

SCIENTIFIC JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Cardiologia Hungarica



ESC GUIDELINE

**European guidelines
on cardiovascular disease
prevention in clinical
practice: executive summary**

Cardiologia Hungarica

Alapította/Founded by: Dr. Ghyczy Kálmán

Felelős szerkesztő/Editor in Chief:

Dr. Tenczer József

Szerkesztőségi titkár/Editor secretary:

Dr. Kerkovits András

Szerkesztőség címe/Editorial office:

Szt. Imre Kórház, Kardiológia profil

1115 Budapest, Tétényi út 12–16.

Telefon/fax: (36-1) 464-87-23.

E-mail: cardiologia.hungarica@mkardio.hu

Nemzetközi tanácsadó testület/
International Advisory Board:

Paul Dorian (Toronto, Kanada),

Ferenc Follath (Zürich, Svájc),

Peter Forbath (Toronto, Kanada),

László Littmann (Charlotte, USA),

George J. Klein (London, Kanada),

Miklós Rohla (Krems, Ausztria),

Hein J. J. Wellens (Maastricht, Hollandia)

Kiadja/Publisher: Locksley Hall Media Kft.

a Promenade Csoport tagja.

Lapigazgató/General manager: Veress Pálma

1125 Budapest, Istenhegyi út 29.

Postacím/Post address: 1535

Budapest, Pf. 804. Telefon: 224-5450

Telefax: 224-5457

E-mail: recepicio@promenade.hu

Translated and reviewed by Moravia team members

(www.moraviaworldwide.com,

e-mail: TamasH@MoraviaWorldWide.com) and proof-

read by San Francisco Edit, Scientific Medical and

Technical Proofreading and Editing

(www.sfedit.net, e-mail: editor@sfedit.net)

Nyomás/Press: deMax Művek Nyomdaipari Kft.

Felelős vezető/General Manager: Tábori Szabolcs

A Magyar Kardiológusok Társasága Elnöksége

Presidium of the Hungarian Society of Cardiology:

Örökös tiszteletbeli elnök/Honorary President:

Dr. Kerkovits Gyula ?

Tiszteletbeli elnök/Honorary President:

Dr. Papp Gyula

Előző elnök/Past President: Dr. Zámolyi Károly

Elnök/President: Dr. Forster Tamás

Főtitkár/General Secretary: Dr. Kiss Róbert Gábor

Leendő elnök/President Elect: Dr. Merkely Béla

Alelnökök/Vice Presidents:

Dr. Czuriga István, Dr. Csanádi Zoltán

Kincstárnok/Treasurer: Dr. Apró Dezső

Jegyző/Notar: Dr. Horkay Ferenc

Cardiologia Hungarica főszerkesztője/
Editor-in Chief: Dr. Tenczer József

Titkár/Secretary (Budapest): Dr. Nyolczas Noémi

Titkár/Secretary (vidék/country):

Dr. Tóth Kálmán

Ellenőr/Controller: Dr. Gellér László

Magyar Szívsebészeti Társaság elnöke/President

of Hungarian Cardiac Surgery:

Dr. Horkay Ferenc

Gyermekkardiológiai Szekció Elnöke/President

of Pediatric cardiology Section:

Dr. Mogyorósy Gábor

MKT Ifjúsági Bizottság Elnöke/President

of Young Committee: Dr. Rácz Ildikó

Magyar Nemzeti Szívvalapítvány/National Heart

Foundation: Dr. Nagy András

Tudományos bizottság/Scientific Committee:

Dr. Jánosi András (elnök), Dr. Czuriga István,

Dr. Forster Tamás, Dr. Kiss Róbert Gábor,

Dr. Lengyel Mária, Dr. Merkely Béla,

Dr. Nagy Viktor, Dr. Papp Zoltán,

Dr. Préda István, Dr. Rudas László,

Dr. Tenczer József, Dr. Zámolyi Károly

H-1146 Budapest, Cházár A. u. 19. I/3.

Levelezési cím/Post address: 1406 Budapest, Pf. 24

Telefon/fax: 461-0665, 461-0666, 461-0667

E-mail: titkarsag@mkardio.hu

Internet: www.mkardio.hu

Megjelenés: negyedévente, 3000 példányban. Terjesztés: a Magyar Kardiológusok Társasága tagjai címlista alapján, az érdeklődő belgyógyászok, ér- és szívsebészek, háziorvosok ingyenes regisztrációt követően postai úton megkapják.

Előfizetési díj/Individual subscription fee: 8700 Ft/év

Frequency: four regular issues per year. Circulation: 3000. Free for members of the Hungarian Society of Cardiology, and after free registration for interested Hungarian internists, cardiac surgeons, general practitioners.

A szerkesztőség és a kiadó csak a számozott oldalak tartalmáért vállal felelősséget./Editorial and Publishing office bear the responsibility of the contents only of the numbered pages.

Tartalom

Ajánlás	1	A kezelés időtartama	25
Előszó	3	Szérum lipidek	25
Bevezetés	3	Tudományos háttér	25
Problémakör: múlt és jelen	5	Gyakorlati szempontok: kezelés	25
Tudományos háttér	5	Adjunk-e statint minden, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyénnek?	25
Gyakorlati szempontok: koronáriabetegség	5	Diabetes mellitus	27
Szívelégtelenség	6	Tudományos háttér	27
Aorta aneurizma és disszekció	6	Gyakorlati szempontok: kezelés	27
Perifériás artériás betegség	6	Metabolikus szindróma	27
Stroke	6	Tudományos háttér	27
Gyakorlati szempontok: a stroke megelőzése és kezelése	6	Gyakorlati szempontok: kezelés	27
Prevenációs stratégiák és irányvonalak	7	Pszicho-szociális tényezők	28
Tudományos háttér	7	Tudományos háttér	28
Gyakorlati szempontok: politikai kérdések	7	Gyakorlati szempontok: a pszicho-szociális kockázati tényezők kezelése a mindennapi gyakorlatban	29
Prevenció a klinikai gyakorlatban	7	Gyulladásos markerek és véralvadási faktorok	29
A tudományos bizonyítékok értékelése	7	Tudományos háttér	29
Tudományos háttér	7	Genetikai tényezők	30
Mit értünk „bizonyíték” alatt?	8	Családtörténet: tudományos háttér	30
A bizonyítékok besorolása	8	Családtörténet: gyakorlati szempontok	30
A bizonyítékok és útmutatás problémái	8	Fenotípus: tudományos háttér	30
Gyakorlati szempontok	9	Genotípus: tudományos háttér	30
Prioritások, teljes kockázatbecslés és célok	9	Gyakorlati szempontok	31
Bevezetés	9	DNS-alapú módszerek a rizikóbecslésben	31
Prioritások	9	Farmakogenetika	31
Teljes kockázatbecslés	10	Súlyos familiáris dyslipidaemiák és a koronária-	31
Kockázatfelmérés	11	betegség	31
Következtetések	12	Familiáris hypercholesterinaemia (FH)	31
Az életmód-változtatás alapjai és az életmódbeli rizikótényezők kezelése	13	Kevert familiáris hyperlipidaemia (FCH)	31
Tudományos háttér	13	Familiáris, magas denzitású lipoprotein-hiányos szindrómák	32
Az orvos/ellátó-beteg kapcsolat, mint az életmód-változtatás eszköze	13	Új képzőanyagok a kardiovaszkuláris szempontból magas rizikójú, tünetmentes egyének azonosítására	32
Specializált és multimodális intervenciók	15	Tudományos háttér	32
Gyakorlati szempontok: az életmódbeli rizikótényezők kezelése	15	A nem szerepe: a kardiovaszkuláris betegségek megelőzése nőkben	33
Dohányzás	17	Tudományos háttér	33
Tudományos háttér	17	Gyakorlati szempontok	33
Gyakorlati szempontok: a dohányzás megelőzése és kezelése	17	A veseelégtelenség, mint rizikófaktor a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében	33
Táplálkozás	18	Veseelégtelenség és kardiovaszkuláris kockázat	33
Tudományos háttér	18	Tudományos háttér	33
Gyakorlati szempontok: kezelés	18	Gyakorlati szempontok: kezelés	34
Túlsúly és elhízás	18	Kardioprotektív gyógyszeres kezelés	34
Tudományos háttér	18	Tudományos háttér	34
Testsúly és kockázat	19	Aggregáció-gátlás	34
Melyik elhízási mutató lehet a kardiovaszkuláris kockázat, illetve a kardiovaszkuláris rizikófaktorok legmegfelelőbb előrejelzője; a testtömegindex (BMI – body mass index), a csípőkörfoghatóság (WC – waist circumference) vagy a csípő-derék körfogathányados (WHR – waist-hip circumference ratio)?	19	Béta-blokkolók	34
Képzőanyagok és zsírsavszállítás	19	ACE-gátlók	34
Gyakorlati szempontok: a túlsúly és az elhízás kezelése	20	Véralvadás-gátlás	34
Testmozgás és testsúly	20	Gyakorlati szempontok: kezelés	34
Étrend és magatartás-terápia	20	Aggregáció-gátlás	34
A túlsúly gyógyszeres kezelése	20	Béta-blokkolók	34
Testmozgás	20	ACE-gátlók	34
Tudományos háttér	20	Kalciumcsatorna-blokkolók	35
A fizikai aktivitás becslése	21	Vízajtók	35
Gyakorlati szempontok: kezelés	21	Véralvadás-gátló kezelés	35
Szívfrekvencia	21	Végrehajtási stratégia	35
Tudományos háttér	21	Tudományos háttér	35
Gyakorlati szempontok: kezelés	22	Akadályok az irányelvek érvényesítésének útjában	35
Vérnyomás	22	Mik könnyítik meg a kardiovaszkuláris prevenció gyakorlatát?	35
Tudományos háttér	22	Orvos-beteg kapcsolat	36
Célszervkárosodás és kockázat-besorolás	22	Gyakorlati szempontok	36
Gyakorlati szempontok: a hipertónia kezelése	22	Főbb gyakorlati terek	36
Kiket kezeljük?	22	Végrehajtási stratégiák	36
Hogyan kezeljük?	24	Irodalom	37
Vérnyomáscsökkentő szerek	24		
Az elérendő céltértek	25		

A Magyar Kardiológusok Társasága ajánlása a „Kardiovaszkuláris betegség megelőzéséről a klinikai gyakorlatban – 2007” című ESC guideline-hoz

Nagy András

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza,
I. Belgyógyászat (Kardiológia) Osztály,
Kecskemét

A szív- és érrendszeri betegségek évi 4 millió halálesettel Európa-szerte a vezető halálokokat jelentik. A magyarországi helyzet azonban a közép- és kelet-európai lehangoló adatokhoz képest is aggasztóbb, az elmúlt években meginduló lassú javulás ellenére is. A Magyar Kardiológusok Társasága ezért is a kardiovaszkuláris betegségek megelőzését célzó európai irányelvet fogadta el az Európai Kardiológiai Társaság vezérfonalai közül egyik elsőként. A kardiovaszkuláris prevencióval foglalkozó legutóbbi európai ajánlás 2007-ben, immár negyedik változatban jelent meg. Az 1994-es első megjelenéskor az ajánlást még az Európai Kardiológusok Társasága mellett csak az ateroszklerózissal és a hipertóniával foglalkozó szakmai társaságok jegyezték. Az ajánlás mögött felsorakozó szervezetek köre azóta minden eddiginél nagyobb lett, kifejezve a megelőzés multidiszciplináris jellegét, olyan társszakmai szervezetek bevonásával, mint a diabéteszsel, a stroke-kal, illetve a viselkedéstudománnyal foglalkozó társaságok. Az ajánlás gyakorlati megvalósításának fontosságát jelzik az alapellátás, a szakdolgozók, illetve a szívalapítványok szintén résztvevő szervezetei. Az irányelv nem használja a bizonyítékok osztályozásában jelenleg széles körben elterjedt besorolási rendszert, amely korlátokkal rendelkezik egy olyan témában, mint a kardiovaszkuláris betegségek megelőzése. A bizonyítékok „hierarchiája” általánosságban nagyobb súlyt ad a kettős vak, randomizált vizsgálatok alapján a gyógyszeres kezelési lehetőségeknek, ugyanakkor kisebb prioritást kapnak az olyan hatalmas előnnyel kecsegtető életmódi változtatások, mint például a dohányzás elhagyása, amelyet „csak” megfigyeléses vizsgálatok támaszt-

nak alá. Az új dokumentumban ezért is a korábbinál is nagyobb jelentőséget kapott a testmozgással, a testsúllyal és az életmóddal foglalkozó szakasz. Az irányelv folytatja az európai kohorsz vizsgálatokon alapuló SCORE-kockázatbecslő rendszer alkalmazását. A fiatal, alacsonyabb abszolút kockázattal, de magas relatív kockázattal rendelkező egyének kockázatát az előző verziótól eltérően nem a 60 éves korra kivetítve határozták meg, hanem egy egyszerű relatív kockázat táblázattal, elkerülendő a fiatalkori túlzott gyógyszerhasználatot. Az ajánlás új, a pulzusszám, a nem, továbbá a BMI és a derékkörfogat jelentőségével foglalkozó fejezetekkel is bővült.

Az irányelv előtti legnagyobb kihívás volt korábban és jelenleg is a gyakorlati megvalósítás, az implementáció. A megelőzési irányelv elsődlegesen a gyakorló klinikus számára készült, és a magas kockázatú egyéneket kezeli legnagyobb prioritásként, hiszen ők nyerhetnek a legtöbbet az adekvát kockázatcsökkentés révén. A most elfogadott negyedik Európai Irányelv azonban az individuális megközelítésen túl a populációs stratégiában is döntő újítással szolgált, minden eddiginél jobban hangsúlyozza az elodázhatatlan társadalmi-politikai szintű döntések szükségességét. Ezt példázza az ugyanabban az évben kihirdetett Egészséges Szív Európai Chartája, amely lényegében a szakmai irányelv politikai megfelelője. Bár a Chartát a Társaság vezetésével nemzeti szinten elsőként Magyarországon fogadták el, sajnálatos, hogy az abban foglalt egészségpolitikai célok és intézkedések legnagyobb része azóta is a megvalósításra vár.

Európai Irányelv a kardiovaszkuláris betegség megelőzéséről a klinikai gyakorlatban: rövidített összefoglaló

Az Európai Kardiológiai Társaság Negyedik Közös Munkacsoportja (Fourth Joint Task Force), illetve más kardiovaszkuláris prevenció társaságok (kilenc társaság képviselői és meghívott szakértők)

Szerzők a Munkacsoport tagjai: Ian Graham elnök^{1*}, Dan Atar¹, Oslo (Norvégia), Knut Boch-Johnsen^{2,3}, Gentofte (Dánia), Gudrun Boysen⁴, Koppenhága (Dánia), Gunilla Burell⁵, Uppsala (Svédország), Renata Cifkova⁶, Prága (Csehország), Jean Dallongeville¹, Lille (Franciaország), Guy De Backer¹, Gent (Belgium), Shah Ebrahim¹, London (Egyesült Királyság), Bjørn Gjelvik⁷, Oslo (Norvégia), Christoph Herrmann-Lingen⁵, Marburg (Németország), Arno Hoes⁷, Utrecht (Hollandia), Steve Humphries¹, London (Egyesült Királyság), Mike Knapton⁸, London (Egyesült Királyság), Joep Perk¹, Oskarshamn (Svédország), Silvia G. Priori¹, Pavia (Olaszország), Kalevi Pyörälä¹, Kuopio (Finnország), Zeljko Reiner⁹, Zágráb (Horvátország), Luis Ruilope¹, Madrid (Spanyolország), Susana Sans-Menendez¹, Barcelona (Spanyolország), Wilma Scholte Op Reimer¹, Rotterdam (Hollandia), Peter Weissberg⁸, London (Egyesült Királyság), David Wood¹, London (Egyesült Királyság), John Yarnell¹, Belfast (Egyesült Királyság), José Luis Zamorano¹, Madrid (Spanyolország).

További szakértők, akik az irányelv egyes részeihez hozzájárultak: Edmond Walma, Shoonhoven (Hollandia), Tony Fitzgerald, Dublin (Írország), Mary Therese Coony, Dublin (Írország), Alexandra Dudina, Dublin (Írország).

Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) Gyakorlati Irányelv Bizottsága (CPG): Alec Vahanian (Elnök) (Franciaország), John Camm (EK), Raffaele De Caterina (Olaszország), Veronica Dean (Franciaország), Kenneth Dickstein (Norvégia), Christian Funck-Brentano (Franciaország), Gerasimos Filippatos (Görögország), Irene Hellemans (Hollandia), Steen Dalby Kirstensen (Dánia), Keith McGregor (Franciaország), Udo Sechtem (Németország), Sigmund Silber (Németország), Michal Tendera (Lengyelország), Petr Widimsky (Csehország), José Luis Zamorano (Spanyolország).

A dokumentumot átnézték: Irene Hellemans (CPG felülvizsgáló koordinátora) (Hollandia), Attila Altiner (Németország), Enzo Bonora (Olaszország), Paul N. Durrington (EK), Robert Fagard (Belgium), Simona Giampaoli (Olaszország), Herry Hamingway (EK), Jan Hakansson (Svédország), Sverre Erik Kjeldsen (Norvégia), Mogens Lytken Larsen (Dánia), Giuseppe Mancina (Olaszország), Athanasios J. Manolis (Görögország), Kristina Orth-Gomer (Svédország), Terje Pedersen (Norvégia), Mike Rayner (EK), Lars Ryden (Svédország), Mario Sammut (Málta), Neil Schneidermann (Egyesült Államok), Anton F. Stalenhoef (Hollandia), Lale Tokgözoğlu (Törökország), Olov Wiklund (Svédország), Antonis Zampelas (Görögország).

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007; 14 (Supp 2): E1-E40

*Levelező szerző: Kardiológiai Osztály, The Adelaide and Meath Hospital, Tallaght, Dublin 24, Írország.
Tel: +353-1-414-4105; Fax: +353-1-414-3052; email: ian.graham@amnch.ie

Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) Irányelvének tartalma kizárólag személyes és oktatási célból jelent meg. Az üzleti célú felhasználás nem engedélyezett. Az ESC írásos engedélye nélkül az ESH Irányelvének egyetlen része sem fordítható le vagy másolható le bármilyen formában. Az engedély írásos kérelemmel igényelhető a Lippincott Williams & Wilkins Kiadónál, a European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation kiadójánál, illetve az ESC engedélyekért felelős megbízottjánál.

Állásfoglalás: Az ESC Irányelve az ESC véleményét tükrözi, és a dokumentum megírásakor elérhető bizonyítékok gondos figyelembe vételével készült el. Az egészségügyi szakembereket biztatjuk arra, hogy az Irányelvet klinikai döntéseik során gondosan vegyék figyelembe. Az irányelv azonban nem írja automatikusan felül az egészségügyi szakemberek személyes felelősségét, amikor megfelelő döntéseket kell hozniuk, figyelembe véve egy adott beteg körülményeit, a beteggel való megbeszélést, illetve amikor megoldható vagy szükséges, a beteg gyámjának/gonozójának véleményét. Szintén az egészségügyi szakember felelőssége, hogy az egyes gyógyszerek vagy segédesszközök felírásakor megfeleljen a vonatkozó szabályoknak és szabályzásoknak.

© Magyar fordítás: Locksley Hall Media Kft., 2010. Minden jog fenntartva.

A magyar nyelvű hivatalos fordítás a Magyar Kardiológusok Társasága és az Európai Kardiológusok Társaság megállapodása alapján, a Magyar Kardiológusok Társasága szakmai ellenőrzésével készült (elnök: Prof. Dr. Forster Tamás).

Előszó

Az irányelvek és a szakértői konszenzus dokumentumok azzal a céllal összegzik és értékelik az összes jelenleg hozzáférhető bizonyítékot egy konkrét témában, hogy segítse az orvosoknak kiválasztani a legjobb kezelési stratégiát adott betegség és adott beteg esetében, számításba véve a prognózisra gyakorolt hatást, illetve az egyes diagnosztikai és terápiás eszközök kockázat-haszon arányát. Az irányelvek nem helyettesíthetik a tankönyveket. Az orvosi útmutatók jogi értelemben vett alkalmazása a korábbiakban került megbeszélésre.

Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC – European Society of Cardiology), illetve más társaságok és szervezetek az utóbbi években nagy számban adtak ki útmutatókat és szakértői konszenzus dokumentumokat. A klinikai gyakorlat befolyásolása miatt az útmutatók kifejlesztésére minőségi kritériumokat hoztak létre abból a célból, hogy a felhasználó számára minden döntés átláthatóvá váljon. Az ESC irányelvi és szakértői konszenzus dokumentumai megfogalmazására és kiadására vonatkozó ajánlások megtalálhatók az ESC internetes oldalán (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>). Röviden összefoglalva, egy adott szakterület válogatott szakemberei minden részletre kiterjedően áttekintik egy adott betegség kezelésének és/vagy megelőzésének már publikált bizonyítékait. A diagnosztikus és terápiás eljárásokat kritikus szemmel értékelik, amely magában foglalja a kockázat-haszon arányának megállapítását is. Elérhető adatok esetén nagyobb populációra kiterjesztve is felméri várható egészségügyi következményeket. Az egyes kezelési lehetőségek bizonyítékainak szintjét, illetve az ajánlások erősségét előre meghatározott skálák szerint súlyozzák és osztályozzák, amelyek rövid összefoglalása az alábbi táblázatokban látható.

Az útmutatókat összeállító bizottság szakemberei nyilatkozatban számoltak be minden olyan kapcsolatukról, amely az érdekellentétet valós vagy lehetséges forrását képezhetik. Ezeket a nyilatkozatokat az „Európai Szív Házban” (European Heart House), az ESC központjában tárolják. Bármely, a dokumentum készülékor történő, az érdekeltségeket befolyásoló változást jelteni kell az ESC felé. A munkacsoport beszámolóját teljes mértékben az ESC finanszírozta, a dokumentum a gyógyszeripar részvétele nélkül készült el.

Az ESC Gyakorlati Irányelv Bizottsága (Committee for Practice Guidelines) vizsgálja felül, és koordinálja a friss irányelvek, illetve a munka- és szakértői csoportok és a konszenzus bizottságok által létrehozott szakértői konszenzusedokumentumok elkészítését.

Az ajánlások osztályozása

- × I. osztály: bizonyíték vagy általános egyetértés, hogy egy adott kezelés vagy beavatkozás jótékony hatású, hasznos és hatékony
- × II. osztály: eltérő bizonyítékok és/vagy eltérő vélemények az adott kezelés vagy beavatkozás hasznosságát/hatékony-ságát illetően
- × II. a osztály: a bizonyítékok/vélemények nagy része a hasznosság/hatékony-ság mellett szól
- × II. b osztály: a hasznosság/hatékony-ság bizonyítékokkal/véleménnyel már kevésbé alátámasztott
- × III. osztály: bizonyíték vagy általános egyetértés, hogy az adott kezelés vagy beavatkozás nem hasznos, vagy nem hatékony, illetve néhány esetben káros

A bizonyítékok szintjei

- × A-szintű bizonyíték: több, randomizált kontrollált tanulmányból vagy metaanalízisből nyert adatok.
- × B-szintű bizonyíték: egyetlen randomizált, kontrollált tanulmányból vagy több, nem randomizált tanulmányból származó adatok
- × C-szintű bizonyíték: szakértők vagy kisebb tanulmányok, retrospektív vizsgálatok vagy regiszter-adatok egymással megegyező véleménye

tumok elkészítését. A bizottság felel az irányelvek, a szakértői konszenzus dokumentumok és a közlemények jóváhagyási folyamatáért. Miután a dokumentumot véglegesítették, és azt a munkacsoportban résztvevő minden szakember jóváhagyta, felülvizsgálat céljából független szakértőkhöz nyújtják be. A dokumentum áttekintését és a CPG végleges jóváhagyását követően kerül csak sor annak kiadására.

