 139. Clement D, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E; Office versus Ambulatory Pressure Study ESC Guidelines 2411 Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348: 2407–2415.
 140. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93–98.
 141. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133–1137.
 142. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102:1536–1541.
 143. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997;349:454–457.
 144. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
 145. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
 146. Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
 147. 4S Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344: 1383–1389.
 148. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with

- hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
149. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
 150. Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;128:89–95.
 151. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study; a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
 152. Ray K, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefit of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE-IT-TIMI22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1405–1410.
 153. de Lemos J, 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; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndrome: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
 154. Nissen S, 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.
 155. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn* 2005;127:65–68.
 156. Grundy S, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433–438.
 157. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
 158. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition *Lancet* 2005;366:1059–1062.
 159. 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.
 160. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological Interventions for Coronary Heart Disease (Cochrane Review). Oxford: Update Software; 2004
 161. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:75–79.
 162. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
 163. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
 164. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–843.
 165. Scarabin P, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, Ferrière J, Juhan-Vague I; Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003;166:103–109.
 166. Yarnell J, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GDO. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004;25:1049–1056.
 167. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrière J, Amouyel P, Evans A, Cambien F, Tiret L; PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108:2453–2459.
 168. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611–2618.
 169. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107: 499–551.
 170. Lowe G. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol* 2006;133:232–250.
 171. Lowe G. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and noncardiovascular disease. *J Thromb Haemostasis* 2005;3: 1618–1627.
 172. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387–1397.
 173. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Maan AC, Katan MB, Zock PL. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005;81:416–420.
 174. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006;367: 651–658.
 175. Myers R, Kieley DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963–969.
 176. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2003;67:97–106.
 177. Bockman M, Hoijmans BT, Martin NG, Pedersen NL, Whitfield JB, DeFaire U, van Baal GC, Snieder H, Vogler GP, Slagboom PE, Boomsma DI. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res* 2002;5:87–97.
 178. Austin M, Sandholzer C, Selby JV, Newman B, Krauss RM, Utermann G. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992;51:829–840.
 179. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082–1085. 2412 ESC Guidelines
 180. Pankow J, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, Tracy RP. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001;154: 681–689.
 181. Worns M, Victor A, Galle PR, Hohler T. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels—a study in twins. *Genes Immun* 2006;7:600–605.
 182. Humphries S, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:628–636.
 183. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, Gonzales JR, Gratacos M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444:444–454.
 184. Casas J, Cooper J, Miller GJ, Hingorani AD, Humphries SE. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70:145–169.
 185. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1997;97:1837–1847.
 186. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
 187. Cooper J, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 2005;181:93–100.

188. Yang Q, Khoury MJ, Friedman JM, Little J, Flanders WD. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? *Int J Epidemiol* 2005;34:1129–1137.
189. Goldstein J, Brown M. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill; 1995. p1215–1245.
190. Patterson D, Slack J. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives. *Lancet* 1972;1: 393–399.
191. Scientific Steering Committee on behalf of Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893–896.
192. Williams R, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolaemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171–176.
193. Umans-Eckenhausen M, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001;357:165–168.
194. Heath K, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet* 2001;9:244–252.
195. Fouchier S, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet* 2001;109:602–615.
196. Holla O, Teie C, Berge KE, Leren TP. Identification of deletions and duplications in the low density lipoprotein receptor gene by MLPA. *Clin Chim Acta* 2005;356:164–171.
197. Heath K, Gahan M, Whittall RA, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 2001;154:243–246.
198. Myant N. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993;104:1–18.
199. Abifadel M, Varrot M, Rabec's JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre' A, Ville'ger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
200. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program clinical genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004;4:67–74.
201. Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. *J Med Screen* 2006;13:156–159.
202. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:335–338.
203. Leren T, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, Sorensen S, Bakken KS. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med* 2004;4:75–85.
204. Hadfield S, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:428–433.
205. Goldstein J, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;52:1533–1543.
206. Pajukanta P, Lilja HE, Sinheimer JS, Cantor RM, Lusa AJ, Gentile M, Duan XJ, Soro-Paavonen A, Naukkarinen J, Saarela J, Laakso M, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004;36:371–376.
207. Naukkarinen J, Gentile M, Soro-Paavonen A, Saarela J, Koistinen HA, Pajukanta P, Taskinen MR, Peltonen L. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant. *Hum Mol Genet* 2005; 14:2595–2605.
208. Von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis* 2006;186:231–239.
209. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenk-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005.
210. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson SR, Keenan NL, McBride P, Oraril S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn SC, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenk-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672–693.
211. Manolio T, Pearson T, Wenger NH, Barrett-Connor E, Payne GH. Cholesterol and heart disease in older persons and women. *Ann Epidemiol* 1992;2:161–176.
212. Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;98:1279–1285.
213. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005;26:1571–1572.
214. Ridker P, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304.
215. Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys* 1998;25:2417–2431.
216. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: Role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004; 45:333–337.
217. 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.
218. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:8–18.
219. Fox C, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291:844–850.
220. Sarafidis P, Whaley-Connell, Sowers J, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *JCMS* 2006;1:58–65.
221. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68: 429–436.
222. Strippoli G, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3154–3165. ESC Guidelines 2413
223. Segura J, Gracia-Donaire JA, Praga M, Ruilope LM. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S136–S140.
224. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudson ML. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6247 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1587–1592.
225. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk people. *BMJ* 2002;324: 71–86.
226. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
227. Bonarjee V, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. *MYOCENSUS II Multi-Echo Study Group. Am J Cardiol* 1993;72:1004–1009.
228. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2002;347: 969–974.
229. Fuster V, Ryde'n LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.
230. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005;331:551. 2414 ESC Guidelines