A kiadást követően a dokumentum üzenetének terjesztése a legfőbb feladat. A zsebkönyv és a PDA-ra letölthető verziók a napi gyakorlatban is hasznos segédesszközei a betegellátásnak. Néhány felmérés azt mutatta, hogy a célcsoportot képező végző felhasználók néha nincsenek tudatában az útmutatók létezésének, vagy egyszerűen nem alkalmazzák azokat a gyakorlatban. Éppen ezért, a friss irányelvek megvalósítását célzó programok fontos részét képezik az ismeretek terjesztésének. Az ESC-konferenciákat szervező nemzetközi tagtársaságok, illetve befolyásos európai szakmai vezetők számára. A megvalósítással foglalkozó találkozók megszervezhetőek nemzeti szinten is, mielőtt az ESC tagtársaságai az útmutatót jóváhagyták, és az adott nemzet nyelvére lefordították. A megvalósítással foglalkozó programokra azért van szükség, mert a korábbiakban már megfigyelték, hogy a klinikai ajánlások teljes körű alkalmazásával a betegségek kimenetele kedvezően befolyásolható.

Így az irányelvek és a szakértői konszenzus dokumentumok megírása nemcsak a legfrissebb kutatások integrációjára terjed ki, hanem magában foglalja az oktatási eszközök és az ajánlások megvalósításához szükséges programok létrehozását is. A kapcsolat csak akkor lehet teljes a klinikai kutatások, az útmutatók megírása és azok klinikai gyakorlatba történő átültetése között, ha felméréseket készítenek, és adatnyilvántartást hoznak létre annak igazolására, hogy a mindennapi gyakorlat követi-e az útmutatókban ajánlottakat. Az ilyen felmérések és nyilvántartások azt is lehetővé teszik, hogy az útmutatók bevezetésének a betegségek kimenetelére gyakorolt hatását felbecsülhessék. Az útmutatóknak és ajánlásoknak segíteniük kell az orvosokat a döntéshozatalban mindennapi gyakorlatuk során, mindazonáltal az egyes betegek kezeléséről a végző döntést a kezelőorvosnak kell meghoznia.

Bevezetés

Az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének tevélegesen megközelítését az alábbi öt pontból álló alapvetés taglalja.

Miért alkalmazzunk megelőzési stratégiát a klinikai gyakorlatban?

1. Európában a kardiovaszkuláris betegségek vezető szerepet játszanak a korai halálozásban. Fontos okai a rokkantságnak, és nagymértékben hozzájárulnak a növekvő egészségügyi kiadásokhoz.

2. A betegség hátterében lévő ateroszklerózis évek során, alattomosan alakul ki, és a tünetek jelentkezésekor általában már előrehaladott stádiumban van.
3. A kardiovaszkuláris betegségekből eredő halál gyakran hirtelen, még azelőtt következik be, mielőtt a beteg orvosi ellátásban részesülhetne, így számos terápiás beavatkozás már vagy nem alkalmazható, vagy csak tüneti természetű.
4. A kardiovaszkuláris betegségek tömeges előfordulása szorosan összefügg az életmóddal és a befolyásolható életteni és biokémiai tényezőkkel.
5. A rizikótényezők megváltoztatása különösen a magas kockázatú betegekben csökkentette a kardiovaszkuláris betegségek mortalitását és morbiditását.

Az 1990-es évek elejére számtalan hasonló, de egyben zavarba ejtően különböző nemzeti és nemzetközi útmutató jelent meg a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére. A közös megállapodás területeit meghatározandó az ESC, az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) és az Európai Hipertónia Társaság (ESH) közös megegyezés alapján együttműködésüket fejezték ki, amely a szívkoszorúér-betegségek megelőzésére tett ajánlások 1994-ben közzétett teljes sorát eredményezte. Ezeket az irányelveket 1998-ban és 2003-ban a második, illetve a harmadik közös munkacsoport vizsgálta felül. Az irányelvek erőssége, hogy a kezdetektől fogva azt hangsúlyozták, hogy a kardiovaszkuláris betegségek többféle, egymással kölcsönhatásban álló tényező következményei. Ez úgynevezett rizikótáblázatok létrejöttét eredményezte, amelyek megkísérelik leegyszerűsíteni a teljes kardiovaszkuláris rizikóbecslést. Elősegítette továbbá annak felismerését, hogy a rizikókezelés során figyelembe kell venni az összes módosítható kockázati tényezőt.

Az eredeti partnerek felismerték azt, hogy szükségük van – főként a viselkedéstudományok és a cukorbetegség területén – más testületektől és szakértőktől származó segítségre. Az is bebizonyosodott, hogy a családorvosok, ápolók és az önkéntes szervezetek, mint például a Szív Alapítványok számos gyakorlati megelőzési tanácssal szolgálhatnak. A fenti szempontok visszatükröződnék a jelen útmutatóban megnyilvánuló kiterjedt partnerkapcsolatokban és a felkért szakértők névsorában. A Harmadik Közös Munkacsoport Irányelve a koronáriabetegség megelőzése helyett már a kardiovaszkuláris betegség megelőzéséről beszél, ezzel is alátámasztva azt a tényt, hogy az érlemezés az érrendszer bármely részét érintheti. Létrehoztak egy új, SCORE (Systematic CORonary Risk Evaluation) elnevezésű rizikótáblázatot, amely 12 európai követéses tanulmányon alapul, és lehetővé teszi a 10 éves kardiovaszkuláris halálozás felbecslését. Külön táblázatokat alakítottak ki a magas és az alacsony kockázatú európai régiók számára. Részletesebb, világosabb klinikai prioritásokat fogalmaztak meg. A primer és szekunder prevenció elkülönítését kevésbé hangsúlyozták, mivel a kardiovaszkuláris kockázat folyamatosan fennáll; tünetmentes betegben is igazolódhat a vizsgálatok során ateroszklerózis. A táblázatok szigorú, független szakértői felülvizsgálaton estek át.

A Negyedik Közös Munkacsoport figyelembe vette az alábbi, számos területéről származó visszajelzéseket:

1. Részletesebb iránymutatást igényelt a Nemzeti Kollégiumok és Akadémiák Világszervezete, az általános- és családorvosok tudományos társaságai (röviden Családorvosok Világszervezete – WONCA, World Organization of Family Doctors) és az ESC kardiovaszkuláris ápolással foglalkozó munkacso-

portja, mivel ezek a szervezetek képviselik azokat a szakdolgozókat, akik Európa számos országában a leginkább elkötelezettek a preventív tanácsok gyakorlati alkalmazásában.

2. Az ESC jelenlegi, a bizonyítékok fokozati besorolásával kapcsolatos megközelítését részleteiben vizsgálták. Aggodalmukat fejezték ki amiatt, hogy bár a jelenlegi rendszer logikus, mégis hajlamos előnyben részesíteni a gyógyszeres kezeléseket, mivel ezek könnyebben vizsgálhatók kettős vak, randomizált vizsgálatokban, mint az életmódbeli változások, még akkor is, ha a megfigyelésen alapuló tanulmányok szerint hatalmas előnyt jelent például a dohányzásról való leszokás. Ezen okból a fokozati besorolások nem kerültek be a jelen tanulmányba, azonban a téma további megvitatása a későbbiekben egyértelműen javasolt.

3. Minden kockázatfelmérő rendszer, beleértve a SCORE-t is, túlbecsüli a kockázatot azokban az országokban, ahol a kardiovaszkuláris halálozás csökkenése észlelhető és alulbecsüli a kockázatot, ahol a halálozás éppen növekedik. A Munkacsoport mindig is szorgalmazta az országokra szabott útmutatás kifejlesztését, és e folyamat részeként az egyes országokban javasolt a SCORE-táblázatok újbóli beosztása mind a mortalitás, mind pedig a rizikótényezők megoszlásának időbeli tendenciáit is figyelembe véve. A Harmadik Közös Irányelvben a fiatal egyének magas relatív, de alacsony abszolút kockázatának problémáját úgy oldották fel, hogy a fiatal egyének kockázatát statisztikai alapon 60 éves korra kivétíve számolták ki, így azok a személyek azonosíthatók, akik később magas abszolút kockázatnak lesznek kitéve. Ez a megközelítés – szó szerint értelmezve – eltúlzott gyógyszerhasználathoz vezethet fiatal emberek esetén. A jelen útmutatókban ezt a megközelítést egy egyszerű relatív kockázat diagrammal helyettesítették, amelyet a SCORE abszolút kockázat táblázatával együtt kell használni.

4. A SCORE-adatok ismételt vizsgálata arra hívta fel a figyelmet, hogy az önbevalláson alapuló diabéteszrizikóra kifejtett hatását valószínűleg alábecsülik. Szintén több figyelmet szenteltek annak a vitának, amelyben vagy az összes kardiovaszkuláris esemény, vagy csak a halálozás előrejelzése mellett kardoskodnak, továbbá nagyobb hangsúlyt fektettek a nem szerepére, a centrális típusú elhízásra, a magas denzitású lipoprotein (HDL)-koleszterinre, a szívfrekvenciára, és a kardiovaszkuláris betegség azon tüneteire, amelyek a koronáriabetegség tüneteitől különböznek.

Milyen újdonságok jelentek meg a Negyedik Közös Munkacsoport Irányelvében a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésével kapcsolatban?

1. Több visszajelzés az alapellátás és a kardiovaszkuláris ápolás irányából.
2. Nagyobb hangsúly a testmozgáson, a testsúly és az életmód kérdésén.
3. A bizonyítékok jelenlegi fokozati beosztásának korlátait érintő részletes megvitatás.
4. Újrafogalmazott prioritások és célok.
5. A fiatakkori rizikó megközelítésének felülvizsgálata
6. Mind az összes esemény, mind a halálozás figyelembe vétele.
7. Több információ az összes eseményt, a diabéteszt, a HDL-koleszterint és a testtömegindexet (BMI) illetően.
8. Új részek, amelyek a nem, a szívfrekvencia, a BMI/csőpókörfogat, a kardiovaszkuláris betegség egyéb megnyilvánulási formái és a veseelégtelenség szerepével foglalkoznak.

1. táblázat. Teljes kardiovaszkuláris halálozás Európában az összes életkort beleértve – 2000 és környéke (halálesetek száma)

Összes halálozás	Férfiak	4.519.403
	Nők	4.336.346
Összes kardiovaszkuláris halálozás	Férfiak	1.963.644
	Nők	2.307.945
Koronáriabetegség	Férfiak	967.258
	Nők	983.229
Stroke	Férfiak	504.307
	Nők	775.571
Egyéb	Férfiak	492.079
	Nők	637.405

Az Irányelv megkísérel közös nevezőre jutni a különböző szakmákat képviselő testületek és a tudományos diszciplínák között. A WONCA segítségével különleges erőfeszítéseket tettek az alapellátás és a kórház szakembereinek szánt tanácsok összehangolására. Arra ösztönzik a partnertársaságokat, hogy részletesebb útmutatókat dolgozzanak ki, példaként említve az ESH/ESC hipertóniával foglalkozó (4), illetve az ESC/EASD cukorbetegséggel, prediabetésszel és a kardiovaszkuláris betegségekkel kapcsolatos irányelveit (5). A partnerkapcsolatokból következik, hogy ezek az irányelvek összeegyeztethetők lesznek az általános Közös Irányelvekkel.

A kardiovaszkuláris betegségek megelőzésével kapcsolatos nemzeti útmutatók kialakítását szintén kifejezetten támogatják. A Közös Irányelv vázként szolgálhat, amelyen azután a nemzeti útmutatókat a helyi politikai, gazdasági, társadalmi és egészségügyi viszonyokhoz igazítva lehet megalkotni. Az útmutatók létrehozása csak egy lépése a megelőzés folyamatának, mindemellett ajánlott a végrehajtást elősegítő nemzeti, multidiszciplináris kapcsolatok kialakítása is; a végrehajtási stratégiákkal foglalkozó szakasz érint néhány idetartozó kérdést.

Méltányolandó, hogy a Negyedik Közös Munkacsoport Irányelve az orvosok és más, a klinikai gyakorlatban dolgozó egészségügyi szakemberek számára készült. Ezért ezen útmutató fő prioritása a magas rizikójú egyénekre esik, mivel nekik származhat legtöbb előnyük az aktív kockázatkezelésből. Mindazonáltal szükséges ezeket kiegészíteni nemzeti és európai egészségügyi stratégiákkal, amelyek koordinált és átfogó erőfeszítésekkel teljes populációkat céloznak meg azért, hogy csökkentsék a kardiovaszkuláris betegségek európai népességre nehezedő óriási terhét. Ily módon reméljük, hogy az útmutató hozzájárul a jobb minőségű ellátáshoz, amely segít csökkenteni a kardiovaszkuláris betegségterhet Európában. Beszámolhatunk egy új, nagy volumenű kezdeményezésről, az Európai Egészség Kartájáról (European Health Charter), amely elérhető a www.heartcharter.eu címen. A Kartát az ESC, az Európai Unió és az Európai Szívhálózat alkotta meg a WHO-val együttműködve.

A kapcsolat az Egészséges Szív Európai Kartája és a Kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről szóló útmutató között az alábbiakban foglalható össze:

1. Az Egészséges Szív Európai Kartája támogatja az átfogó egészségügyi stratégiák kifejlesztését és alkalmazását, illetve azokat az európai, nemzeti, regionális és helyi szintű intézkedéseket és irányelveket, amelyek támogatják a kardiovaszkuláris egészséget és megelőzik a kardiovaszkuláris betegséget.

2. Ezen irányelvek célja, hogy segítséget nyújtsanak az orvosok és más egészségügyi szakemberek számára, hogy a fenti törekvésben szerepüket teljesen betölthessék, különös tekintettel a hatékony preventív intézkedésekre a mindennapi klinikai gyakorlatban.

3. Azt a konszenzust tükrözik vissza, amely a nagy európai szakmai testületek együttműködéséből ered.

Problémakör: múlt és jelen

Tudományos háttér

A kardiovaszkuláris betegségek több mint 4 millió halálesetben szerepeltek közvetlen okként az ezredforduló környékén (1,9 millió az EU tagországaiban), amely a férfiak esetében az összes korosztályban az összes haláleset 43%-át, nők esetében 55%-át jelentette (1. táblázat a www.ehnheart.org oldalon) (6, 7). Szintén a kardiovaszkuláris betegségek a legfőbb okai a kórházba kerülésnek, amelynek átlagos aránya 2557/100.000 lakos volt 2002 környékén. Ebből 100.000 lakosra számítva 695 esetben koronáriabetegség, 375 alkalommal pedig stroke szerepelt kórokként, azonban az esetek több mint fele más krónikus szívbetegségnek volt betudható. A kardiovaszkuláris betegségek teljes becsült költsége az EU tagországaiban 2003-ban 168.757 millió € volt (8).

A kardiovaszkuláris halálozási arányok változnak a korrallal, a nemmel, a szociális-gazdasági státussal, az etnikummal és a földrajzi régióval. A mortalitási arányok növekednek a korrallal, és magasabbak férfiakban, az alacsonyabb társadalmi és gazdasági helyzetben lévő emberekben, Közép- és Kelet-Európában és a Dél-Ázsiából származó bevándorlókban. Szembetűnő különbségek vannak az európai országok kardiovaszkuláris morbiditásában és mortalitásában, amelyet részben magyaráznak a klasszikus rizikótényezők terén – mint például a dohányzásban, vérnyomás- és vércukorértékekben, szociális-gazdasági különbségekben – fellelhető eltérések.

A teljes kardiovaszkuláris halálozás a nyugat-európai országokban 1970 óta egyenletesen csökkent mind a középkorú, mind pedig az idősebb korosztályban (9). Közép- és Kelet-Európában csak az utóbbi években mutatkozott csökkenés, és még mindig nagyon magasak a halálozási mutatók ezen országokban. Közel 10-szeres különbség van a 35–74 éves kelet-európai és francia férfiak koronária-halálása között, a stroke esetén pedig ez akár 6-szoros is lehet. A koronária-halálózás csökkenése mind Nyugat-, mind Kelet-Európában azokkal a népesség-szintű életmód-változtatásokkal hozható összefüggésbe, amelyek a táplálkozásban és a dohányzásban játszottak szerepet. A koronáriabetegség és a stroke gyakorisága 10 szintén csökkent Nyugat-Európában, azonban más országokban, főként Kelet-Európában és Spanyolországban jelenleg is növekszik.

Gyakorlati szempontok: koronáriabetegség

A koronáriabetegség mortalitásában a 20. század végén bekövetkező változásokat többnyire az incidencia változásaival, mintsem az akut miokardiális infarktus rövidle-folyású, halálos kimenetelű eseteinek változásával magyarázták (11). Nagyobb hangsúlyt kellene helyezni a rizikótényezők és a kísérő, koronáriabetegséget befolyásoló tényezőinek ellenőrzésére. A populáció szinten észlelt vérnyomáscsökkenés csak részben tudható be a kezelésben részesülő, magas vérnyomásban szenvedő betegek növekvő arányának, amely azt sugallja, hogy a

gyógyszeres kezelés fontosságának ellenére a vérnyomáscsökkenés más tényezőkkel sokkal erőteljesebben befolyásolható a teljes populációban. A rizikótényezők ellenőrzése a magas rizikóval rendelkező, illetve ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyénekben különösen a túlsúlyt, a dohányzást és a vérnyomást illetően (így többnyire a cukorbetegség esetében) a kiadott irányelvek ellenére továbbra is gyenge; mindez azt jelzi, hogy szükséges a költséghatékony megelőző intézkedések elterjesztésének és végrehajtásának szervezett módon történő megerősítése (12).

Mivel az akut eseményeket követő túlélés javul, a koronária-betegség prevalenciája növekszik, különösen az idősebb nők körében. Ismert, hogy a diabétesz sokkal erőteljesebb rizikótényezőt jelent a nők számára, így a rizikótényezők ellenőrzése a cukorbetegség körében speciális prioritássá válik. Mivel a túlsúly és az elhízás előfordulása világszerte növekszik, a 2-es típusú diabétesz gyakoriságában bekövetkező növekedés és ezáltal annak minden komplikációja előre kiszámítható. Következésképp, a járványszerűen növekvő elhízásnak az ellátásban előnyt kell élveznie.

A kardiovaszkuláris betegség klinikai megjelenési formái nagyon különbözőek lehetnek. A kórházi statisztikák csak a jéghegy csúcsát fedik fel, mivel a kórházon kívül bekövetkező hirtelen szívhalál esetei még mindig nagy hányadát képviselik az összes kardiovaszkuláris halálozásnak.

Szívelégtelenség

A szív pumpafunkciójának csökkenése gyakori haláloknak számít idős korban, habár ezt a tényt nem mindig tükrözik a halálozási statisztikák a kódolási szabályok korlátai miatt. A szívelégtelenség miatti kórházi felvételek aránya az USA-ban és Európában az utóbbi időben növekedést mutatott. Habár az esetek kis hányada billentyűbetegségnek (gyakran koronária-betegséggel együtt) vagy cardiomyopathiának tudható be, az epidemiológiai tanulmányok azt sugallják, hogy a fejlett országokban az esetek többsége iszkémia következtében alakul ki (13).

Aorta aneurizma és disszekció

Az aorta aneurizma szintén ateroszklerotikus természetű, és növekvő mortalitási tendencia figyelhető meg néhány európai országban (14). Ez egy potenciálisan megelőzhető haláloknak, főleg abban az esetben, ha az aneurizma csak a hasi aortára korlátozódik. Előfordulási gyakorisága 5% a 60 éves, illetve az ennél idősebb férfiakban és 1-2% a nők esetében. Fontos ezen állapot szűrése, mivel az elektív műtéti megoldás 5-8%-os 30 napos mortalitásával szemben a rupturált aneurizma 50%-os halálozása áll; egy, az Egyesült Királyságban elvégzett szűrővizsgálat biztató eredményeket mutatott (15).

Perifériás artériás betegség

Ismert, hogy a koszorús és perifériás ereket ugyanazon patológias folyamatok károsítják, ebből adódóan a szükséges kezelési eljárások is megegyeznek. A perifériás érbetegség (peripheral arterial disease, PAD) közel olyan gyakran jelentkezik nőkben, mint férfiakban (16). A perifériás érbetegség koronária-betegséggel, miokardiális infarktussal és stroke-kal való összefüggése tükrözi az ateroszklerózis kiterjedt jellegét. Mindazonáltal, epidemiológiai tanulmányok alapján kisebb különbségek merültek fel ezen betegségek kockázati tényező-

it illetően. A dohányzás fontosabbnak tűnik a perifériás érbetegség etiológiájában, mint a koronária-betegségben (17). A pozitív családi anamnézis, a magasvérnyomás-betegség, a cukorbetegség, a dyslipidaemia (beleértve a magas teljes és LDL-koleszterinszintet, illetve a csökkent HDL-koleszterinszintet), a magas fibrinogén és C-reaktív protein (CRP) szint, az előrehaladott kor, illetve a mozgásszegény életmód közös rizikófaktoroknak számítanak.

A kockázati tényezők hatékony kezelése, csakúgy, mint a koronária-betegség esetén, elengedhetetlen. A kockázatsökkentés elérhető életmódváltással, elsősorban fizikai aktivitás és testmozgás révén, a dohányzás abbahagyásával, továbbá olyan gyógyszeres kezeléssel, amelyekben statinok, trombocitaaggregáció-gátlók, antitrombotikus kezelés, ACE-gátlók és béta-blokkolók szerepelnek (16, 18, 19). Az ilyen betegek esetében alkalmazott statinkezelés jótékony hatásait nagy tanulmányok támasztják alá (20). A statinok nemcsak a perifériás érbetegség és a vaszkuláris események kockázatát csökkentik, hanem javítják a perifériás érbetegséghez társuló tüneteket is. Szintén bizonyított, hogy a statinok csökkentik a sebészeti mortalitást, és javítják a graft átjárhatóságát és a végtagmegtartás lehetőségét perifériás érbetegségben szenvedő egyénekben (21).

Stroke

A stroke gyakorisága hatványozottan növekszik a koraival, amely a 35–44 éves korosztályban évente 25 beteget, míg a 75–84 évesek körében évente 1500 beteget jelent 100.000 lakosra nézve. Számos országban a stroke a harmadik vezető haláloknak. Az agyállományi és a subarachnoideális vérzés a stroke eseteinek 10, illetve 5%-át teszi ki. A stroke agy- és kisér-betegség, kardiogén vagy az aortaívből származó embólus, vagy egyéb ritkább, ismert ok következtében alakulhat ki, ellenben az esetek nagy hányadában az etiológia ismeretlen marad (22).

A legfontosabb rizikótényező a hipertónia, ezt követi sorban a dohányzás és a diabétesz. Egyéb tényezők még az ülő életmód, a túlzott alkoholfogyasztás, a droghasználat, a magas koleszterinszint, az orális fogamzásgátlók vagy posztmenopauzáisan adott hormonkészítmények alkalmazása, a túlsúly, az alacsony társadalmi-gazdasági státusz és az extracranialis erek ateroszklerózisa.

Gyakorlati szempontok: a stroke megelőzése és kezelése

A magas vérnyomás kezelése mind az iszkémiás, mind a vérzéses stroke rizikóját csökkenti. Az antihipertenzív kezelés legfontosabb hatása a stroke-megelőzés. Ösztönözi kell a dohányzástól való leszokást és a fizikai aktivitást. Kis mennyiségű alkohol fogyasztása feltehetően nem káros. A statinterápiát illetően a stroke-on átesett betegeket a kardiovaszkuláris betegségek egyéb megjelenési formáihoz hasonló módon kell kezelni. A 70%-nál nagyobb mértékű arteria carotis interna stenosisal rendelkező tünetes betegeknél a carotis endarterectomia csökkenti a stroke recidíva rizikóját.

Profilaktikus véralvadásgátló kezelés: az INR (international normalized ratio) 2-3 közötti terápiás tartományában csökken a pitvarfibrillációban szenvedő betegek stroke-rizikója. A trombocita-gátló kezelés a nem-kardiogén iszkémiás stroke-on átesett betegek esetében indikált. A napi 75-100 mg-os adagban

alkalmazott aszpirin a legszélesebb körben használt gyógyszer. Dypiridamol és aszpirin kombinációjával további rizikócsökkenés érhető el. Az iszkémiás cerebrovaszkuláris betegségben szenvedő betegekben a clopidogrel az aszpirinhez hasonló hatással bír, azonban a fentiek kombinációja nem ajánlott a stroke-on átesett betegek esetében. További átfogó áttekintés olvasható az Európai Stroke Kezdeményezésben (23).

Prevenációs stratégiák és irányvonalak

Tudományos háttér

Három kardiovaszkuláris megelőzési stratégiát különböztethetünk meg: lakossági, magas kockázati és másodlagos megelőzési stratégiát. Mind a három elengedhetetlen, és egymást kiegészítik. A lakossági megelőzés kritikus szereppel bír a kardiovaszkuláris betegségek teljes prevalenciájának csökkentésében, mivel célja a rizikófaktorok népességi szinten történő csökkentése az egész lakosságot érintő életmód- és környezeti változásokon keresztül anélkül, hogy az embereket orvosi vizsgálatnak vetnék alá. Ezt a stratégiát többnyire ad hoc intézkedések és közösségi intervenciók révén érik el.

A teljes kardiovaszkuláris rizikó csökkentését megcélzó stratégiák közé a magas kockázattal rendelkezők elsődleges megelőzési, illetve a másodlagos megelőző stratégiák tartoznak. Az előbbi stratégia a kockázati megoszlás felső részébe tartozó egészséges egyénekkel, míg az utóbbi a már ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedőkkel foglalkozik. Ahhoz, hogy egy kardiovaszkuláris eseményt megelőzzünk, olyan egyéneket is be kell vonnunk a prevencióba, akik számára mindez nem szolgál nyilvánvaló haszonnal (paradox prevenció). Továbbá az egy eset megelőzéséhez szükséges kezelendő betegszám változni fog a különböző populációkban és alcsoportokban (pl. nőkben) az esetek gyakoriságától, a rizikótényezők megoszlásától és a betegség előfordulási arányától függően.

Gyakorlati szempontok: politikai kérdések

A Negyedik Munkacsoport teljes mértékben támogatja a nagyobb nemzetközi szervezetek kezdeményezéseit a népességi szintű megvalósításra irányuló lépéseikben. Ilyen például a WHO Alapegyszemélye a Dohányárúk Ellenőrzésére (WHO Convention for Tobacco Control) (24), az Európai Unió kezdeményezése az elhízást illetően (25), a WHO diétára, testmozgásra és egészségre irányuló Globális Stratégiája (WHO Global Strategy on Diet) (26), továbbá az Egészséges Szívről szóló Osakai Nyilatkozat (Osaka Declaration on Heart Health). Mindez az alábbiakban foglalható össze.

1. Felhívja a kormányok figyelmét arra, hogy az egészségügyi kérdései nemcsak az egészségügyi minisztériumok ügye.
2. A tudósok és az egészségügyi szakemberek járulhassanak hozzá az egészséges szívről szóló tervezet nyilvánosság előtti ismertetéséhez.
3. Az iskolák és egészségügyi szakemberek tarthassanak közösségszervező, társadalmi marketing és támogatási módszerekről szóló képzéseket.
4. Az egészségügyi minisztériumok, a civil és a szakmai szervezetek készítsenek terveket az egészséges szív eszméjét támogató erőforrások politikai szintű kezelésére.
5. A WHO növelje tovább a kapacitását az egészséges szív promóciójában az összes WHO-régióban és tagállamban.

Hasonlóképpen, az Európai Unió Munkügyi és Szociálpolitikai Bizottsága (Council on Employment, Social Policy, Health, and Consumer Affairs) 2004 júniusában, illetve a 2005. június 29-i Luxemburgi Nyilatkozatot létrehozó Egészséges Szív Európai Konferenciája meghatározta azokat a jellemzőket, amelyek a kardiovaszkuláris egészség eléréséhez szükségesek.

- × A dohányzás kerülése.
- × Megfelelő fizikai aktivitás (naponta legalább fél óra).
- × Egészséges étrend.
- × Túlsúly kerülése.
- × 140/90 Hgmm alatti vérnyomás.
- × 5 mmol/l (~200 mg/dl) alatti teljes koleszterinszint.

A Negyedik Munkacsoport azt szorgalmazta, hogy minden ország egészségügyi szakemberei aktívan vegyenek részt az efféle nemzeti és nemzetközi, politikai és közösségi intervenciók kidolgozásában és végrehajtásában.

Prevenció a klinikai gyakorlatban

Nincs arra bizonyíték, hogy a koszorúér-betegség és a stroke korai stádiumának kimutatására szolgáló tömeges szűrés költség-hatékony módja lenne a betegség megelőzésének. Magas kockázatú egyének azonosítására szolgáló biológiai rizikótényezők, illetve életmód meghatározásához az alábbiakra van szükség:

- × pontos és megfelelő mérési módszerek rutinszerű elérhetősége,
- × megfelelő időráfordítás a tanácsadásban és a kezelésben,
- × folyamatos ellátás,
- × a kezeléshez való, a szociális-gazdasági státustól független hozzáférhetőség.

A koszorúér-betegség másodlagos prevencióját szolgáló programok hatékonynak bizonyultak az ellátási folyamat, az ismételt kórházi felvételek, a funkcionális állapot és a teljes mortalitás javításában különösen akkor, ha testmozgást tartalmazó programokat is magukban foglaltak. Mindazonáltal ezen programok hatékonysága meglehetősen szerény, és költség-hatékonyságuk nagy méretekben továbbra is bizonytalan (27, 28).

A tudományos bizonyítékok értékelése

Tudományos háttér

A bizonyítékokon alapuló orvoslást (Evidence Based Medicine, EBM) az egyéni klinikai tudás és a legjobb elérhető, rendszeres kutatásból származó klinikai bizonyítékok integrációjaként lehet meghatározni. A kutatás megválaszolható kérdések felvetését foglalja magában, amelyek a legjobb bizonyítékot keresik, kritikusán vizsgálva és alkalmazva azt az egyénre szabott betegellátásban, illetve értékeli magát az eljárást (29). A több mint egy évtizedes, oktatásban tett erőfeszítések ellenére még mindig az elvártnál kevesebb klinikus praktizál az EBM-nek megfelelően (30).

Ez a beszámoló az ESC Negyedik Közös Munkacsoportja és más, a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójára létrejött európai társaságok támogatásával igyekszik útmutatással szolgálni. A Munkacsoport szeretné, hogy ezen irányelvek a lehető legnagyobb mértékben bizonyítékokon alapuljanak. A jó irányelvek jelentik a legfontosabb eszközt az egészségügyi ellátás és a betegségek kimenetelének javításában (31). Mint korábban már látható volt, a hiteles bizonyítékokon alapuló útmutatókat nagyobb valószínűséggel alkalmazzák (32).

A klinikai irányelvektől elvárható tulajdonságok:

1. Érvényesség, validitás.
2. Reprodukálhatóság.
3. Megbízhatóság.
4. Klinikai alkalmazhatóság.
5. Klinikai rugalmasság.
6. Egyértelműség.
7. A bizonyítékok aprólékos dokumentációja.
8. Az útmutatók rendszeres felülvizsgálata.
9. Az útmutatókban érintett kulcscsoportok bevonása.

Mit értünk „bizonyíték” alatt?

Az intervenciók és a diagnosztikus módszerek értékelése során a bizonyítékok forrásainak széles köre vehető igénybe: tapasztalat, retrospektív esetáttekintés, esetbeszámolók, esetsorozatok, időbeli és földrajzi összehasonlítások, gyógyszer- (és marketing-) felügyeleti tanulmányok, gyógyszer-epidemiológiai adatbázisok, keresztmetszeti tanulmányok, esetkontroll-tanulmányok, követéses (kohorsz) vizsgálatok, randomizált kontrollált vizsgálatok, illetve a vizsgálatok és megfigyelő tanulmányok rendszeres áttekintése. Hagyományos módon a bizonyítékok hierarchiáját javasolják eszközként az ajánlások közötti rangsor megállapításához, amely a rendszeres áttekintéseket a hierarchia csúcsára, míg az esetbeszámolókat annak aljára helyezi. Mindazonáltal ez a megközelítés félrevezető lehet, mivel a bizonyíték minősége végső soron a megválaszolható kérdéstől függ.

Világos, hogy a különböző kérdések különböző tudományos módszereket igényelnek, és a csak egy forrásból eredő bizonyítékokba vetett bizalom, az egyéb források kizárása mellett félrevezető lehet. Ez különösen igaz a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójában. Az életmód-változtatás, mint a dohányzás abbahagyása, a testmozgás, az egészséges étkezés a gyógyszeres kezelésekhez képest kevésbé alkalmasak kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatok elvégzésére, és a randomizált, kontrollált tanulmányok elsőbbségéhez való ragaszkodás azt eredményezheti, hogy az irányelvekben a túlzott gyógyszerhasználat kerül előtérbe. A rendszeres áttekintések és randomizált kontrollált vizsgálatok nem a legmegfelelőbb módszerek a kezelés ritkán előforduló kockázatainak azonosításában. Lehet, hogy az esetbeszámolók hívják fel a figyelmet először arra, hogy egy kezelés veszélyeket rejt, de ezeket szükséges nagy, prospektív felügyeleti felmérésekben is meg erősíteni.

A bizonyítékok besorolása

Az irányelvek és az ajánlások kialakítása során a bizonyítékok használatában fontos, hogy különbséget tegyünk a bizonyíték minősége (megbízható-e, kicsi-e az elfogultság lehetősége, általánosítható-e) és a bizonyítékokkal alátámasztott ajánlások erőssége között. Nem minden magas minőségű bizonyíték érdemel erős ajánlást.

Az útmutatókat létrehozó bizottságok általában a „bizonyítékok hierarchiája” megközelítést alkalmazták. Ennek a módszernek az alkalmazásához a bizonyítékok minőségéről (pl. teljességet, elfogultság lehetőségét, a becsült kimenetel helytállóságát illetően) egyértelmű, határozott vélemény kialakítására van szükség. A klinikai útmutatók kialakítása során kritikus szemmel vizsgálva egyaránt figyelembe kell venni a beavatkozások előnyeit és kockázatait. Míg az ilyen megközelít-

tés átláthatóságot nyújt, vannak hátrányai is, mint ahogy azt már a korábbiakban röviden ismertettük. A besorolt ajánlások bevezetésében szintén adódnak nehézségek. Például, egy útmutató bevezetése során néhány ajánlást (amelyek döntő jelentőséggel bírnak az ellátás átfogó javításában) lehet, hogy csak kevés erős bizonyíték támaszt alá, vagy nincs is ilyen bizonyíték. Amennyiben források szűkösége alapján olyan döntés születik, hogy csak a magas grádusú ajánlásokat vezetnek be, akkor az irányelvek fontos részletei kikerülhetnek a figyelmet. Következésképpen szükséges kifejleszteni egy olyan rendszert, amely megőrzi képességét az átláthatóság fenntartására, de megelőzi a végrehajtási folyamat visszasságait.

A WHO felállított egy munkacsoportot egy ilyen rendszer létrehozására, amelyet GRADE-nek neveztek el. A bizonyíték besorolása a megválaszolt kérdésekre vonatkozó kimenetel alapján történt, amelyet négy szempontból értékelnek: a tanulmány kialakítása (study design), minősége, következetessége és általánosíthatósága. A fenti jellemzők pontozása alapján a bizonyíték minősége egy specifikus kimenetel szempontjából magas, mérsékelt, alacsony és nagyon alacsony szintű lehet (33). Ez a rendszer nem képes kezelni a fent tárgyalt problémák végrehajtását, de világos, határozott elképzelést ad arról, hogy egy beavatkozás előnyei többet nyomnak-e a latban, mint a mellékhatások, ezáltal átlátható módszert nyújtanak a végrehajtásra szolgáló intervenciók rangsorolására. Ahogy a rendszer használatával kapcsolatos tapasztalatok bővülnek, valószínűleg egyre szélesebb körben alkalmazott eszközzé válik a klinikai iránymutatásban.

A bizonyítékok és az útmutatás problémái

Megpróbáltunk gondoskodni arról, hogy az ajánlások a legmegfelelőbb bizonyítékokkal legyenek alátámasztva. A populációs megelőző programok, megfigyeléses epidemiológiai eredmények fontos kezdő lépést jelentenek az okozati viszony megfontolása során. Viselkedésszerű változások, mint a dohányzás abbahagyása és a testmozgás, a gyógyszeres kezelésekhez viszonyítva kevésbé alkalmasak a randomizált, kontrollált vizsgálatok elvégzésére. Természetesen a megfigyeléses tanulmányok rendszeres áttekintése kívánatosabb lenne, mint az egyes tanulmányok idézése, azonban fontos annak tudatában lenni, hogy az adatok összegyűjtése által nyújtott megnövekedett pontosság hamis lehet, amennyiben az összezavaró és egyéb torzítások ellenőrzése nem megfelelő az alapul szolgáló tanulmányokban (34).

Növekvő problémát jelent az epidemiológiában, hogy néhány összefüggés ok-okozati viszonyát rosszul ítélték meg. Úgy tűnik ez a helyzet az antioxidáns vitaminok esetében, ahol a megfigyeléses tanulmányok elfogadható védőhatást sugalltak, de a randomizált, kontrollált vizsgálatok azt mutatták, hogy ezek az intervenciók akár károsak is lehetnek (35, 36).

További gondot jelent számunkra az elérhető bizonyítékok természete. A bizonyítékok többsége inkább a gyógyszeres kezelésekre vonatkozik, mintsem az életmóddal kapcsolatos intervenciókra vagy az egészségügyi rendszer tökéletesítésére. Az intervenció hatásainak vizsgálata során, ahol fellelhetőek voltak, különleges fontosságot tulajdonítottunk a Cochrane rendszeres áttekintéseknek, mivel ezeket szigorú standardok szerint hajtják végre, és időszakosan frissítik. Ahol voltak, más rendszeres áttekintést is felhasználtunk, és csak utalást tettünk azokra az egyéni vizsgálatokra, amelyek különösen érde-

kesnek, vagy egy klinikai kérdések világos megválaszolásához kellően nagyban bizonyultak. Jeleztük, ha egy bizonyítékot elégtelennek éreztünk.

A hatások mértékének vizsgálata során, nem a kezelésre szorulókat használtuk, mivel ez számos nyilvánvaló problémát rejt magában (37) különösen a preventív kardiológiában, ahol a kardiovaszkuláris betegségek alapértékei igen változatosak Európa-szerte. Következésképp alacsony, közepes és nagy rizikóval rendelkező országok szerint kellene a kezelésre szorulókat számát meghatározni, továbbá szükséges lenne a kor és a nem szerinti számok ismerete. A kezeléssel kapcsolatos relatív kockázatcsökkenés alkalmazható az összes európai populációra, korcsoportra, férfiakra és nőkre, mivel általában a legtöbb kezelés ugyanolyan relatív haszonnal jár a különböző kockázati szinteken.

Gyakorlati szempontok

Ebben a beszámolóban megkíséreltük a bizonyítékokon alapuló megközelítést követni. A következő kérdéseket tettük fel:

- × Mi a bizonyíték arra, hogy specifikus rizikótényezők okoznak-e a kardiovaszkuláris betegséget?
- × Van-e bizonyíték arra, hogy ezen rizikófaktorok más-más jelentőséggel bírnak azokban, akiknél kardiovaszkuláris betegséget állapítottak meg, illetve azokban, akiknél kardiovaszkuláris betegség nem áll fenn?
- × Mi a bizonyíték arra, hogy a populációsintű intervenciók a rizikótényezők csökkenéséhez és a kardiovaszkuláris betegség prognózisának javulásához vezetnek?
- × Mi a bizonyíték arra, hogy az egyénszintű intervenciók a rizikótényezők csökkenéséhez és a kardiovaszkuláris betegség prognózisának javulásához vezetnek?

Módszeresen és kritikus szemmel tekintettük át az idevonatkozó szakirodalmat, hogy minden egyes feltett kérdésre válasz kapjunk. Egyértelmű, hogy vannak bizonyos nehézségek az ESC hierarchikus osztályozást illetően. A jelenlegi rendszer hajlamos előnyben részesíteni a gyógyszeres kezeléseket a nagyobb életmódbeli változtatásokkal szemben, mivel az utóbbiak kevésbé alkalmas a kettős vak, randomizált, kontrollált vizsgálatok elvégzésére. Emiatt egy hosszadalmas vitát követően a Munkacsoport nem foglalta bele a dokumentumba a már előkészített besorolási táblázatot.

Komoly erőfeszítéseket tettünk azért, hogy a különböző résztvevő társaságokon keresztül az útmutatók bevezetésre kerüljenek. A korábbi útmutatókat az EUROASPIRE I és II segítségével értékeltük (38, 39).

Prioritások, teljes kockázatbecslés és célok

Bevezetés

Kezdetben azt hangsúlyozták, hogy az irányvonalak csak útmutatóként, és nem didaktikus szabályokként szolgálnak. Azokat csak a klinikus saját ismereteinek és ítéletének, a helyi viszonyok és a gyakorlati megvalósíthatóság fényében, a beteg is szem előtt tartva, illetve a legújabb ismeretek birtokában lehet csak értelmezni. Valóban kifejezett támogatást élveznek a nemzeti útmutatók kialakítására tett törekvések, a célokkal, prioritásokkal és bevezető stratégiákkal együtt, amelyeket mind orvosi, mind gazdasági szempontból a helyi viszonyokhoz igazítanak.

A javasolt fontossági sorrend célja, hogy segítse az orvost az egyes betegek ellátásában, ezért figyelembe veszi azt, hogy a legnagyobb rizikóval rendelkező egyének nyerik a legtöbbet a kockázatkezeléssel. És jöllehet az ilyen egyének profitálnak leginkább a prevencióból, a halálesetek többsége mégis az alacsony rizikójú közösségekben fordul elő, egyszerűen azért, mert a magas rizikójú személyekhez képest sokkal több ilyen egyén él. Náluk – paradox módon – abszolút értelemben sokkal több esemény következik be – ez az ún. Rose-féle paradoxon. Így a magas rizikójú egyének kezelési stratégiáját ki kell egészíteni közegészségügyi lépésekkel, hogy amennyire csak lehet, csökkentsük a kardiovaszkuláris rizikófaktorok populációs szintjét, és támogassuk az egészséges életmódot.

A teljes rizikóbecslés ösztönzése, mint a betegellátás útmutatásának lényeges eszköze, az irányelvek sarokkövét jelentette már az első (1994-es) kiadástól kezdve. Ez azért van így, mert a klinikusok a teljes embert (és nem az egyéni rizikótényezőket) kezelik, akiknél általában a kardiovaszkuláris kockázat számos rizikófaktor hatásainak kombinációját tükrözi, amelyek egymást befolyásolják, időnként egymást felerősítik.

Bár a klinikusok gyakran kérdezik, hogy mi az a küszöbérték, ami felett már beavatkozásra van szükség, ennek meghatározása problematikus, mivel a kockázat folytonosságot képvisel, és nincs egy konkrét pont, ahol például egy gyógyszer automatikusan indokoltá válik. Ezzel a kérdéssel részleteiben foglalkozunk, mivel ez egyúttal az alacsony abszolút, de magas relatív kockázatú fiatalok tanácsadási módjának a kérdése is, és mert tény az is, hogy minden idős ember végső soron a halál magas kockázatának és a túlzott gyógyszeres kezelésnek lesz kitéve.

A kardiovaszkuláris prevenció minden részletre kiterjedő céljai arra szolgálnak, hogy csökkentsék a magas abszolút kockázatú egyénekben a mortalitást és morbiditást, továbbá segítsék az alacsony rizikóval rendelkezőknél ezt az állapotot megőrizni az egészséges életmódon keresztül. Ebben segítséget nyújthatnak a rizikótáblázatok; például amennyiben a vérnyomást nehéz teljes mértékben normalizálni, a kockázat még mindig csökkenthető a dohányzás abbahagyásával, vagy esetleg a koleszterinszintek további csökkentésével. Habár az ebben az útmutatóban megtalálható teljes kardiovaszkuláris kockázatra vonatkozó küszöbértékek önkényesek, az egyéni rizikótényezők céljai még inkább problémát jelentenek, mivel a későbbiekben is vitákra adnak majd okot, nem mindig valósíthatók meg, és mivel figyelemre méltó módon úgy tűnik, hogy a prevenció egy-rizikótényezős megközelítését támogatja. Jelenleg a klinikusoknak útmutatásra van szükségük, így megkíséreltük meghatározni az egyéni rizikótényezők szükséges szintjeit más specifikus célokkal összefüggésben.

Prioritások

A magas rizikó csoportba tartozó egyének tehetik szert a legnagyobb haszonra a preventív erőfeszítések által. Mindez az alábbi fontossági sorrendet szüli.

Mik a klinikai gyakorlatban a kardiovaszkuláris prevenció prioritásai?

1. Igazolt kardiovaszkuláris betegség.
2. Tünetmentesség és egyidejű emelkedett kardiovaszkuláris kockázata esetén.
 - 2.1 a többszörös rizikótényezők miatt megnövekedett teljes kardiovaszkuláris kockázat (kardiovaszkuláris betegség-

ből eredő halál 10 évre számított kockázata meghaladja az 5%-ot),

- 2.2. 2-es típusú diabétesz, illetve mikroalbuminuriával járó 1-es típusú diabétesz, továbbá
- 2.3. egy-egy rizikótényező jelentős emelkedése, különösen célszervkárosodás esetén.
3. Közeli vérrokonoknál korán jelentkező ateroszklerotikus betegség, vagy kifejezetten magas rizikóval.

Mik a kardiovaszkuláris prevenció fő céljai?

1. Támogatni az alacsony rizikó csoportba tartozókat ennek az állapotnak az egész életen át tartó megőrzésében és segíteni a megnövekedett teljes kardiovaszkuláris rizikó csökkentését.
2. Az egészséges életmódra törekvő életforma kialakítása:
 - 2.1. dohányzás kerülése,
 - 2.2. egészséges étrendváltást,
 - 2.3. fizikai aktivitás: 30 perces közepes mértékű aktivitás naponta,
 - 2.4. a BMI 25 kg/m² alatt; a centrális elhízás kerülése,
 - 2.5. vérnyomás 140/90 Hgmm alatt,
 - 2.6. a teljes koleszterinszint 5 mmol/l (~190 mg/dl) alatt,
 - 2.7. LDL-koleszterin szint kevesebb, mint 3 mmol/l (~115 mg/dl),
 - 2.8. vércukorszint alacsonyabb, mint 6 mmol/l (~110 mg/dl).
3. Szigorúbb rizikófaktor-kontroll elérése a magas rizikójú alanyok esetében különösen azoknál, akik ismert kardiovaszkuláris betegségben vagy diabéteszben szenvednek:
 - 3.1. amennyiben lehetséges, a vérnyomás legyen kevesebb, mint 130/80 Hgmm,
 - 3.2. teljes koleszterinszint <4,5mmol/l (~175 mg/dl) – és amennyiben lehetséges – <4 mmol/l (~155 mg/dl),
 - 3.3. LDL-koleszterinszint <2,5mmol/l (~100 mg/dl) – és amennyiben lehet – <2 mmol/l (~80 mg/dl),
 - 3.4. éhgyomri vércukor <6 mmol/l (~110 mg/dl) és a HbA_{1c} <6,5%, amennyiben ez lehetséges.
4. A magas kardiovaszkuláris rizikójú alanyok kardioprotektív gyógyszeres kezelésének megfontolása különösen azok esetében, akiknél már igazolódott kardiovaszkuláris betegség.

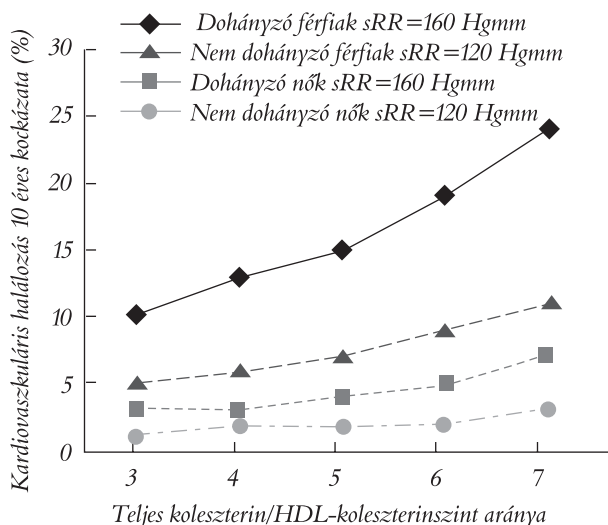
Általánosságban azt a középkorú személyt, akinél a 10 évre számított kardiovaszkuláris rizikó eléri, vagy meghaladja az 5%-ot, magas kockázatúnak tekintjük. A FINRISK MONICA adatainak vizsgálata (amelyek jelentős mértékben hozzájárultak a SCORE magas kockázatu populációs táblázatához) azt sugallja, hogy a megegyező teljes rizikó (azaz a halálos és a nem-halálos kardiovaszkuláris események kockázata) mintegy 10%-kal több a fiatal férfiak és 10%-kal kevesebb a nők, illetve az idősek esetében. A gyógyszeres kezelés szükségessége valószínűsége tovább nő az emelkedő kockázattal.

Teljes kockázatbecslés

A teljes kardiovaszkuláris kockázat a jelen útmutató szövegösszefüggésében az egy bizonyos idő alatt, egy személyben bekövetkező ateroszklerotikus kardiovaszkuláris esemény valószínűségét jelenti.

A kezelésekkel kapcsolatos döntéseket megelőző teljes kockázatbecslés jelentőségét az 1. ábra és a 2. táblázat szemlélteti. Az ábra mutatja, hogy a lipidszinteknek csekély hatásuk van a kockázatra azokban a nőkben, akik egyébként alacsony kockázatnak vannak kitéve, másrészt a női nemből eredő kockázati

1. ábra. A 60 éves nők és férfiak kardiovaszkuláris halálozásának 10 éves kockázata és a teljes koleszterinszint: HDL-koleszterinszint arányának összefüggése rizikófaktorokkal és azok nélkül: a SCORE-program rizikószámoló függvénye alapján. sRR=szisztolés vérnyomás



előny elvész a dohányzás és az enyhe fokú hipertónia együttes fennállásával. A 2. táblázat azt mutatja, hogy az a személy, akinek a teljes koleszterinszintje 8 mmol/l, akár 10-szer kisebb rizikónak lehet kitéve annál, aki bár 5 mmol/l-s értékkel bír, de egyben dohányzó, magas vérnyomásban szenvedő férfi. Az egyes rizikótényezők randomizált, kontrollált gyógyszerterápiái nem szolgálnak megfelelő mennyiségű adattal ahhoz, hogy ezeket a kérdéseket teljes terjedelmükben tárgyaljuk. Míg az EuroAspire-hoz hasonló (38, 39) vizsgálatok azt sugallják, hogy a magas rizikójú alanyoknál a kockázatkezelés nem megfelelő, az is valószínű, hogy azokkal a betegekkel kapcsolatban, akiknél még nem történt vaszkuláris esemény, fennáll a gyógyszeres kezelés eltűlésének lehetősége a többnyire magas kockázattal rendelkező férfiakon elvégzett vizsgálati eredmények alacsony rizikójú egyénekre történő helytelen kivetítése miatt. A nők, az idősek, illetve a fiatal alanyok általában alulreprezentáltak azokban a klasszikus gyógyszerterápiákban, amelyek a mai napig formálják az irányelveket.

A klinikai gyakorlatra kifejtett hatások miatt nagyon fontos az orvosok számára, hogy képesek legyenek a kockázatot gyorsan felbecsülni és megfelelő pontossággal logikus kezelési döntéseket hozni.

2. táblázat. A kockázati tényezők kombinációinak hatása a kockázatra

Nem (év)	Életkor (mmol/l)	Koleszterinszint (Hgmm)	Vérnyomás	Dohányzás	Kockázat (%)
Nő	60	8	120	Nem	2
Nő	60	7	140	Igen	5
Férfi	60	6	160	Nem	8
Férfi	60	5	180	Igen	21

Kockázatelemzés

Hogyan értékeljük a kardiovaszkuláris rizikót gyorsan és egyszerűen?

1. Azok, akiknél ismert:

- × kardiovaszkuláris betegség
- × 2-es típusú diabétesz vagy mikroalbuminuriával járó 1-es típusú diabétesz,
- × az egyéni kockázati tényezők igen magas szintje, már a magas kardiovaszkuláris kockázati csoportba tartoznak, és így az összes rizikófaktort kezelni kell.

2. A fenti kategóriákba nem sorolható egyének esetén „A SCORE” rizikótáblázatai alkalmazandók a teljes kockázat felmérése során. Ez kifejezetten fontos, mivel sok ember több, enyhén emelkedett rizikófaktorral rendelkezik, amelyek kombinálódva váratlanul magas kardiovaszkuláris kockázati szinteket eredményezhetnek.

A teljes rizikó könnyű és gyors becslésének igénye az 1994-es és 1998-as Irányelvekben (1, 2, 41) kockázattáblázatok kialakításához vezetett, azonban számos probléma merült fel velük kapcsolatban. Először is a Framingham-tanulmányból származó amerikai adatokra épült, és így a táblázat alkalmazhatósága az összes európai országra kétséges volt. Másodszor, az alkalmazott adathalmaz meglehetősen kicsi volt. Harmadszor, a nem-halálos kimenetelű kardiovaszkuláris események definíciói eltértek a számos más tanulmányban szereplő meghatározásoktól, amely így megnehezítette a táblázat jóváhagyását.

A 2003-as Irányelv (3) egy új rendszert, a SCORE-t alkalmazott a kockázatbecslésben, amely 12 európai követéses tanulmány adataira épült, és 205.178 főnyi, 1970 és 1988 között vizsgált beteget foglal magában összesítve 2,7 millió éves utánkövetéssel és 7934 kardiovaszkuláris halálesettel.

A SCORE-hoz hasonló rizikótáblázatok a rizikóbecslés megkönnyítését szolgálják a látszólag egészséges emberekben. Az olyan betegek, akik egy klinikai eseményen, például akut koronária szindrómán, vagy stroke-on estek át, illetve azok, akik 2-es típusú diabéteszben vagy mikroalbuminuriával járó 1-es típusú diabéteszben szenvednek, vagy egy-egy jelentősen megnövekedett rizikótényezővel rendelkeznek, már kifejezetten magas kockázatiaknak számítanak, és automatikusan a határozott rizikófaktor-értékelés és az érélyes kezelés jelöltjeinek vehetők.

A SCORE számos lényeges pontjában különbözik a korábbi kockázatbecslő rendszerektől és a jelen útmutatók céljából némileg módosítottuk.

- × A SCORE-rendszer az első halálos ateroszklerotikus esemény 10 éves rizikójának megbecslésére szolgál, legyen az miokardiális infarktus, stroke, aortaaneurizma vagy egyéb. Tartalmazza az összes olyan BNO-kódot, amely ateroszklerotikus betegséget jelölhet. Az egyéb rendszerek többsége csak a koronáriabetegség rizikóját becslik meg.
- × Szándékos volt, hogy az összes esemény (halálos és nem-halálos) helyett inkább a kardiovaszkuláris halálózásra esett a választás, ez azonban nem aratott osztatlan sikert. A nem-halálos események mértéke nagyban függ a meghatározásuk során használt definícióktól és módszerektől. Forradalmi változások történtek mind a diagnosztikus vizsgálatokban, mind a kezelési eljárásokban amióta a SCORE vizsgálati csoportjait kialakították. A mortalitás használata nagyon fontos, mivel lehetővé teszi a rendszer újralibrálását, számításba véve az időbeli tendenciákat a kardiovaszkuláris

halálózásban. Bármely kockázatbecslő rendszer azokban az országokban, ahol csökkent a halálózás, magasabb, míg ahol növekedett, alacsonyabb értéket ad meg. Az időszakos változtatások figyelembevételére szolgáló újralibrálás abban az esetben végezhető el, ha jó minőségű, naprakész mortalitási és rizikófaktor-prevalencia adatok állnak rendelkezésre. Az adatok minősége ezt a nem-halálos események esetében nem teszi lehetővé. Ez okból a kardiovaszkuláris mortalitási táblázatokat hoztak létre, illetve újralibrálták azokat számos európai országra. A HeartScore ország specifikus változatai Belgium, Németország, Görögország, Hollandia, Lengyelország, Spanyolország és Svédország számára érhetőek el. Mindazonáltal az összesített kockázat kérdése nem megkerülhető.

A 2003-as Irányelvben (3) önkényes módon magas kockázatnak minősítették, ha a 10 éves kardiovaszkuláris halálózás rizikója meghaladta az 5%-ot. Mindez azonban azt is jelenti, hogy a betegnek 95%-a van, hogy az elkövetkező 10 évben nem hal meg kardiovaszkuláris betegségben, és ez nincs eléggé hangsúlyozva a beteg tájékoztatás során. A 2007-es Irányelvben használt új nomenklatúra szerint a 10 éves kardiovaszkuláris halálózás 5%-ot meghaladó kockázata esetén emelkedett kockázatról beszélhetünk. Természetesen a teljes kockázat, azaz a halálos és a nem-halálos események kockázata ennél magasabb, és a klinikusok azt szeretnék, hogy ezt is számszerűsíteni lehetne. A magas kockázati táblázatok kialakításában legtöbb segítséget a FINRISK nyújtja, amely a MONICA-program által definiált nem-halálos eseményekről is rendelkezik adatokkal (43). Az összes várható esemény mértékét a FINRISK alapján kiszámolva arra a következtetésre juthatunk, hogy az 5%-os szintnél, ahol a rizikókezelés intenzifikálása ajánlott, az összes esemény kockázata már 10%, amely a fiatalabb férfiakban még több (15%), nőkben pedig valamivel kevesebb. A kardiovaszkuláris mortalitás összes eseményre történő átváltásához használt „szorzó” szintén kisebb az idősök esetében, feltehetően azért, mert az első esemény nagyobb valószínűséggel lesz egyben halálos is.

Ahogy azt már a bevezetőben megjegyeztük, a klinikusok gyakran kérdezik, hogy mi az a küszöbérték, amelynél már beavatkozásra van szükség, azonban ennek meghatározása problémás, mivel a kockázat folytonosságot képvisel, és nincs olyan küszöbérték, amelynél már például egy gyógyszer automatikusan indokolt lenne. Különleges problémát jelentenek a fiatal, magas kockázati egyének – az alacsony abszolút kockázat elfedheti a nagyon magas relatív kockázatot. A 2003-as Irányelvben (3) azt javasolták, hogy a rizikót vetítsék ki a 60 éves életkorra. Mindez arra világítana rá, hogy akkora magas kockázat áll elő, amennyiben nem történne preventív lépések. Ez nem azt jelenti, hogy egy fiatal páciens szükség szerűen úgy kellene kezelni, mintha 60 éves volna, azonban a javaslat szó szerinti értelmezése a fiatalok túlzott gyógyszeres kezeléséhez vezethet. A szöveg ezen része átfogalmazásra került, és az abszolút kockázati táblázatot kiegészítették a relatív kockázati táblázattal azt szemléltetendő, hogy különösen fiatalabb egyénekben az életmód-változtatás alapvetően csökkentheti a kockázatot, illetve annak életkorral való további növekedését.

× Egy másik probléma az idősökkel kapcsolatos. Néhány korcsoportban a nagy többség, ezen belül is a férfiak esetében a becsült kardiovaszkuláris halálózási kockázat – csupán az életkor és a férfi nem alapján – meghaladja az 5-10%-os küszöbértéket még akkor is, ha az egyéb kardiovaszkuláris

kockázat relatíve alacsony. Ez idős korban túlzott gyógyszerhasználathoz vezethet. Az idős korban preventív kezelésnek bizonyítékokon kell alapulnia, kivéve, ha azok egyértelmű indikációja áll fenn.

- × A korábbiakkal megegyezően a teljes koleszterin és a koleszterin: HDL arányát tartalmazó táblázatok most is jelen vannak, és feltűnően hasonlítanak elődeikre. Mindamellett a SCORE adatbázisával elvégzett, ezidáig nem publikált elemzések arra utaltak, hogy a HDL-koleszterinszint – amennyiben független változóként kerülne bevezetésre – jelentősen hozzájárulhat a kockázat előjelzéséhez.
- × A további rizikótényezők, mint például a HDL-koleszterinszint, a testsúly, a családi anamnézis és az újabb rizikófaktorok kezelése nehézséget jelent a papírtáblázatok korlátai között. A SCORE elektronikus, interaktív változata, a HeartScore (elérhető az www.escardio.org oldalon), nincs ilyen mértékben korlátozva. Ez jelenleg a SCORE elektronikus változata, azonban később fel lehet használni a friss SCORE-elemzésekből származó adatok beillesztésére (mint például a HDL-koleszterin esetében), amint azokat ellenőrizték és jóváhagyták. Hangsúlyozni kell, hogy bár az elérhető rizikóbecslő függvények néhány változóján túl már számos egyéb rizikófaktor is azonosítottak (mint pl. a CRP-t vagy a homocisztein-szintet), a klasszikus rizikófaktorok mellett már csak mérsékelt szerepük lehet, amikor konkrét betegek abszolút kardiovaszkuláris kockázatának becslését végezzük.
- × Az önbevalláson alapuló diabétesz hatásait újra megvizsgálták. Míg elég nagy különbségek vannak a követéses vizsgálatok között, összességében a diabétesz rizikóra gyakorolt hatása nagyobbnak tűnik, mint a Framingham követéses tanulmányon alapuló kockázatbecslő rendszerekben, amelyekben a relatív kockázat öt a nő, és három a férfiak esetében.

A RIZIKÓTÁBLÁZATOK ELŐNYEI

A SCORE-rizikótáblázat előnyei:

1. Intuitív, könnyen alkalmazható eszköz.
2. Figyelembe veszi a kardiovaszkuláris betegségek multifaktoriális természetét.
3. Az összes ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség kockázatát megbecsüli, nem csak a koronáriabetegséget.
4. Lehetővé teszi a kezelés rugalmasságát – ha egy rizikótényező ideális értéke nem elérhető, a teljes kockázat még mindig tovább csökkenthető más rizikófaktorokat megcélózva.
5. Lehetővé teszi a kockázat időbeli változásainak tárgyilagosabb értékelését.
6. Közös nyelvkészletet teremt a rizikóval foglalkozó klinikusok számára.
7. Megmutatja, hogyan növekszik a kockázat az életkorral.
8. A relatív kockázatot szemléltető új táblázat segítségével szemléltethető, hogy egy alacsony abszolút rizikójú fiatal egyén hogyan lehet kitéve magasabb (de egyben csökkenthető) relatív kockázatnak.

Hogyan használjuk a SCORE táblázatokat a teljes kardiovaszkuláris kockázat megbecslésére tünetmentes betegek esetén?

1. Belgiumban, Franciaországban, Görögországban, Olaszországban, Luxemburgban, Spanyolországban, Svájcban és Portugáliában az alacsony, míg a többi európai országban a magas rizikóval jelölt táblázatokat használjuk. A naprakész, újrakalibrált táblázatok jelenleg már Belgium, Németország, Görögország, Hollandia, Lengyelország, Spanyolország és Svédország vonatkozásában érhetőek el.

2. Keresük ki a beteg korához, koleszterinszintjéhez és vérnyomásértékéhez legközelebb eső rubrikát, szem előtt tartva azt, hogy a kockázat magasabb lesz, amint az egyén átlép az életkor, a koleszterinszint vagy a vérnyomás következő szintjére.
3. Vegyük figyelembe az alábbi tudnivalókat (ld. lent).
4. Állapítsuk meg a kardiovaszkuláris mortalitás 10 éves abszolút kockázatát. Meg kell jegyezni, hogy fiatalok esetében az alacsony abszolút kockázat elfedheti a magas relatív kockázatot; ezt a relatív kockázatot becslő táblázatok segítségével lehet világossá tenni. Ahogy az ember öregszik, a magas relatív kockázat magas abszolút kockázattá alakul át. Intenzívebb életmód tanácsadásra van szükség az ilyen egyének esetén.

Kockázatbecslés a SCORE használatával: egyéb tudnivalók

1. A táblázatokat a klinikus tudásának, megítélésének és különösen a helyi viszonyok fényében kell használni.
2. Más kockázatbecslő rendszerekhez hasonlóan túlbecsüli a kockázatot azokban az országokban, ahol a kardiovaszkuláris betegség halálozási aránya csökken, és alulértékeli ott, ahol a kardiovaszkuláris halálozás növekszik.
3. Bármely adott korban a kockázat alacsonyabbnak tűnik a nőkben, mint a férfiakban. Ez félrevezethető lehet, mivel végső soron több nő hal meg kardiovaszkuláris betegség következtében, mint férfi. A táblázatok megtekintése során látható, hogy a két nem kockázata között mintegy 10 éves eltérés van.
4. A kockázat magasabb lehet, mint a táblázatban jelölt.
 - × Az ülőmunkát végző vagy kóvér betegekben, különösen centrális típusú elhízásban.
 - × Akiknél korai kardiovaszkuláris betegség szerepel a családi anamnézisben.
 - × A szociálisan hátrányos helyzetűekben.
 - × Cukorbeteg: nők esetében ötszörös, férfiakban háromszoros lehet a kockázat összehasonlítva a nem cukorbetegekkel.
 - × Azoknál, akiknél alacsony a HDL-koleszterinszint, vagy magas a trigliceridszint.
 - × Azoknál a tünetmentes egyéneknél, akiknél bebizonyosodik a preklínikus ateroszklerózis jelenléte, például csökkent a boka-kar index, vagy képalkotó-vizsgálat – carotis-ultrahang vagy CT – során.

A SCORE-kockázatbecslő táblázata, beleértve a relatív kockázat táblázatát is, a 2–6. ábrán láthatók.

A 6. ábrán látható relatív kockázat táblázat hasznos lehet akkor, amikor fiatal egyéneknek magyarázzuk el, hogy míg az abszolút kockázatuk alacsony, a relatív kockázatuk lehet, hogy 10–12-szer is magasabb, mint az azonos korú, de alacsony rizikóval rendelkezőké.

Következtetések

Az e szakaszban meghatározott prioritások klinikai használatra készültek, és jól mutatják, hogy a kardiovaszkuláris események szempontjából legnagyobb kockázatnak kitett személyek nyerik a legtöbbet a megelőző tevékenységből. Ennek a megközelítésnek ki kell egészíteni azt a társadalmi feladatot, amelynek célja csökkenteni a társadalomban a kockázati tényezők szintjét és népszerűsíteni az egészséges életmódot.

A teljes kockázat felbecslése továbbra is fontos részét képezi a jelen útmutatónak. A SCORE-rendszert a teljes kardiovaszkuláris rizikó és a kardiovaszkuláris halálozás rizikójának megbecslésével egészítették ki. Tartalmazza a diabéteszrel kapcsolatos információkat is. Ezenkívül relatív és abszolút kockázattal kapcsolatos információkat is hozzáadtak; mindez a fiatal korosztály tanácsadását megkönnyítendő történt, mivel náluk az alacsony abszolút rizikót elfedhet egy lényeges mértékű, de adott esetben változtatható, korral összefüggő kockázatot.

Ismert annak a nehézsége, hogy egy folytonos változó esetén önkényes küszöbértékeket vagy célértékeket határozzunk meg. Mindazonáltal, az egyéni kockázati faktoroknak elvárt szintjeivel kapcsolatos specifikus célokat meghatározták. Mindez segítség a klinikusnak a betegek kockázatkezelési stratégiájának megtervezése során. Az egyedi faktorokra való koncentráció helyett a teljes kockázat kezelésének elsőbbsége hangsúlyozandó.

A felállított fontossági sorrend, a kockázatbecslés menete, és a célok meghatározása mind azt a szándékot tükrözik, hogy segítségükkel komplex kérdések egyszerűvé és hozzáférhetővé váljanak. A kritikákkal szemben pont az egyszerűségük miatt válnak sebezhetővé. Mindenekelőtt az orvos részletes páciensismerete, továbbá a helyi ajánlások és viszonyok fényben értelmezhetőek.

A 15. oldalon látható folyamatábra röviden összefoglalja az ajánlásokat.

Az életmód-változtatás alapjai és az életmódbeli rizikótényezők kezelése

Tudományos háttér

Az alap- és a járóbeteg-ellátásban dolgozó orvosok és más egészségügyi szakemberek kivételes helyzetben vannak a kardiovaszkuláris betegség megelőzésének és kezelésének javításában. A közösség szemében az orvosok jelentik az egészséggel kapcsolatos információk és tanácsok legmegbízhatóbb és leghitelesebb forrását.

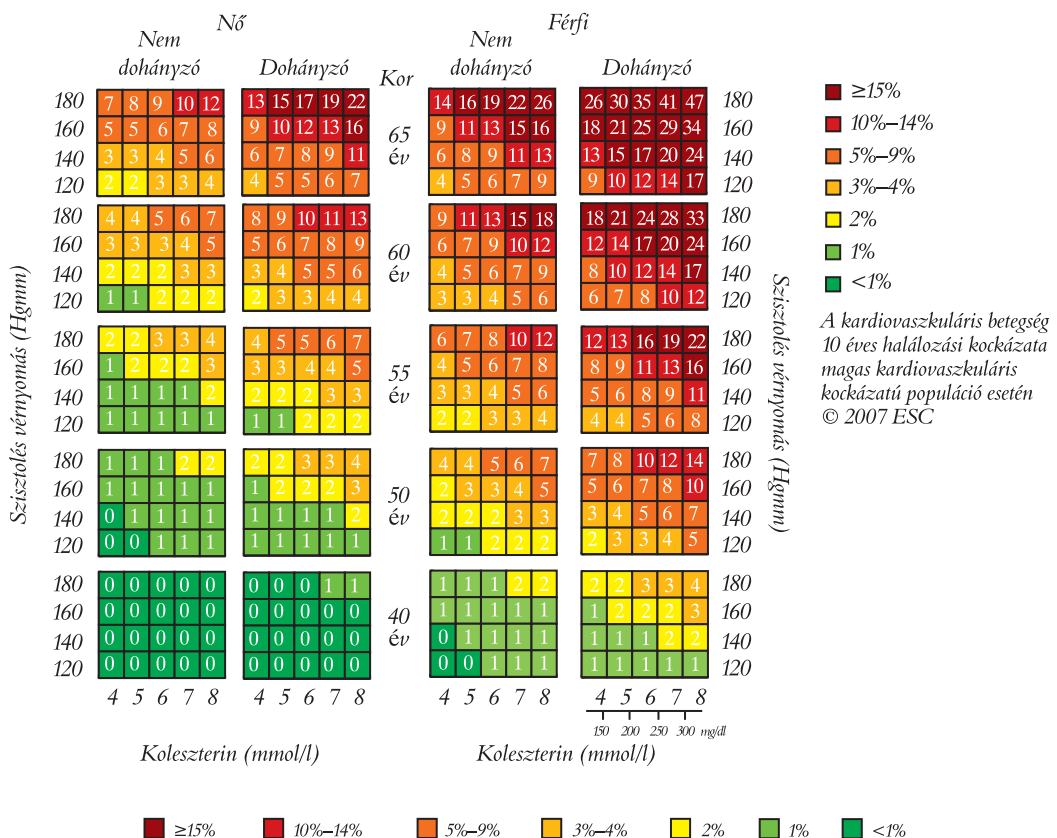
A betegek általában a lehető legtöbbet szeretnék megtudni orvosuktól, és gyakran inkább előnyben részesítik az orvosi segítséget, az életmódbeli változtatásokat (mint például a dohányzást, a táplálkozást, a diétát és a testmozgást) illetően, mintsem hogy egyéb speciális programokban vegyenek részt.

Az orvos/ellátó-beteg kapcsolat, mint az életmód-változtatás eszköze

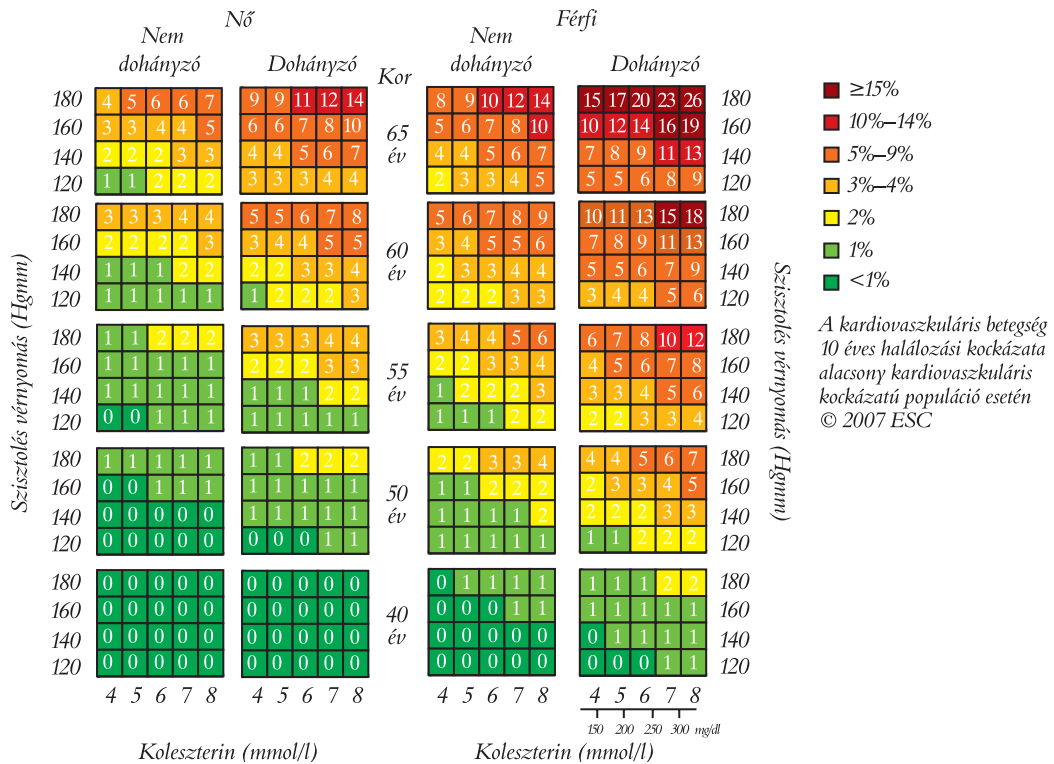
A barátságos és pozitív orvos-beteg kapcsolat a beteg stresszel és betegséggel való megküzdés támogatásának erőteljes eszköze és segíti a beteg együttműködését az ajánlott életmód-változtatások és gyógyszeres kezelés során.

Az ellátók (ideértve az orvosokat) által nyújtott szociális támogatás és a beteggel történő közös döntéshozatal segíthet a

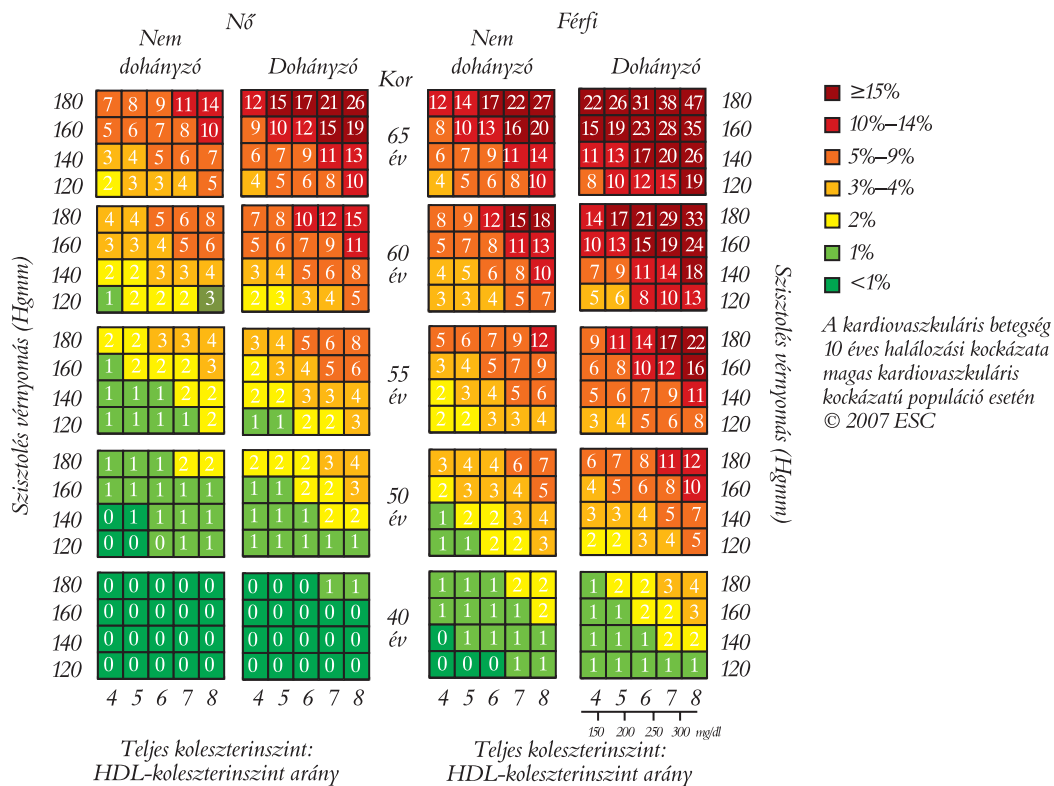
2. ábra. SCORE-táblázat: a kardiovaszkuláris betegségek 10 éves halálozási kockázata a magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező populációban az alábbi rizikótényezők alapján: kor, nem, dohányzás, szisztolés vérnyomás és teljes koleszterinszint. (© Európai Kardiológiai Társaság)



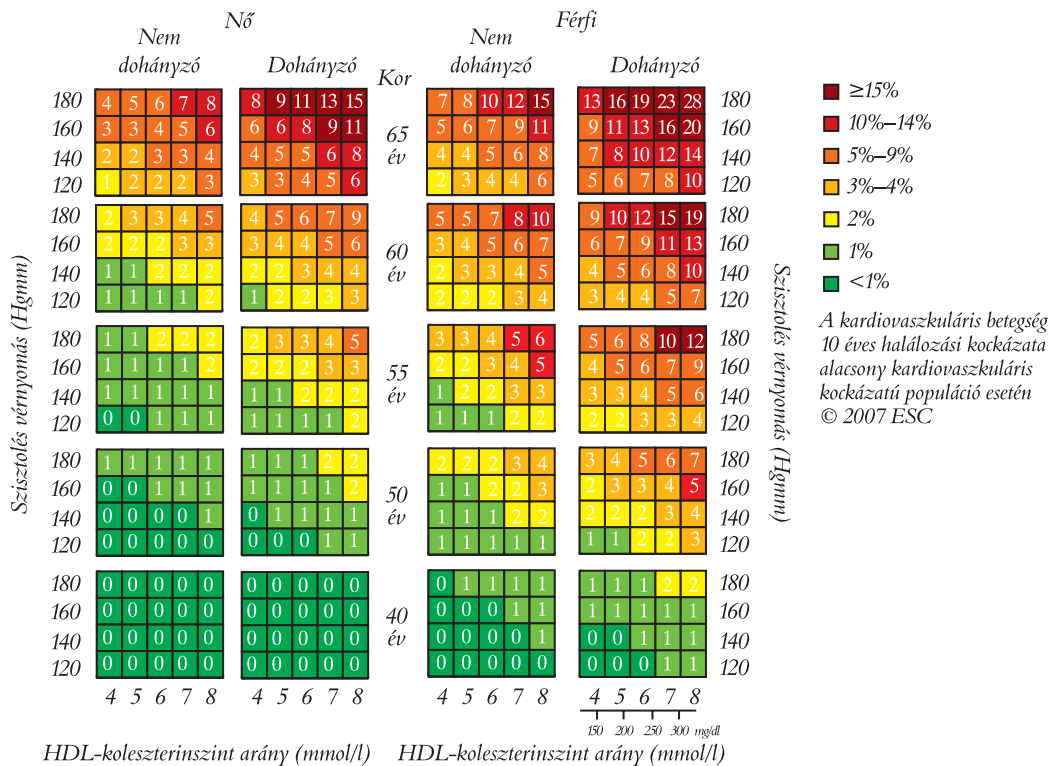
Európai Irányelv a kardiovaszkuláris betegség megelőzéséről a klinikai gyakorlatban



3. ábra. SCORE-táblázat: a kardiovaszkuláris betegségek 10 éves halálozási kockázata az alacsony kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező populációban az alábbi rizikótényezők alapján: kor, nem, dohányzás, szisztolés vérnyomás és teljes koleszterinszint. (© Európai Kardiológiai Társaság)



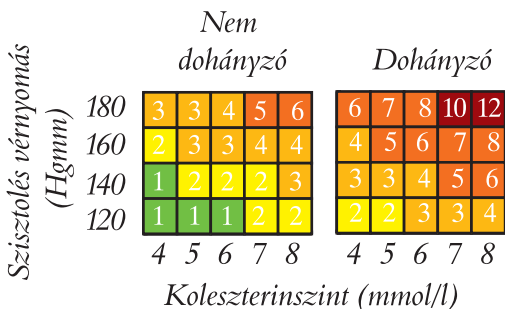
4. ábra. SCORE-táblázat: a kardiovaszkuláris betegségek 10 éves halálozási kockázata a magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező populációban az alábbi rizikótényezők alapján: kor, nem, dohányzás, szisztolés vérnyomás és a teljes koleszterin:HDL-koleszterin arány. (© Európai Kardiológiai Társaság)



betegnek, hogy egészséges szokásaikat megtartsák és az orvosi tanácsot megfogadják.

A korábbi negatív, sikertelen életmód-változtatási kísérletek azonban gyakran a beteg saját hatékonyságát csökkentik a későbbi ilyen irányú változtatások során, és ez sokszor más területeken is kudarchoz vezetnek. A negatív tapasztalatok megváltoztatásának fontos lépése a reális célok megfogalmazása, a kitűzött célok kombinálása pedig az adott életmódváltás beteg általi ellenőrzésével képezi a kedvező kimenetel elérésének legfőbb eszközét. Cserében megneő a beteg saját hatékonysága ezen a bizonyos viselkedési területen, és ezt követően új célok tűzhetők ki. A hosszú távú életmódbeli változások egyik kulcspontja a kis, egymást követő lépésekben való előrehaladás.

6. ábra. Relatív rizikó táblázat (© Európai Kardiológiai Társaság)



Specializált és multimodális intervenciók

Számos pszicho-szociális intervencióstratégiáról bizonyosodott be, hogy pozitív hatása van a rizikótényezőkre, de ezen intervenciók specifikus tartalma és megközelítései különbözőek. Még ha egyetlen viselkedési rizikótényezőre fókuszálnak is, a csoportos viselkedésterápiás intervenciók gyakran több rizikótényezőre ható elemet is tartalmaznak. A standard kardiológiai ellátás pszicho-szociális és lelki-nevelési összetevőkre irányuló intervenciókkal való kiegészítése jelentős mértékben javíthatja az életminőséget, és mérsékelheti a kardiovaszkuláris rizikótényezőket (44-46).

Gyakorlati szempontok: az életmódbeli rizikótényezők kezelése

A kardiovaszkuláris kockázat átfogó kezelése

Az életmód-változtatást segítő ötletek:

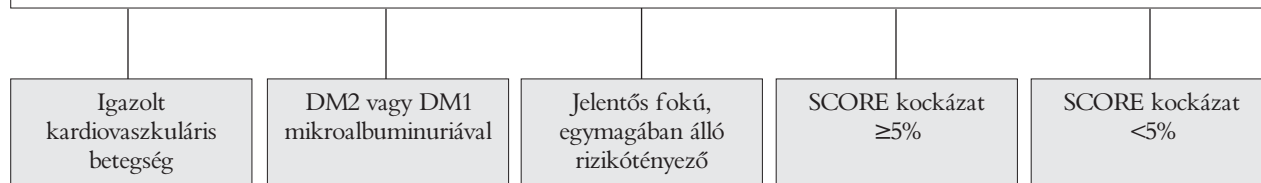
1. Töltsünk elég időt a beteggel.
2. Beszéljünk a beteg számára is érthető módon.
3. Alakítsunk ki együttérzésen alapuló szövetséget a beteggel.
4. Hallgassuk meg gondosan, és ismerjük fel a páciens saját betegségéhez és az életmód-változtatáshoz való hozzáállásának erős és gyenge pontjait.
5. Bizonyosodjunk meg arról, hogy a beteg megértette-e a betegség és életmód közötti kapcsolatot.
6. Fogadjuk el a beteg személyes meglátásait betegségével kapcsolatban, és engedjük, hogy aggodalmait és szorongásait közölhesse.
7. El kell ismerni, hogy egy egész életen át fenntartott szokás megváltoztatása nehéz lehet, és a fokozatos változás gyakran sokkal tartósabb.

3. táblázat. Mikor becsüljük meg a teljes kardiovaszkuláris rizikót?

- | | | |
|----------------------|--|---|
| Ha a beteg ezt kéri. | Ha a betegvizsgálat során:
× az egyén középkorú, és dohányzik.
× Egy vagy több ismert rizikótényező esetén (pl. emelkedett szérum koleszterinszint). | × Családi anamnézisben korai kardiovaszkuláris esemény vagy major rizikófaktor (pl. dyslipidaemia) szerepel.
× Valamely kardiovaszkuláris betegségre utaló tünet esetén. |
|----------------------|--|---|

Rizikóbecslés: mit kell tennem?
Használjuk a SCORE-t, kivéve, ha már ismert valamely kardiovaszkuláris betegség, diabétesz vagy magas kockázattal járó egyéni rizikófaktor

× Anamnézis: korábbi betegségek, korai kardiovaszkuláris betegségre, dohányzásra, testmozgásra és étrendi szokásokra kiterjedő családi anamnézis. × Vizsgálat: vérnyomás, pulzusszám, szív és tüdő meghallgatása, lábfejen mért pulzus, magasság, súly (BMI), haskörfogat. Igazolt kardiovaszkuláris betegség	× Laboratóriumi vizsgálatok: vizeletcukor és -protein kimutatása, koleszterin és éhomi lipidpanel, amennyiben lehetséges (LDL- és HDL-koleszterin, triglicerid), glükóz, kreatinin. × EKG és terheléses EKG, ha angina gyanúja felmerül.	× A fiatal vagy magas vérnyomásos betegekben EKG készítése. Echokardiográfia megfontolandó. × Megfontolandó a magas érzékenységi CRP, a lipoprotein (a), a fibrinogén, a homocisztein-szint, ezenkívül szakorvos vizsgálatot korai kardiovaszkuláris betegség fennállása vagy családi előfordulása esetén.
--	---	---



<p>Életmódbeli tanácsok</p> <p>A dohányzás mellőzése.</p> <p>Testsúly csökkentése, ha BMI ≥25 kg/m², különösen, ha BMI ≥30 kg/m².</p> <p>További súlygyarapodás elkerülése, ha a haskörfogat (HK) 80–88 cm nőknél és 94–102 cm férfiaknál. Fogyás javasolt, ha a HK ≥88 cm nőkben és ≥102 cm férfiakban.</p> <p>30 perces mérsékelten aktív testmozgás a hét több napján; a testmozgás és a fogyás megelőzheti a diabéteszt.</p> <p>Gyógyszeres kezelés</p> <p>Gyógyszeres kezelésre nagyobb valószínűséggel akkor van szükség, ha a SCORE-rizikó meghaladja az 5%-ot, illetve különösen akkor, ha megközelíti a 10%-ot, vagy célszervkárosodás áll fenn. Idősekben 10%-os kockázat alatt nem javasolt a gyógyszeres kezelés, kivéve, ha valamilyen különleges indikáció áll fenn.</p> <p>Megfontolandó a vérnyomáscsökkentő kezelés, ha a vérnyomás ≥140/90 Hgmm. Megfontolandó a statinkezelés, ha a teljes koleszterinszint ≥5 mmol/l, vagy az LDL-koleszterin szint ≥3 mmol/l. Kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknél: aspirin, illetve a legtöbb esetben statinok. Cukorbeteg: antidiabetikumok megfontolása.</p>	<p><i>Egészséges étrend.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> × Változatos diéta. × A túlsúly elkerülése megfelelő mennyiségű energiabevittel. × Javasolni kell a gyümölcsök, a zöldségek, a teljes kiőrlésű gabona és kenyér, a hal (különösen az olajos), a zsírszegény húsok, és a tejtermékek fogyasztását. × Telített zsírsavak helyettesítése egyszerűen és többszörösen telítetlen zsírokkal (növényi és tengeri eredetű). × Magas vérnyomásos betegek esetében a sóbevitel csökkentése.
---	--

<ul style="list-style-type: none"> × Életmódbeli tanácsadás az alacsony kockázati állapot fenntartása céljából. × Rendszeres időközönként a teljes rizikó újbóli felmérése.

8. Tegyük a beteget elkötelezetté az életmód-változtatásra.
9. Vonjuk be a beteget a megváltoztatandó rizikótényezők azonosításába.
10. Tárjuk fel a változás lehetséges akadályait.
11. Különböző stratégiák kombinációját alkalmazzuk, amely magában foglalja a beteg változásra irányuló képességét is.
12. Bizonyosodjunk meg arról, hogy a beteg megértette a tanácsainkat, és azoknak követéséhez rendelkezik a megfelelő eszközökkel, segítsünk az életmódváltási terv kialakításában.
13. Legyünk realiztikusak és támogatók: „A testmozgás bármilyen mértékű fokozása kedvező hatású, és erre aztán később is lehet építkezni.”
14. A beteg változásra való törekvéseinek megerősítése.
15. Ellenőrizzük a folyamatot; rendeljük vissza a beteget, mivel ismételt erőfeszítésekre lehet szükség.
16. Ahol csak lehet, vonjuk be a szakszemélyzetet.
17. Az igazolt kardiovaszkuláris betegségben szenvedő vagy magas rizikónak kitett betegek esetében a standard kardiológiai kezelést ki kell egészíteni pszicho-szociális és/vagy lelki-nevelési elemekkel.
18. Amikor az életmód-változtatás korlátai nyilvánvalóvá válnak, alkalmazzuk a csapatmunka megközelítést, amely során bevonásra kerülnek magatartástudományi szakemberek, pszichoterapeuták, táplálkozási és tanácsadással foglalkozó szakemberek.
19. Amennyiben lehetséges, az intervenciós programokat személyre kell szabni.

A kardiovaszkuláris kockázat átfogó kezelése – Mikor nehéz az életmód megváltoztatása?

1. Szociális-gazdasági helyzet: az alacsony státusz (ideértve az alacsony iskolázottságot és az alacsony jövedelmet) nagyban lecsökkenti az életmód-változtatásra való alkalmasságot.
2. Szociális elszigeteltség: az egyedülálló emberek hajlamosabbak az egészségtelen életmódra.
3. Stressz: a munkahely és otthoni stressz megnehezíti az emberek számára az egészséges életmód kialakítását és megőrzését.
4. Negatív érzelmek: depresszió, szorongás és az ellenségesség útját állja a változásoknak.
5. Túlságosan összetett és összezavaró tanácsadás.

Az orvos a fenti tényezőkre vonatkozó alapos ismeretei elősegítik az együttérzést és a pozitív, egyszerű és világos tanácsok adását.

A 3. táblázat a teljes kardiovaszkuláris rizikóbecslés szükségességét foglalja össze.

Dohányzás

Tudományos háttér

Kétségbevonhatatlan bizonyítékok állnak rendelkezésünkre a dohányzás egészségre gyakorolt káros hatásáról (47). Ez a káros hatás a naponta elszívott cigaretták számával és a dohányzás időtartamával függ össze. A dohányzás a kardiovaszkuláris betegség egyéb rizikótényezőinek, mint például a kor, a nem, az artériás magas vérnyomás és a diabétesz hatásait felerősíti. Ismert, hogy a passzív dohányzás a koszorúér- és más, a dohányzással összefüggő betegség kockázatának növekedéséhez vezet (48).

A dohányzás abbahagyásából eredő haszonról már több ízben is beszámoltak (49, 50). Néhány előnye szinte azonnali; a többihez időre van szükség. A dohányzás miokardiális infarktust követő abbahagyása a lehető leghatékonyabb prevenció lépés. Ennek érdekében megfelelő erőfeszítéseket kell tenni.

Gyakorlati szempontok: a dohányzás megelőzése és kezelése

A dohányzás mértékét minden alkalommal fel kell mérni. Minden dohányost ösztönözni kell a dohányzás abbahagyására. A dohányzás elhagyása minden életkorban kivétel nélkül egészségügyi haszonnal jár.

A kardiovaszkuláris kockázat átfogó kezelése – DOHÁNYZÁS

Minden dohányost támogatni kell szakmailag a dohányzás bármely formájának tartós abbahagyásában.

Az öt „A” segíthet:

- × A – ASK – kikérdezés: módszeresen azonosítsuk az összes dohányost minden egyes alkalommal.
- × A – ASSESS – felmérés: határozzuk meg a dohányzás mértékét, és a dohányzás abbahagyására irányuló készséget.
- × A – ADVISE – tanácsadás: határozottan sürgessük a dohányzás mielőbbi abbahagyását.
- × A – ASSIST – segítségnyújtás: egyetértés a leszoktatási stratégiát illetően, beleértve a magatartási tanácsadást, a nikotinpótló és a gyógyszeres kezelést.
- × A – ARRANGE – szervezés: ellenőrző vizitek megszervezése.

A dohányzás abbahagyása komplex és nehéz folyamat, mivel ez a szokás farmakológiai és pszichológiai függést is okoz. A leszokást meggyorsíthatja a szakmai segítség. Az orvos a dohányzás teljes elhagyására irányuló határozott és világos tanácsa a legfontosabb, hogy a leszoktatási folyamata megkezdődjön. Nagy lendületet kaphat a dohányzástól való leszoktatás akkor, amikor aterotrombotikus kardiovaszkuláris betegséget diagnosztizálnak, és ezzel kapcsolatban invazív beavatkozásra kerül sor, mint például a koronária bypass graft beültetés, perkután transzluminális angioplasztika vagy érsebészeti műtét.

Az orvosi tanács ugyanilyen fontos az egészséges, magas rizikónak kitett egyének dohányzástól való leszokásához nyújtott segítségben. A beteg dohányzástól való leszokási szándékának megítélésekor a dohányzás kardiovaszkuláris és egyéb káros hatásainak rövid átismétlése és az ellenőrző vizsgálatokat is magában foglaló specifikus tervben való egyetértés képezik az első fontos lépéseket, amelyek egyben a bevezető klinikai tanácsadás elengedhetetlen jellemzői is.

Mind az egyéni, mind a csoportos magatartási intervenciók hatékonyak a dohányzástól való leszokás támogatásában (51). Mindazonáltal, az orvos-beteg kapcsolat minősége lényegesebbnek tűnik a tanácsadó összefüggéseknél vagy az intervenciós formáknál (egyéni vagy csoportos). Az élettárs és a család támogatása nagyon fontos a leszokásban. A család bevonása a leszoktatási folyamatba, továbbá más dohányzó családtagok a beteggel történő együttes leszoktatása nagy segítséget jelent. A nikotin tartalmú rákogumit és transzdermális tapaszokat széles körben alkalmazzák, hogy átsegítsék a betegeket a leszokás első nehéz hetein vagy hónapjain. A dohányzás hosszú távú abbahagyására az antidepresszáns kezelés hatékony-

nak bizonyult. A bupropion és a norriptylin segíthet a leszokásban.

A vareniclin, egy nikotin típusú acetilkolin-receptor-antagonista egy másik új hatóanyag, amely segítségünkre lehet a leszoktatás során. A már régóta dohányzó emberek körében a vareniclinnel történt kezelés 23%-os leszokást eredményezett az első évben, a bupropion kezelés 15%-ához, illetve a placebóval kezelték 10,3%-ához képest. Azok a beszámolók, amelyekben a vareniclin hatásosabbnak bizonyult a bupropionnal és placebóval szemben, megerősítést igényelnek.

Táplálkozás

Tudományos háttér

A zsírsavak szabályozzák a koleszterin homeosztázisát és a vérsírok mennyiségét, továbbá számos mechanizmuson keresztül hatással vannak az olyan kardiovaszkuláris rizikótényezőkre, mint a vérnyomás, hemosztázis és a testsúly. Erős, következetes és progresszív összefüggés áll fenn a telített zsírsavbevitel, a koleszterinszint és a kardiovaszkuláris betegség előfordulási gyakorisága között. Az összefüggést ok-okozatnak lehet tekinteni. Ezzel szemben az n₃-zsírsav védő hatásokat mutatott a halálos eseményeket illetően a miokardiális infarktuson átesett betegek esetében. A sóbevitel, különösen NaCl formájában, befolyásolja az artériás vérnyomást, és így a vérnyomás-betegség, a stroke, a koszorúér-betegség és a szív-élégtelenség kockázatát. A makro- és mikronutriensek mellett a diéta, beleértve a gyümölcsöket, a zöldségeket, az egyszeres telített zsírsavakban gazdag olajokat (pl. olívaolaj) és az alacsony zsírtartalmú tejtermékeket, összefügg a kardiovaszkuláris események csökkent gyakoriságával.

Gyakorlati szempontok: kezelés

A táplálkozásban szerves részét képezi a kardiovaszkuláris betegségben szenvedő emberek kezelésének. Minden kardiovaszkuláris beteget és magas rizikónak kitett személyt szakmai segítséggel kell ellátni azokkal az étkezési és étrendi lehetőségekkel kapcsolatosan, amelyek csökkentik a kardiovaszkuláris kockázatot. A rendszeres testmozgás mellett a változatos és

kiegyensúlyozott diéta nagyon fontos a jó kardiovaszkuláris egészség megőrzésében.

A kardiovaszkuláris kockázat átfogó kezelése – egészséges étrend

Minden egyéni olyan étrendi tanáccsal kell ellátni, amely alacsonyabb kardiovaszkuláris rizikóval jár. A magas kockázatnak kitett betegek esetében, amennyiben van erre lehetőség, dietetikus szakember segítségét is igénybe kell venni.

Általános ajánlásokat a helyi étkezési szokásokhoz kell igazítani:

1. Változatosan étkezzünk.
2. A túlsúlyt megfelelő mennyiségű energia bevitelével kerüljük.
3. Javasolni kell a gyümölcsök, a zöldségek, a teljes kiőrlésű gabona- és kenyérfélések, a hal (különösen az olajos), a sovány húsok és a zsírszegény tejtermékek fogyasztását.
4. A telített zsírsavakat helyettesítsük a fenti ételekkel, illetve egyszeresen és többszörösen telítetlen növényi és tengeri eredetű zsírokkal azért, hogy a teljes zsírbevitel az energia kevesebb, mint 30%-ra csökkentsük, és a telített zsírsavak aránya <1/3 legyen.
5. Magas vérnyomás esetén csökkentsük a sóbevitelt, kerüljük az ételek sózását, válasszunk friss, sótlan ételeket. Számos félkész étel, ideértve a kenyeret is, gazdag sóban.

A diétás ajánlásokat egyéni szinten kell meghatározni, figyelembe véve az alany rizikófaktórait; a dyslipidaemiát, a magas vérnyomást, a diabéteszt és az elhízást.

Túlsúly és elhízás

Tudományos háttér

Ahogy egy társadalom magasabb életszínvonalat ér el, a kardiovaszkuláris halálozás kezdetben növekedést mutat. Ezt később a főbb kockázati tényezők (mint pl. a magas koleszterinszint vagy a magas vérnyomás) csökkenése és a kezelés javulása követi, ezáltal csökken a kardiovaszkuláris mortalitás. Kivételt a testsúly és a diabétesz előfordulása jelenti, amely – ellentétben az egyéb kockázati tényezőkkel – inkább fokozódik. Az elhízás az egész földön jelentkező, mind a felnőtteket, mind a gyermekeket érintő epidémiaként fogható fel (52). Jelenlegi becslések szerint világszerte mintegy 1 milliárd túlsúlyos ember

4. táblázat. A túlsúly hatása a kockázati tényezőkre, a morbiditásra és a mortalitásra

Kockázati tényezők	Morbiditás	Mortalitás
× Magas vérnyomás	× 2-es típusú cukorbetegség	× Növekedett teljes és
× Emelkedett teljes és LDL-koleszterinszint	× Inzulínrezisztencia	kardiovaszkuláris
× Csökkent HDL-koleszterinszint	× Koronáriabetegség	halálozás
× Nagyobb csípőkörfog	× Stroke	
× Alvási apnoe	× Arthrosis (gonarthrosis)	
× Obesitashoz társuló hipoventilációs szindróma	× Malignus betegségek	
× Mozgásszegény életmód	× Obesitashoz társuló derekfájás	
	× Légszomj	
	× Policisztás ovárium szindróma	
	× Infertilitás	
	× Epekövesség	
	× Asztma (fellángolásai)	
	× Vénás eredetű pulmonalis embolizáció	
	× Gyulladások	
	× Autonóm idegrendszer működési zavara	

él, és közöttük 300 millió elhízott. A gyermekek több mint egyharmada túlsúlyos vagy elhízott.

Testsúly és kockázat

Mára már egyértelmű, hogy a zsírszövet, azon belül is az intraabdominalis visceralis zsírszövet egy metabolikusan aktív endokrin szerv, amely képes különféle fontos fehérje és nem-fehérje természetű anyagokat előállítani és a véráramba bocsátani. Ezek az anyagok szerepet játszanak a kardiovaszkuláris homeosztázisban. A több zsírszövethez nagyobb mértékű szabad zsírsav-felszabadulás, hyperinsulinaemia, inzulinrezisztencia, hipertónia és dyslipidaemia társul (53, 54). Mindez befolyásolja a rizikófaktorokat, így magát a kardiovaszkuláris kockázatot is. A túlsúly fizikális hatásai a mortalitás és morbiditás nem-kardiovaszkuláris okait befolyásolják. A nagyobb testsúly egészségügyi következményeit a 4. táblázatban foglaltuk össze. Érdekes módon a többváltozós illesztésnek más-más következménye van a lipidszintek és a kockázat, illetve a testsúly és a kockázat kapcsolata esetén. A magas koleszterinszint vagy az alacsony HDL-koleszterinszint független kapcsolatban áll a kockázattal az egyéb kockázati tényezők illesztése után is, míg a testsúly esetén ugyanez a kapcsolat elveszti szignifikáns voltát. Mindez nem fordítható le úgy, hogy a testsúly nem lényeges; különös fontosságát éppen az jelzi, hogy számos más rizikófaktorra gyakorolt kedvezőtlen hatásával növeli a kardiovaszkuláris kockázatot.

Melyik elhízási mutató lehet a kardiovaszkuláris kockázat, illetve a kardiovaszkuláris rizikófaktorok legmegfelelőbb előrejelzője; a testtömegindex (BMI – body mass index), a csípőkörfogot (WC – waist circumference) vagy a csípő-derék körfogathányados (WHR – waist-hip circumference ratio)?

Újabb keletű tanulmányok kimutatták, hogy a zsírszövet regionális eloszlása fontosabb lehet a kardiovaszkuláris kockázat meghatározásában, mint a testtömeg egymagában. Különösen a centrális zsírszövet-felszaporodásról (visceralis vagy abdominalis zsírszövet) mutatták ki a metabolikus és a kardiovaszkuláris kockázattal való szoros összefüggést (55). Mindez fokozott érdeklődéshez vezetett az antropometrikus változók mérésében. Legtöbb adat a BMI-ről, a csípő-derék körfogathányadosról és – legújabban – az egyszerű csípőkörfogatról érhető el. Ezek a rizikóbecslésben alkalmazott mérések nem költségesek, és bárhol elérhetők. A csípőkörfogot mérése bár egyszerű, a mérési hiba esélye mégis nagyobb, mint a BMI esetén. A csípőkörfogot méréséhez a legjobb szint a bordaív alja és az elülső felső csípőtővis között féllúton található. Most áttekintjük a fenti méréseket támogató bizonyítékokat a rizikóbecslésben.

A BMI-t (mértekegység: $\text{kg}/\text{testmagasság} [\text{m}]^2$) kiterjedten használják az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézmény (National Institutes of Health), illetve a WHO által javasolt csoportokba való besorolásban. Felnőttek esetében a túlsúlyt a 25–29,9 kg/m^2 közötti tartomány, az elhízást pedig a 30 kg/m^2 feletti érték jellemzi. A magas BMI szorosan összefügg a kardiovaszkuláris kockázattal.

Mind közvetlen, mind retrospektív vizsgálatokban kimutatták az összefüggést a magasabb csípőkörfogot vagy BMI és a kar-

diovaszkuláris betegségek kialakulásának nagyobb veszélye között (56). Az is megmutatkozott, hogy a csípőkörfogot mérése a BMI-hez viszonyítva általában további információval is szolgál a kardiovaszkuláris rizikó felmérésében. Több keresztmetszeti tanulmányban kimutatták a magasabb WC vagy WCR-értékek és az egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok, illetve a metabolikus szindróma jelenlétének összefüggését (57). Arról nincs egybehangzó információ, hogy bármelyik antropometrikus változó megfelelőbb lenne a többinél.

Mind a WHO elhízásról szóló jelentése (58), mind az Amerikai Nemzeti Szív, Tüdő és Vér Intézet (NHLBI) elhízásról szóló konszenzusa (59) a csípőkörfogot a metabolikus kockázati tényezők további jelzőjeként ajánlja a BMI szerinti minden egyes kategóriában. Európában a különféle meghatározások (58, 59) közül a WHO határértékei a legszélesebb körben elfogadottak; két cselekvési határérték ajánlott. Az 1. cselekvési szint (férfiakban 94 cm-t, nőkben 80 cm-t meghaladó csípőkörfogot) jelzi azt a küszöbértéket, amelytől fogva minden további testsúlygyarapodás kerülendő. A 2. cselekvési szintet elérve (férfiakban 102 cm-t, nőkben 88 cm-t meghaladó csípőkörfogot esetén) testsúlycsökkentés javasolt. A határértékeket fehér bőrű populációt alapul véve számították ki, és kétségtelen, hogy más-más antropometriás határértékek alkalmazandók különböző rasszok és etnikumok esetén (60).

Összefoglalva, egyik változó esetén sem mutattak fel szilárd bizonyítékot, miszerint alkalmasabb lenne a többinél a kockázati tényezők előrejelzésében. A csípőkörfogot fő előnye az egyszerűség. Ezenkívül a rizikóbecslésre valamivel alkalmasabb lehet, mint a BMI, azonban nagyobb a mérési hibák esélye.

Képzalkotás és zsíreloszlás

Többféle modalitás említhető a zsírszövet-eloszlás anatómiai meghatározásában: a komputertomográfia (CT), az ultrahang (UH) és a mágneses rezonancia vizsgálat (MR). Segítségükkel követhetők az intraabdominalis zsírszövet mennyiségi változásai. Mindazonáltal költségesek, időigényesek, és jelenleg inkább a speciális kutatások, mintsem a mindennapos kockázatbecslés eszközeinek számítanak.

A csípőkörfogot, illetve a csípő-derék körfogathányados hasznos antropometriás értékekkel szolgál a hasi (más néven felsőtesti) zsírhányadost illetően, azonban nem tesznek különbséget a mélyen található visceralis és a bőr alatti felületes zsírszövet között. A CT nemcsak a zsírszövet-felmérés, hanem a többkompartmentes mérés 61 aranystandardjának is számít; a teljes zsírszövet egyes zsírraktárai (azaz a visceralis, illetve a szubkután zsírszövet) (1, 2), illetve 0,5%-os hibaarányal külön-külön, pontosan megmérhetők.

Az MR ionizáló sugárzás kibocsátása (azaz a sokszeteles CT-nél fellépő legfőbb hátrány) nélkül képes hasonló eredményekkel szolgálni. Jól reprodukálható adatokat ad a teljes test és a visceralis zsírszövet mennyiségéről (62).

Az Amerikai Egyesült Államokban számos tanulmány mutatt ki egyértelműen szignifikáns összefüggést a CT-vel, illetve az ultrahangvizsgálattal meghatározott zsírmennyiség között (63, 64).

A nyílrányú hasi átmérőt CT-vel (65) vagy szagittométerrel mérhetjük le. A szilárd vizsgálóasztalon hanyatt fekvő, felhúzott térdű páciens hasára helyezzük a szagittométert a csípőtaréj (IV-V. lumbális csigolya) magasságában a testhosszra mérőlegesen (66). A szagittométerrel mért nyílrányú hasi átmérő szorosan korrelál a CT-vel mért visceralis zsírszövet mennyi-

ségével (67). A CT-felvétel költséges, és a páciens sugárzásnak teszi ki, ezért nem javasolt a mindennapos klinikai kockázat-felmérésben.

Gyakorlati szempontok: a túlsúly és az elhízás kezelése

Az elhízott betegek szándékos testsúlycsökkentése mérsékelhet, illetve megelőzhet számos, elhízáshoz kapcsolható kardiovaszkuláris rizikótényezőt illetve azok kialakulását. A vérnyomás-csökkenés már a kívánt testsúly elérése előtt tapasztalható.

A kardiovaszkuláris kockázat átfogó kezelése – TESTSÚLY

1. A nagyobb testsúlyhoz nagyobb általános és kardiovaszkuláris mortalitás, illetve morbiditás társul, ami részben a magasabb vérnyomáson és koleszterinszinten, részben az alacsonyabb HDL-koleszterinszinten és a diabétesz nagyobb kockázatán keresztül valósul meg.
2. Elhízás (30 kg/m²-t meghaladó BMI) esetén javasolt a testsúlycsökkentés, túlsúly esetén (25 és 30 kg/m² között) pedig megfontolandó.
3. Férfiakban 94 és 102 cm közötti, nőkben pedig 80 és 88 cm közötti csípőkörfogatnál tanácsos a további testsúlygyarapodás elkerülése. Efölötti értékek esetén testsúlycsökkentés javasolt.
4. A testsúlykontroll fő pillérei a teljes kalóriabevitel csökkentése illetve a rendszeres testmozgás. A centrális zsír metabolizmusában valószínűleg már azelőtt javulás mutatkozik, mielőtt a testsúlycsökkenés megindulna.

Testmozgás és testsúly

Elegendő, prospektív vizsgálatokból származó adat támasztja alá a testmozgás és a mérsékelt, illetve erőteljes fizikai aktivitás szerepét a testsúlycsökkentés elősegítésében (68). Friss tanulmányok utalnak arra, hogy a testmozgás már azelőtt jótékony hatást fejt ki, mielőtt egy bizonyos fokú edzettség megnyilvánulna (69, 70), és már a testsúlycsökkenést megelőzően képes befolyásolni az abdominális zsírszövet metabolizmusát (69, 70). A fenti információk értékesek lehetnek, ha magas kockázatú betegeket ösztönzünk arra, hogy elkezdjék a testmozgást.

Étrend és magatartás-terápia

Több különböző étrendet és magatartás-terápiás módszert javasoltak az elhízás kezelésére. A túlsúly kezelésének kulcsa, hogy megtaláljuk az egyensúlyt az energiabevitel és -felhasználás között. A diétás módszerek különbözőnek egymástól a kalóriabevitel mértékében, a tápanyagok javasolt összetételében (szénhidrát, fehérje és a lipidek arányai), energia-sűrűségében és glikémiás indexében (71). Az alacsony zsírtartalmú étrend tűnik a leginkább elfogadottnak a testsúlycsökkentésben, ezenkívül az LDL-koleszterin szintjére is kedvező hatással van. A zsírnak az összes energiabevitel 25-30%-át kell kitennie. A telített zsírsavak bevitelét csökkentenünk kell a lipoprotein-összetétel előnyös változtatása végett. A telített és a transz-zsírsavak arányának 7% alatt kell maradnia.

Az alacsony szénhidrátbevitel szintén népszerűvé vált, és rövidtávon valóban nagymértékben csökkenti a testsúlyt, ezen kívül kedvező hatással van a plazma triglicerid- és HDL-kolesz-

terin szintjére (73). Mindazonáltal hosszú távú biztonságosságát még mindig vizsgálják. Az alkohol jelentős kalóriaforrás, és a testsúlykontroll fontos része az alkoholfogyasztás mérséklése. Minden elhízáskezelés alapja a fokozatos testsúlycsökkentés, amelyet – magatartás változtatás révén – hosszú távú életmód-változtatással lehet elérni. Egy friss Cochrane áttekintő tanulmány szerint a viselkedésterápiával (vagy kognitív és viselkedésterápiával) kiegészített diétás és testedzés-programok segítségével további testsúlycsökkentés érhető el (74). A viselkedésterápiáról azt is kimutatták, hogy segít az elért testsúly megtartásában is.

A túlsúly gyógyszeres kezelése*

Általában véve a gyógyszerek kevésbé járulnak hozzá a túlsúly kezeléséhez, és a múltban alkalmazott némely szernek komoly mellékhatásai is voltak.

Az orlistat a bél lipázenzimét gátolva előzi meg a zsír hidrolízisét és felszívódását. A testsúly általában csak mérsékelt csökken, ezenkívül hasi panaszok is megjelenhetnek. Teljes értékű és kiegyensúlyozott étrend mellett használható.

A sibutramin – egyik metabolitja révén – az étkezések utáni teltségérzetet növeli azáltal, hogy gátolja a noradrenalin- és a szerotonin-újrafelvételt. Mind az ellenjavallatok, mind a mellékhatások megfontoltságra intenek.

A rimonabant egy endokannabinoid-receptor-gátló, amely behatárolt kalóriájú étrend mellett képesnek látszik mérsékelni, de tartós testsúlycsökkentést biztosítani. Valószínűleg javítja a glükóztoleranciát, jótékonyan befolyásolja a lipidháztartást, és egy enyhe fokú vérnyomás-csökkenéssel is összefüggésbe hozható. A depresszióra vonatkozó lehetséges mellékhatását ma is vizsgálják. Még várat magára, hogy a testsúlyra és az egyéb kockázati tényezőkre gyakorolt ígéretes hatásai átültethetők-e a csökkenő számú kardiovaszkuláris események kemény végpontjaira.

Testmozgás

Tudományos háttér

- × A rendszeres testmozgás hiánya hozzájárulhat a kardiovaszkuláris betegségek korai megjelenéséhez és kifejlődéséhez.
- × Szinte bármilyen mértékű testmozgás-növelés egészségügyi előnnyel jár.
- × A testmozgás felmérése a kockázatbecslés kulcsfontosságú elemének számít.

A testmozgás hiánya jelentős közegészségügyi probléma Európában: a gyermekek fizikai aktivitása lecsökkent, és szintje csak néhány országban éri el az ajánlott napi mennyiséget. A serdülők több mint fele válik fizikailag inaktívvá az iskola befejezése után.

Felnőttek esetén a munkahelyeken egyre kevesebb testmozgásra van szükség, és a szabadidejüket is egyre kevesebben töltik fizikailag aktívan. Az ülő életmód a korai halál kétszeres, illetve a kardiovaszkuláris betegségek megnövekedett kockázatával jár (76, 77). Felnőttkorban az ülő életmód kerülése megnyújthatja a várható, illetve a kardiovaszkuláris betegségtől mentes várható élettartamot (1,3, illetve 3,5 évvel) (78).

A testmozgás széles körű jótékony hatásokkal bír az ateroszklerózis folyamatára, és az összesített mortalitás 20-25%-os

Az irányelv megjelenését követően mind a sibutramint, mind a rimonabantot kivonták a forgalomból kedvezőtlen mellékhatások miatt.

csökkenését eredményezi (79). Európában a kardiovaszkuláris betegségben szenvedők mégis csak kis része vesz részt fizikai tréningprogramokban. A krónikus szívelégtelenségben szenvedőknek még ennél is kisebb hányadát vonják be ezekbe a programokba, bár számukra ugyanolyan hasznos lehet a személyre szabott edzés.

Az idősebb népesség mintegy negyede szenved valamely kardiovaszkuláris betegségben. A korrallal járó testi és szellemi változások bár hozzájárulnak a fizikai inaktivitáshoz, a rendszeres testmozgás mégis hatékonyan lassíthatja a korrallal járó változásokat, így javíthatja a fizikai teljesítőképességet, és megnyújthatja a betegségmentes túlélést.

A fizikai aktivitás becslése

Különböző módszerek érhetőek el a fizikai aktivitás felmérésére: kétféle jelölt víz, indirekt kalorimetria, közvetlen megfigyelés, aktivitást mérő monitorok (lépésszámláló, gyorsulásmérő), pulzusszámlálók, kérdőívek vagy aktivitás naplók. Az edzettség és a fizikai teljesítőképesség mérésére a maximális szintre emelt terheléses vizsgálat használatos (80).

A klinikai gyakorlatban a felmérést ötvöznünk kell a teljes kardiovaszkuláris kockázatbecsléssel, amelyet a SCORE/HeartScore-módszerrel végezhetünk. Alacsony kockázatú betegekben az egyén fizikai aktivitását illető rövid kikerdezés is elégséges, míg magas kockázatban mindezt már terheléses vizsgálattal is ki kell egészítenünk. Az ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyéneknél a felmérés tartalmazza a terheléses vizsgálatot, hogy felfedezhessük a szívizom-izkémia, kockázatalapú besorolást végezhetünk, és eligazítást nyújtunk a kezelést illetően.

A kardiovaszkuláris kockázat átfogó kezelése – TESTMOZGÁS

1. Hangsúlyozzuk páciensünknek, hogy a fizikai aktivitás még kismértékű növelése is egészségügyi előnnyel jár; hogy a többször végzett kis mennyiségű testmozgásnak a hatása összeadódik; és hogy a munkahelyen is adott a testmozgás lehetősége, pl. lift helyett a lépcső is igénybe vehető.
2. A szabadidőben olyan szabadidős fizikai tevékenységet kell végezni, amely egyben élvezetes is.
3. A hét legtöbb napján, legalább 30 percig végzett közepesen megerőltető testmozgás csökkenti a kockázatot, és növeli az edzettséget.
4. A családban vagy barátokkal végzett testmozgás további motivációs tényező.
5. Járulékos előny a jó közérzet, a testsúlycsökkenés és a nagyobb önbizalom.
6. A folyamatos orvosi ösztönzés és támogatás hosszú távon is eredményes lehet.

Gyakorlati szempontok: kezelés

A fiatal népesség körében a fizikai edzettség népszerűsítése a szülők, a pedagógusok, az egészségügy, a politikusok és a társadalom egészének közös felelőssége: Európában minden gyermeknek biztosítani kell a mindennapos mozgási lehetőséget. E téren még több kutatás szükséges ahhoz, hogy megtaláljuk az edzettség és a fizikai aktivitás felmérésének megfelelő eszközeit, és hogy a testmozgást javító és fenntartó programokat megteremtjük.

Az életmódváltás, ideértve az edzettség fenntartását is, végző soron az egyén saját felelőssége. Mindezt támogathatják a

családtagok és barátok, a munkahelyi környezet, a vonzó és megfizethető szabadidős testmozgás lehetősége és az egészséget népszerűsítő kampányok. Ajánlatos a munkahelyi szabadidőn belül is lehetőséget teremteni a rendszeres testmozgásra. A végső cél, hogy legalább félórányi testmozgást biztosítsunk a hét legtöbb napján, hiszen a testmozgás bármilyen mértékű növelése kimutatható egészségügyi előnnyel jár.

A terhelés mértékét meghatározhatjuk a célfrekvencia vagy az egyén által megélt kifáradás szempontjából is. Ajánlatos az átlagos maximális frekvencia 60-75%-át tartani a maximális terhelés közben. Használhatjuk a Borg-féle szubjektív skálát is, ahol a „közepes terhelés” szintjén kell a testmozgást végezni. Ezt a szintet a testmozgások széles körével elérhetjük, mint pl. tempós kocogással vagy gyaloglással, kerékpározással, úszással, kertészkedéssel, aerobikkal, tenisszel, golfbal vagy éppen sifutással (81).

A javaslatoknak, melyeket a kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegünk részére teszünk, megalapozott klinikai döntésen kell nyugodnia, amelynek része a terheléses vizsgálat is. A betegek többsége profitálhat a kardiális rehabilitációs programból: azon felül, hogy felügyelet alatt, csoportokban végzett testmozgásról van szó, teret kapnak az életmóddal kapcsolatos tanácsadás és segítség, illetve a kockázatsökkentés egyéb eszközei is. Ha a betegek inkább az otthonukban végeznék a rehabilitációs programot, az orvos részéről világos utasításokra, biztatásra és rendszeres utánkövetésre van szükség. Enyhe vagy közepes fokú szívelégtelenségben mind a közepes intenzitással végzett dinamikus, mind a statikus mozgásforma előnyös lehet. Idős betegek tanácsadásakor ajánljuk azt, hogy a mindennapos tevékenységet inkább a közepes illetve a szubmaximális terhelési szint között végezzék. Használjuk ki a viselkedésterápia alapelveit: a közösségen belüli támogatást, az egyéni kompetenciátudatot és a pozitív megerősítést. A programok kezdődjenek alacsony terheléssel, majd fokozatosan érik el a közepes szintet. Az időseknek szánt tréningprogramok kulcselemei a kitartás, az erő, az egyensúly és a hajlékonyság.

Még az idősebb, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknek is javára szolgálhatnak a rehabilitációs programok: a tréning biztonságos, javítja az erőnlétet, az aerob kapacitást, a kitartást, a mozgáskészséget, és a nemek között nincs különbség a kimenetelt illetően.

Így a fizikai aktivitást illető felmérés, tanácsadás és támogatás a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében tevékenykedő orvosok és egészségügyi dolgozók központi feladatai közé tartozik.

Szívfrekvencia

Tudományos háttér

Kimutatták, hogy a magasabb szívfrekvencia összefüggésben áll az általános mortalitással, a kardiovaszkuláris mortalitással, illetve az általános népesség, a magas vérnyomásban szenvedők, a cukorbetegség és az ismert koszorúérbetegség körében megjelenő kardiovaszkuláris betegségek magasabb kockázatával (82, 83). Állatkísérletes modellekben is megfigyelhető ez az összefüggés. Levine egy megközelítően logaritmikus, fordított arányosságot mutatott ki különböző emlősfajok szívfrekvenciája és várható élettartama között (84). Koleszterindús táplálékkal etetett majmok esetén az ateroszklerózis lassabb előrehaladását mutatták ki a szívfrekvencia sebészi vagy gyógyszeres csökkentését követően (85).

A legtöbb epidemiológia tanulmány ezen összefüggést szorosnak, progresszívnek és az egyéb tényezőktől – így a vérnyomástól vagy a fizikai aktivitástól – függetlennek írja le. Míg néhány tanulmányban a többváltozós illesztést követően a nők és idősek körében nem volt szignifikáns összefüggés az emelkedett szívfrekvencia és a kardiovaszkuláris halálozás között, addig férfiak esetében gyakorlatilag minden tanulmány szignifikáns kapcsolatot mutatott ki. Férfiakban különösen szoros az összefüggés a magasabb nyugalmi szívfrekvencia és a hirtelen halál kockázata között (86).

Az alacsony szívfrekvencia valószínűleg antiaritmiás és antiiszkémiás hatásain keresztül van befolyással a kardiovaszkuláris betegségekre. Másik lehetséges mechanizmus az emelkedett szívfrekvencia hemosztázisra gyakorolt hatása, ami az ateroszklerózis előrehaladását fokozza.

Panaszmentes egyénekben még egy tanulmány sem vizsgálta a szívfrekvencia-csökkentés prognosztikus jelentőségét. Infarktust követően, illetve krónikus szívelégtelenségben a béta-blokkolókra és a kalciumcsatorna-blokkolókra vonatkozó metaanalízisek kimutatták ezen szerek előnyös tulajdonságait az említett betegségekből (87, 88). A vizsgálatok szerint az elért előny arányos a frekvencia-csökkentés mértékével, azonban még nem tisztázott, hogy mindez csupán a béta-blokkád révén valósul-e meg (89).

Gyakorlati szempontok: kezelés

Az általános népességben ajánlatos a magas szívfrekvenciát életmódbeli változtatásokkal kerülni. Ez rendszeres testmozgást, a pszichikai stressz, illetve a stimulánsok (pl. a koffein) túlzott mennyiségű fogyasztásának kerülését jelenti. A panaszmentes populáció számára a szívfrekvencia gyógyszeres csökkentése nem ajánlott.

Az angina kezelésében mind a béta-blokkolók, mind a szelektív I₁-csatorna-blokkolók hatékonyak (90). A béta-blokkolók miokardiális infarktust követően, illetve – óvatosan emelt adagokkal – krónikus szívelégtelenségben ajánlottak.

Vérnyomás

Tudományos háttér

A magas vérnyomás mind férfiakban, mind nőkben az iszkémiás szívbetegség (91), a szívelégtelenség, a perifériás érbetegség és a veseelégtelenség kockázati tényezőjének számít (91–94). A vérnyomásértékek fordítottan arányosak a kognitív funkciók működéssel, a magasvérnyomás-betegség pedig a demencia nagyobb előfordulásával jár (95). 115 Hgmm szisztolés, illetve 75 Hgmm diasztolés vérnyomásértéktől felfelé fokozatosan és lineárisan növekszik az iszkémiás szívbetegség és a stroke halálozása (96). Ráadásul a Framingham-tanulmányból nyert hosszmetzeti adatokból tudjuk, hogy a 130–139/85–89 Hgmm tartományban lévő vérnyomás a kardiovaszkuláris betegségek kétszeres relatív kockázatával jár a 120/80 Hgmm alatti tartományhoz hoz képest (97).

A 2003-as és 2007-es ESH/ESC-irányelvekben használt hipertónia klasszifikáció érvényben maradt (5. táblázat). Az izolált szisztolés hipertónia a szisztolés vérnyomásértékek alapján a szisztolés-diasztolés hipertóniával megegyezően sorolandó be. Mindazonáltal társul alacsony (pl. 60–70 Hgmm) diasztolés érték (azaz nagy pulzusamplitúdó) esetén magasabb kockázatról beszélhetünk.

5. táblázat. A hipertónia vérnyomásértékek szerinti meghatározása és súlyossági besorolása

Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	és	Diasztolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	<120	és	<80
Normális vérnyomás	120–130	és	80–85
Emelkedett normális vérnyomás	130–139	és/vagy	85–89
Hipertónia I. fokozat	140–159	és/vagy	90–99
Hipertónia II. fokozat	160–179	és/vagy	100–109
Hipertónia III. fokozat	>180	és/vagy	≥110
Izolált szisztolés hipertónia (ISH)	≥140	és	<90

Az izolált szisztolés hipertóniát (a diasztolés érték nem érheti el a 90 Hgmm-t) szisztolés értékek szerint kell súlyossági fokozatokba (I., II., III.) sorolni. A fenti, I., II., III. fokozatok az „enyhe”, a „középsúlyos”, illetve a „súlyos” minősítéseknek felelnek meg. Mára ezeket a jelzőket már nem tüntetjük fel, hogy elkerüljük a teljes kardiovaszkuláris kockázatbecslés számszerűsítésénél adódó félreértéseket.

CÉLSZERVKÁROSODÁS ÉS KOCKÁZAT-BESOROLÁS

A gyógyszeres kezelés megkezdése nemcsak a vérnyomásértékeken múlik, hanem a teljes kardiovaszkuláris kockázaton is, amelynek felméréséhez elengedhetetlen a gondos anamnézis-felvétel, a fizikális vizsgálat és a laborvizsgálatok, mivel így megállapíthatjuk

- × valamely kardiovaszkuláris betegség meglétét,
- × egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők fennállását és
- × valamely szubklinikus kardiovaszkuláris betegség vagy célszervkárosodás – azaz a kardiovaszkuláris veszélyeztetettség köztes állapotának – tényét. Bármely kardiovaszkuláris vagy vesebetegség, amely klinikailag észlelhető, az összes vérnyomás-tartományban jelentősen fokozza a későbbi kardiovaszkuláris események kockázatát (6. táblázat).

Egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok (dohányzás, magas plazmakoleszterin-szint, kardiovaszkuláris betegség korai megjelenése a családi anamnézisben) együttes jelenléte még az enyhén emelkedett vérnyomáshoz kapcsolódó kockázatot is jelentősen megnöveli (lásd a SCORE-rizikótáblázatot) (42).

Gyakorlati szempontok: a hipertónia kezelése

KIKET KEZELJÜNK?

Kezelés alatt átfogó megközelítést kell értenünk. Emelkedett vérnyomás esetén ez részletes életvezetési tanácsadást, némelekben ezenkívül gyógyszerek megfontolt alkalmazását is jelenti. A gyógyszeres kezelés elkezdésének a bizonyított kardiovaszkuláris betegség, diabétesz, vesebetegség, célszervkárosodás hiányán vagy meglétén és – mindenki esetében különös fontossággal – a teljes kardiovaszkuláris kockázat SCORE-táblázat szerinti becslésén kell alapulnia (7. táblázat). Azon személyek, akikben ismételt mérésekkel II. vagy III. fokozatú hipertónia (azaz 160 Hgmm-t meghaladó szisztolés vagy 100 Hgmm-t meghaladó diasztolés vérnyomás) igazolódik, azok rendszerint az antihipertenzív kezelés megfelelő jelöltjeinek számítanak, hiszen nagyszámú placebokontrollált vizsgálat egybehangozóan kimutatta, hogy ilyen vérnyomásértékek ese-

6. táblázat. A hipertónia kórjósát befolyásoló tényezők

Kockázati tényező	Célszervkárosodás	Diabetes mellitus	Kimutatott vagy panaszokkal járó kardiovaszkuláris betegség
× Szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek	× Balkamra-hipertrófia EKG-jeli (Sokolow–Lyon-index >38 mm; Cornell-index >2440 mm×ms)	× Éhomi plazma vércukor $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)	× Cerebrovaszkuláris betegség: iszkémiás stroke, agyvérzés, tranzienis iszkémiás attack
× Pulzusnyomás (idősek esetén)		vagy:	
× Életkor (férfiak: 55 év felett, nők: 65 év felett)	vagy:	× Glükózterhelést követő vércukorszint >11,0 mmol/l (198 mg/dl)	
× Dohányzás	× Balkamra-hipertrófia echokardiográfiai jelei ^a (bal kamra tömeg-index a férfiakban ≥ 125 g/m ² , nőkben ≥ 110 g/m ²)		
× Dyslipidaemia – teljes koleszterin >5,0 mmol/l (190 mg/dl)	× Carotisfal-hipertrófia (intima-media vastagság $\geq 0,9$ mm) vagy plakk jelenléte		× Szívbetegség: miokardiális infarktusz, angina, koszorúér-revaszkularizáció, szívelégtelenség
vagy: – LDL-koleszterin >3,0 mmol/l (115 mg/dl)	× Arteria carotis – arteria femoralis pulzushullám terjedési sebesség >12 m/s		
vagy: –HDL-koleszterin férfiakban <1,0 mmol/l (40 mg/dl), nőkben <1,2 mmol/l (46 mg/dl)	× Boka-kar index <0,9		× Vesebetegség: diabéteszes nephropathia, veseelégtelenség (szérumkreatinin-szint férfiakban >133 μ mol/l, nőkben >124 μ mol/l), proteinuria (> 300 mg/24 óra)
vagy: –triglicerid > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	× A szérum kreatininszint enyhe emelkedése: férfiakban 115–133 μ mol/l (1,3–1,5 mg/dl), nőkben 107–124 μ mol/l (1,2–1,4 mg/dl) között		
× Éhomi vércukorszint 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) között	× Alacsony becsült glomeruláris filtrációs ráta ^b (<60 ml/min/1,73 m ²) vagy alacsony kreatinin-clearance ^c (<60 ml/min)		× Perifériás érbetegség
× Kóros glükóz terhelési teszt	× Mikroalbuminuria (30–300 mg/24 óra) vagy magasabb (férfiakban ≥ 22 , nőkben ≥ 31 mg/g) albumin-kreatinin hányados		× Előrehaladott retinopathia: bevérzések vagy exsudátumok, papillaödéma
× Centrális típusú elhízás (csípőkörfogat férfiakban >102 cm, nőkben >88 cm)			
× Korai (férfiakban 55, nőkben 65 éves kor előtt jelentkező) kardiovaszkuláris betegség a családi anamnézisben			

A következő öt tényezőtől háromnak együttes megléte a metabolikus szindróma jelenlétét támasztja alá: centrális típusú elhízás, magasabb éhomi vércukorszint, $\geq 140/85$ Hgmm értéket meghaladó vérnyomás, alacsony (férfiakban <40 mg/dl vagy 1,03 mmol/l, nőkben <50 mg/dl vagy 1,29 mmol/l) szérum HDL-szint, magas trigliceridszint (≥ 150 mg/dl vagy 1,7 mmol/l).

^aA koncentrikus balkamra-hipertrófia rizikóját jelzi: magasabb LVMI (bal kamrai tömeg-index) $\geq 0,42$ -t meghaladó falvastagság-átmérő hányadosal.

^bMDRD-képlettel.

^cCockroft–Gault-képlet segítségével

tén a vérnyomáscsökkentés mérsékli a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást (98–101). Amennyiben azonban a teljes kardiovaszkuláris kockázat alacsony, a nyereség már szerényebb lehet. Randomizált, kontrollált vizsgálatok adatai alapján nem lehet a gyógyszeres kezeléssel irányítottat adni bizonyos csoportokat illetően, pl. az egyéb kockázati tényezőkkel nem rendelkező fiatal nők számára. A gyógyszeres terápia lehet-

séges előnyeit össze kell vetnünk a mellékhatásokkal, a költségekkel, az egészségügyi források felhasználásával és az amúgy egészséges páciensek „beteggé” címkézésével.

A diagnózist követően mind a három fokozatba tartozó magasvérnyomás-betegeket átfogó kockázatbecslésben és megfelelő életvezetési tanácsadásban kell részesíteni, a gyógyszeres kezelés megkezdése pedig csak a teljes kardiovaszkuláris koc-

7. táblázat. A kardiovaszkuláris kockázat átfogó kezelése – vérnyomás

Kardiovaszkuláris kockázat a SCORE-táblázat alapján	Normális 130/85	Emelkedett normális 130–139/85–89	I. fokozat 140–159/90–99	II. fokozat 160–179/100–109	III. fokozat >180/110
Alacsony <1%	Életvezetési tanácsadás	Életvezetési tanácsadás	Életvezetési tanácsadás	Változatlan értékek esetén gyógyszeres kezelés is	Gyógyszeres kezelés
Mérsékelt 1–4%	Életvezetési tanácsadás	Életvezetési tanácsadás	Gyógyszeres kezelés megfontolandó	Gyógyszeres kezelés megfontolandó	Gyógyszeres kezelés
Magas 5–9%	Életvezetési tanácsadás	Gyógyszeres kezelés megfontolandó	Gyógyszeres kezelés	Gyógyszeres kezelés	Gyógyszeres kezelés
Igen magas ≥10%	Életvezetési tanácsadás	Gyógyszeres kezelés megfontolandó	Gyógyszeres kezelés	Gyógyszeres kezelés	Gyógyszeres kezelés

Minden esetben keressük, és kezeljük az összes kockázati tényezőt. Azok, akik diagnosztizált kardiovaszkuláris betegségben, cukorbetegségben vagy vesebetegségben szenvednek, igen magas kockázatúnak számítanak, és így számukra a 130/80 Hgmm alatti vérnyomásérték a kívánatos, amennyiben ez kivitelezhető. Minden más esetben használjuk a SCORE-rizikótáblázatot. Célszervkárosodásban „magas” kockázatról beszélünk.

kázat tükrében válhat adott esetben sürgetővé. Azonnal el kell kezdeni a kezelést III. fokozat esetén. Ugyanez igaz I. vagy II. fokozatú hipertóniában, amennyiben valami miatt magas vagy igen magas teljes kardiovaszkuláris kockázatról van szó (pl. bizonyított kardiovaszkuláris vagy vesebetegség, célszervkárosodás, cukorbetegség vagy a SCORE-besorolás alapján 5%-ot meghaladó kockázat esetén).

Mérsékelt kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező I. vagy II. fokozatú magasvérnyomás-betegek esetében késleltethetjük addig a gyógyszeres kezelést, amíg felmérjük, hogy az életvezetési tanácsadás hatására milyen mértékben változott meg a teljes kardiovaszkuláris rizikó. Mindazonáltal ha ebben a betegcsoportban sem lehet elérni bizonyos idő elmúltával csupán életmód-változtatással a megfelelő vérnyomáskontrollt, a fentieket kiegészítve meg kell kezdenünk a gyógyszeres kezelést is.

Amennyiben a vérnyomás az emelkedett normális tartományban (130–139/85–89 Hgmm) foglal helyet, teljesen a kardiovaszkuláris kockázaton múlik, hogy szükséges-e gyógyszeres kezeléshez folyamodnunk. Diabétesz vagy az anamnézisben szereplő cerebrovaszkuláris, illetve koszorúér-betegség esetén bizonyítékokkal alátámasztottan ajánlható, hogy még emelkedett normális vérnyomás esetén is szükséges az (erélyes életmód-változtatással együtt alkalmazott) antihipertenzív gyógyszeres terápia.

HOGYAN KEZELJÜNK?

Az életmód-változtatás körébe sorolhatók: a túlsúlyos vagy elhízott betegekben fogyás, a konyhasó-bevitel csökkentése 3,8 g/nap alá (1,5 g/nap, azaz 65 mmol/nap nátriumbevitel), 111 az alkoholfogyasztás csökkentése férfiak esetében 10–30 gramm alkohol/nap alá (1–3 adag tömény ital, 1–3 pohár bor, 1–3 üveg sör), nők esetében pedig 10–20 gramm alkohol/nap alá (1–2 adag a fenti italokból), ülő életmód esetében pedig rendszeres fizikai aktivitás. A magasvérnyomás-betegeknek rendszerint ajánljuk több gyümölcs és zöldség (4–5 alkalommal naponta, azaz 300 gramm) fogyasztását (112), illetve csökkentett telített zsír és koleszterinbevitel.

VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ SZEREK

A vérnyomáscsökkentő szereket vizsgáló randomizált vizsgálatok (mind az aktív kezelést placebóval összehasonlító, mind a különböző hatóanyagokra épülő, eltérő terápiás rezsimeket összevetők) megerősítik, hogy

- × a vérnyomáscsökkentő kezelés fő előnyei magának a vérnyomás csökkentésének köszönhetőek, és lényegében függetlenek az alkalmazott hatóanyagtól, és hogy
- × a tiazid diuretikumok (chlorthalidon és indapamid), a béta-blokkolók, a kalciumcsatorna-blokkolók, az ACE-gátlók és az angiotenzin-receptor-blokkolók egyaránt megfelelő vérnyomáscsökkentést biztosítanak, és szignifikánsan csökkentik a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást.

Ezen szerek egyaránt alkalmazhatók az antihipertenzív kezelés indításakor, illetve fenntartásakor, mind monoterápiában, mind kombinációban.

Két, a közelmúltban ismerttetett nagyméretű vizsgálat (113–115) és egy metaanalízis (116) arra következtetett, hogy a béta-blokkolók, noha hatékonyságuk nem elég kifejezett a stroke ellen, alkalmasak a koronáriaesemények és a koronáriaahalozás csökkentésére. Ráadásul a béta-blokkolók előnyösnek bizonyultak anginás és szívelgtelen betegekben, továbbá nemrég elszennvedett miokardiális infarktust követően (87, 117, 118). Így használatuk továbbra is a megfelelő választás a magas vérnyomás kezdeti és fenntartó kezelési stratégiájában. Ezzel szemben testsúly-növekedést indukálhat (119), előnytelen hatást gyakorolhatnak a lipidháztartásra (115) és (más szerekkel összehasonlítva) növelhetik az újonnan kialakuló diabétesz incidenciáját (120). Bár ezen hatások mérsékeltek, mégis óvatosságra inthetnek az olyan magasvérnyomás-betegek esetében, akik több metabolikus kockázati tényezővel rendelkeznek, ideértve a metabolikus szindrómát és annak rizikófaktorait (121, 122). Mindez érvényes a tiazid típusú víz-hajtókra is, amelyek – különösen nagyobb dózisban alkalmazva – dyslipidaemiás és diabetogén hatással bírnak (120). Az olyan vizsgálatokban, ahol nagyobb arányban észlelték újonnan kialakuló diabéteszt, gyakran tiazidokkal kombinálták a béta-blokkolókat, így nehéz külön-külön meghatározni a fen-

ti hatásokban való pontos részvételüket. Vazodilatációt is okozó béta-blokkolók esetében a metabolikus hatások enyhébbek lehetnek (123, 124).

Köztes végpontokat értékelő tanulmányok további különbségeket tártak fel az eltérő hatóanyagok, illetve vegyületek között: az ACE-gátlók és az angiotenzin-receptor-blokkolók különösen hatékonyak a balkamra-hipertrofia csökkentésében (125) (ideértve a fibrotikus komponenst is (26, 127), a mikroalbuminuria és a proteinuria visszaszorításában (106, 128–130), a vesefunkció megőrzésében és a végstádiumú veselégtelenség megjelenésének késleltetésében (130–133).

A kalcium-antagonisták azonkívül, hogy hatékonyak a balkamra-hypertrophiában, különösen előnyösnek tűnnek a carotis-stenosis és az ateroszklerózis progressziójának visszaszorításában (134–136). Az egyéb osztályú antihipertenzív hatóanyagok előnyös hatásait igazoló bizonyítékok már jóval korlátozottabbak.

A vérnyomás csökkentésében gyakran van szükség kombinációs kezelésre (137). Előnyben részesítendőek a hosszú hatású szerek, amelyek bizonyítottan képesek napi egyszeri bevétel mellett 24 órán keresztül hatékonyan csökkenteni a vérnyomást. A kezelés egyszerűsítésével így egyrészt nő a terápiahűség (138), másrészt megoldható, hogy ne csak a rendelési időben észlelt, hanem egész napos vérnyomás-kontrollt valósíthassunk meg (139). A hosszú hatású szerek a vérnyomás ingadozását is minimalizálják, így visszafoghatják a folyamatos célszervkárosodást, illetve csökkenthetik a kardiovaszkuláris események kockázatát (140–142).

Az elérendő célérték

A magas vérnyomású beteg kezelésében elsődleges célunk a hosszú távú kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás veszélyének lehető legnagyobb mérvű csökkentése. Ez megköveteli, hogy minden azonosítható – és kezelhető – kockázati tényezővel foglalkozzunk, ideértve a dohányzást, a dyslipidaemiát vagy a cukorbetegséget, és hogy megfelelően kezeljük a társuló klinikai állapotokat, így magát az emelkedett vérnyomásértéket is. Amennyiben lehetséges, gyógyszeres kezelés esetén minden, magas vérnyomásban szenvedő betegben 140/90 Hgmm alatti értékre kell törekednünk, mellékhatások híján pedig további csökkentés is kívánatos. Cukorbetegségben még erősebb vérnyomás-csökkentő kezelés szükséges: javasolt a 130/80 Hgmm alatti célérték. Klinikailag diagnosztizált kardiovaszkuláris betegség meglétekor – amennyiben lehetséges – ugyanazon tartomány az elérendő.

A KEZELÉS IDŐTARTAMA

Általában véve az antihipertenzív kezelés élethosszig fenntartandó. A mindennapi gyakorlatban a vérnyomásbetegség kezelése nem megfelelő, mivel mindössze a páciensek kis hányadában érik el a 140/90 Hgmm alatti vérnyomásértéket (143). Ebből következik, hogy a jövő orvosi gyakorlatában nagy kihívást jelent majd elérni az antihipertenzív kezeléssel való megfelelő beteg-együttműködést és a lakosság széles körű vérnyomás-kontrollját.

Szérum lipidek

Tudományos háttér

A magas szérum koleszterinszint és az ateroszklerotikus érbetegségek összefüggése kimeríti az ok-okozati kapcsolat min-

den feltételét. A koleszterinszint-csökkentéssel bekövetkező kockázatsökkenés hasonlóképpen egyértelműen bizonyított. Nagyobb kardiovaszkuláris kockázat esetén nagyobb a kezeléssel összefüggő előny is. A szérum teljes koleszterinszintjének 10%-os csökkentése a koronáriabetegség 5 éves incidenciáját 25%-kal mérsékli, az LDL-koleszterinszint 1 mmol/l-nyi (kb. 40 mg/dl) csökkentése pedig a koronáriacsemények számát csökkenti 20%-kal (144). Míg az alacsony HDL-koleszterinszint és a magasabb kardiovaszkuláris kockázat között szoros az összefüggés, az eddigi vizsgálatok alapján még nem lehet meghatározni egy egyértelmű HDL-koleszterin-célértéket. A magas plazma trigliceridszint figyelmeztet arra, hogy egyéb, a metabolikus szindrómával összefüggő tényezők meglétét keressük.

Gyakorlati szempontok: kezelés

Ahogy a magas vérnyomás esetén is, a kezelés elsődleges alapelve a teljes kardiovaszkuláris rizikó felmérése és kezelése a dohányzásról, testmozgásról, táplálkozásról és vérnyomás-kontrollról szóló megfelelő tájékoztatás révén.

Általánosságban a teljes plazma koleszterinszintnek 5 mmol/l (190 mg/dl), az LDL-koleszterinszintnek pedig 3 mmol/l (115 mg/dl) alatt kell lennie. A legmagasabb kockázati szinteken, különösen azok esetében, akik diagnosztizált kardiovaszkuláris betegségben vagy cukorbetegségben szenvednek, a kezelési cél még ennél is alacsonyabb: a teljes koleszterinszint 4,5 mmol/l (kb. 175 mg/dl) – és amennyiben kivitelezhető 4 mmol/l (kb. 155 mg/dl) – alá, az LDL-koleszterin pedig 2,5 mmol/l (kb. 100 mg/dl) – vagy amennyiben lehetséges 2 mmol/l (kb. 80 mg/dl) – alá csökkentendő. Amennyiben a fenti értékek nem elérhetőek, a teljes rizikó még mindig csökkenthető az egyéb kockázati tényezők szigorú ellenőrzésével.

Adjunk-e statint minden, kardiovaszkuláris betegségben szenvedő egyénnek?

Minden kiindulási lipidérték mellett hasonló relatív rizikó-csökkentésre számíthatunk, azonban az abszolút rizikócsökkenés már csekély azokban, akik alacsony lipidszintekkel rendelkeznek, ezenkívül a teljes mortalitáscsökkenés tekintetében csak kevés a bizonyíték. Egyes gazdaságokban a statinok általános használata pedig kivitelezhetetlen lenne.

A HDL-koleszterint és a triglicerideket illetően nem adottak a határozott célértékek, azonban a férfiakban mért 1,0 mmol/l (~40 mg/dl), illetve a nőkben mért 1,2 mmol/l (~45 mg/dl) alatti HDL-koleszterinszint és az 1,7 mmol/l (~150 mg/dl) értéket meghaladó éhomi trigliceridszint emelkedett kardiovaszkuláris kockázatot jelez. A HDL-koleszterin és a trigliceridek értékei a gyógyszereléssel is iránymutatóul kell, hogy szolgáljanak.

Azon tünetmentes – azonban magas teljes kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező – egyéneknek, akik kezelés nélkül is 5 mmol/l és 3 mmol/l értékhez közel eső teljes koleszterin, illetve LDL-koleszterinszinttel rendelkeznek, előnyük származhat a teljes koleszterinszint további, 4,5 mmol/l (~175 mg/dl) – amennyiben lehetséges, még ennél is alacsonyabb – érték alá, illetve az LDL-koleszterinszint további, 2,5 mmol/l (~100 mg/dl) – amennyiben lehetséges még ennél is alacsonyabb – érték alá csökkentéséből.

A 7. ábra összefoglalja a plazma lipidek megközelítését a klinikai gyakorlatban. Elsőként mérjük fel a teljes kardiovaszkulá-

ris rizikót, majd azonosítsuk a módosítandó kockázati tényezőket. Amennyiben a kardiovaszkuláris halálozás tekintetében a páciens tíz éves rizikója nem haladja meg az 5%-ot, és 60 éves korára kivetítve sem fogja azt meghaladni, a kockázat alacsony szinten tartása érdekében szakszerű tanácsadás szükséges az étrendet, a rendszeres testmozgást és a dohányzás abbahagyását illetően. A kockázat újrabecslése 5 évenként történjen meg.

Megjegyzendő, hogy a familiáris hypercholesterinaemiában szenvedők esetén nincs szó kezdeti kockázatbecslésről, mivel a 8 mmol/l (~320 mg/dl) meghaladó teljes koleszterin, illetve a 6 mmol/l-t (~240 mg/dl) meghaladó LDL-koleszterinszint a meghatározás szerint eleve a magas kardiovaszkuláris rizikójú csoportba sorolja őket, különösen mivel az emelkedett koleszterinérték már gyermekkortól jelen van. Ez a magas kockázat már fiatal, tünetmentes egyéneknél is indokolja a lipidsökkentő kezelést.

Amennyiben a kardiovaszkuláris halálozás tekintetében a páciens tíz éves rizikója (vagy a 60 éves korára kivetített rizikója) meghaladja az 5%-ot, végezzük el a plazma lipoproteinek (teljes koleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin és trigliceridek) átfogó vizsgálatát, és tartsunk az életmód-változtatással kapcsolatos betegtájékoztatót, különösen az étrenddel és a testmozgással kapcsolatban. Amennyiben a teljes és az LDL-koleszterinszintje 5 mmol/l (kb. 190 mg/dl), illetve 3 mmol/l (kb. 115 mg/dl) alá esik, és a teljes kardiovaszkuláris kockázat 5% alá csökken, végezzünk évente ellenőrző vizsgálatot annak tisztázására, hogy az alacsony kockázat tartósan megmarad-e gyógyszer adása nélkül is. Ha viszont a teljes kardiovaszkuláris kockázat meghaladja az 5%-ot, további lipidszint-csökkentő kezelés válhat szükségessé, hogy a teljes és az LDL-kolesz-

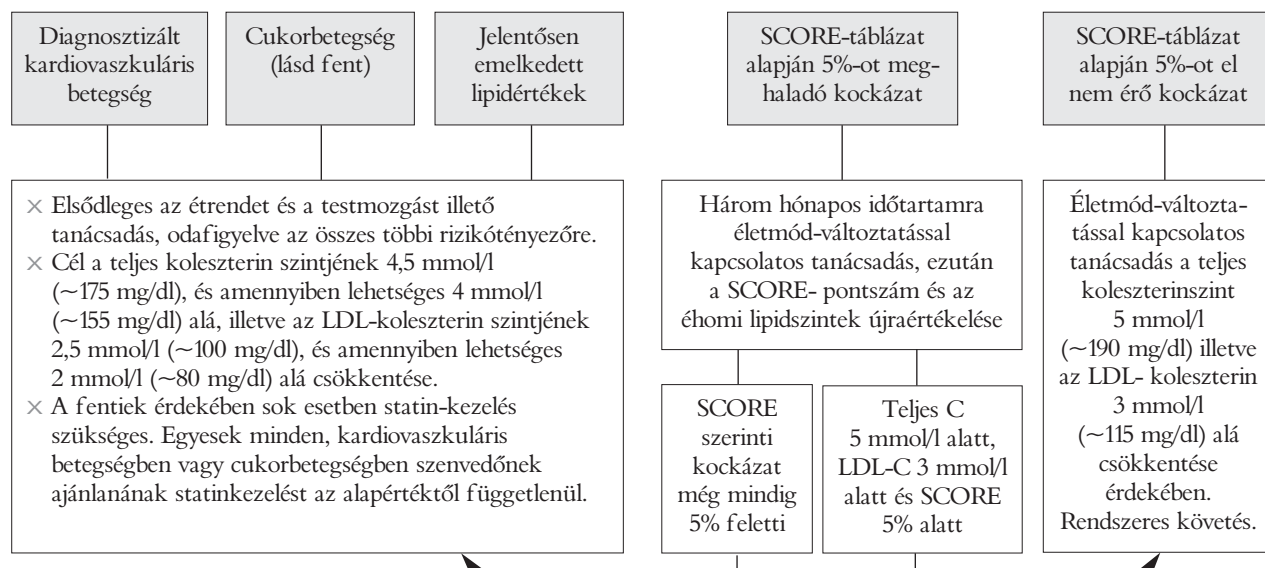
terinszintjét még tovább mérsékeljük. A változatlanul magas kockázati kategóriába sorolható egyének esetében a terápiás cél a teljes koleszterinszint 4,5 mmol/l (kb. 175 mg/dl) – és amennyiben lehetséges, 4 mmol/l (kb. 155 mg/dl) – alá csökkentése, illetve az LDL-koleszterinszint 2,5 mmol/l (kb. 100 mg/dl) – és amennyiben lehetséges, 2 mmol/l (kb. 80 mg/dl) – alá csökkentése. Ahogy a fentiekben már említettük, a felsorolt célértékek nem vonatkoznak a magasabb kiindulási értékekkel rendelkező, azonban kezelésben még nem részesülő egyénekre. Hangsúlyoznunk kell, hogy a koleszterincsökkentő-kezeléstől várható haszon leginkább a kezdeti besorolásnál kapott kockázattól függ; minél magasabb a kezdeti kockázat, annál nagyobb a várható haszon.

A cukorbetegnek élethosszra vetített kardiovaszkuláris rizikója – különösen más rizikófaktorok együttes megléte vagy mikroalbuminuria esetén – megegyezik az olyan betegekével, akikben már diagnosztizáltak valamilyen kardiovaszkuláris betegséget. Emiatt számukra – még a közepes kockázati csoportba sorolható 2-es típusú cukorbetegeknek is – korai és érlyes, lipidsökkentő gyógyszereket is használó prevenció ajánlott (145, 146).

Korai megfigyelés vizsgálatok arra utaltak, hogy a szérumszint nem áll összefüggésben a stroke általános kockázatával, és hogy a koleszterinszint csökkentése nem mérsékli a stroke-rizikót. Ezzel szemben a legtöbb nagy statin-tanulmány a stroke – és ezen belül az iszkémiás stroke 150 – kockázatának szignifikáns csökkenéséről számolt be azon egyéneknél, akik koronáriabetegségben szenvednek, vagy ezzel kapcsolatos magas kockázattal bírnak (147–149). Így a szérumszint lipidek kezelése szempontjából a koronáriabetegséghez

7. ábra. A kardiovaszkuláris kockázat átfogó kezelése – Lipidek

Minden esetben keressük meg, és kezeljük az összes kockázati tényezőt. Már diagnosztizált cardiovascularis betegségben, 2-es típusú cukorbetegségben, illetve microalbuminuriával vagy súlyos hyperlipidaemiával járó 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők esetén eleve magas rizikóról beszélhetünk. Minden más esetben a SCORE-táblázat segítségével mérhető fel a teljes cardiovascularis kockázat.



A HDL-koleszterinnel és a triglicerid-szinttel kapcsolatos célértékek nincsenek meghatározva, azonban a férfiakban mért 1,0 mmol/l (~40 mg/dl), illetve a nőkben mért 1,2 mmol/l (~45 mg/dl) alatti HDL-koleszterin szint és az 1,7 mmol/l (150 mg/dl) értéket meghaladó éhomi triglicerid-szint az emelkedett kardiovaszkuláris kockázat jelzői.

hasonló odafigyelés illeti meg a cerebrovaszkuláris vagy a perifériás érbetegségben szenvedőket is.

Akut koronária szindrómában minden esetben már a kórházi kezelés idején meg kell kezdeni a statin-terápiát (151–153). A kórházi kibocsátást követően a korai gyógyszeres kezelésnek mindazonáltal párosulnia kell eredményes életmód-változtatással, különösen az étrend módosításával.

A legtöbb életkorban mindkét nem esetében hasznosnak tűnik a statinok alkalmazása (145), azonban az egészséges, tünetmentes nők körében ezek az előnyök még nem bizonyítottak. Jelenleg a hidroxil-3-metil-glutaril-CoA-reduktáz inhibitorok (statinok), a fibrátok, az epesavkötők (anioncserélő gyanták), a niacin (nikotinsav) és a szelektív koleszterin-felszívódás gátlók (ezetimib) alkotják a lipidcsökkentő gyógyszerek arzenálját. A statinokról kimutatták, hogy nemcsak a hyperlipidaemiát mérséklék, hanem csökkentik a kardiovaszkuláris események számát és a mortalitást, ezenkívül mérséklék a koronária bypass műtétek és bármely egyéb angioplastica szükségességét. Ráadásul úgy tűnik, hogy maximális adagban képesek a koronária-ateroszklerózis folyamatát megállítani, adott esetben visszafordítani (105, 154). A fentiek miatt elsőként választandó szernek számítanak. Használatuk egyszerű, és nagy vizsgálatokban bizonyították biztonságosságukat (144). A májműködési zavar ritka és visszafordítható. Rhabdomyolysis elvéte előfordulhat; komoly izomfájdalom esetén a szer adása azonnal abbahagyandó. Mivel a statinokat hosszú távra írják fel, különös figyelmet érdemelnek az esetleges gyógyszer-kölcsönhatások (ciklosporinnal, makrolidokkal, azol-típusú antimikotikumokkal, kalciumantagonistákkal, proteáz-gátlókkal, sildenafilal, warfarinnal, digoxinnal, nikotinsavval, fibrátokkal stb.), mivel a statinkezelés mellett – átmenetileg más betegség miatt – több beteg részesülhet egyéb gyógyszerekben is (155).

Szelektív koleszterin-felszívódás gátlókat akkor alkalmazhatunk statinokkal együtt, ha monoterápiával nem sikerül a célértékeket elérnünk. Az epesavkötő-gyanták szintén csökkentik a teljes és az LDL-koleszterinszintet, ellenben emelhetik a trigliceridszintet. A fibrátokat és a nikotinsavat elsősorban a trigliceridszint mérséklésére és a HDL-koleszterinszint emelésére használják. A halolaj (omega-3-zsírsavak) a trigliceridek csökkentésére szolgál.

Egyes betegekben különböző lipidcsökkentő szerek kombinációja szükséges ahhoz, hogy elérjük a kezelési célt. A statinok és a fibrátok együttes használata a myopathia valamivel nagyobb előfordulásához és némely esetben rhabdomyolysishez vezetett. Emiatt csak a megfelelő betegcsoportban alkalmazzuk, és adjunk tájékoztatást a figyelmeztető jelekről. Mindamellert ezek a mellékhatások rendkívül ritkák, és emiatt nem foszthatjuk meg a kombinált terápia lehetőségétől azokat, akiknek valóban szükségük van rá.

Néha maximális lipidcsökkentő kezelés mellett sem érhető el a célértékek, de még ilyenkor is várható a koleszterin-csökkentés mértékével arányos terápiás előny. A teljes rizikócsökkentés másik útját ilyenkor a többi kockázati tényező kiemelt célbavétele jelenti.

Diabetes mellitus

Tudományos háttér

Az Európai Kardiológiai Társaság és az Európai Diabeteskutatói Szervezet közös munkacsoportja által a közelmúltban

megalkotott, a diabéteszről, a pre-diabéteszről és a kardiovaszkuláris betegségekről szóló irányelvei aprólékosan áttekintik az átfogó irodalmat, mely a diabétesz és megelőző állapotainak a kardiovaszkuláris betegségekkel való kapcsolatát taglalja. A jelen útmutató teljes szövegű változatán kívül ezen irányelvekre is utalunk (5).

Gyakorlati szempontok: kezelés

Kimutatták, hogy csökkent inzulintoleranciában életmód-változtatással megelőzhető vagy késleltethető a diabétesz kialakulása. Még az átmeneti változtatások is évekig tartó, hosszú távú hatással bírhatnak az intervenció időszakot követően. Randomizált vizsgálatok mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben egybehangzóan kimutatták, hogy a megfelelő metabolikus kontroll megelőzi a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulását. A makrovaszkuláris szövődeményeket illetően a kép már kevésbé egyértelmű. 1-es típusú diabéteszben az optimális metabolikus kontroll hosszú távú hatását állapították meg a kardiovaszkuláris betegségek kialakulása szempontjából, de ez a mikrovaszkuláris szövődeményekre gyakorolt hatásokon keresztül is megvalósulhatott. 2-es típusú diabéteszben epidemiológiai és prospektív tanulmányok együttesen bizonyítják a glükózkontroll egyértelmű hatását a kardiovaszkuláris kockázatra. Következésképpen mindkét típusú cukorbetegségben célul kell kitűzni a megfelelő glükózkontrollt. 1-es típusú diabéteszben a jó glükózkontrollhoz megfelelő inzulinkezelés és az ezt kísérő szakszerű diétás terápia szükséges. 2-es típusú cukorbetegségben a jó vércukor-kontroll érdekében elsősorban szakszerű diétás tanácsadásra, a túlsúly csökkentésére és fokozott testmozgásra van szükség, ezt követi a gyógyszeres kezelés (per os szedhető, vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel és szükség esetén inzulinnal). A 2-es típusú diabétesz esetén ajánlott kezelési célértékek a 8. táblázatban szerepelnek.

Azon 2-es típusú cukorbetegben, akik inzulint vagy inzulinelválasztást serkentő gyógyszereket (szulfanilureákat, nateglinidet vagy repaglinidet) kapnak, különös figyelmet kell szentelnünk arra, hogy a HbA_{1c} vagy a vércukor-célértékek elérése mellett ne kerüljön sor hypoglykaemiás epizódokra; ebben a vércukor-önellenőrzés is segít. A cukorbetegben megcélzott vérnyomás- és lipidértékek a nem-diabéteszes populációhoz mérten általánosságban véve még szigorúbbak.

Metabolikus szindróma

Tudományos háttér

A metabolikus szindróma különféle kardiovaszkuláris kockázati tényezők társulását írja le olyan egyéneknél, akik túlsúlyosak vagy inzulinrezisztenciával rendelkeznek. Olyan betegek sorolhatók ide, akik emelkedett kardiovaszkuláris rizikóval bírnak, azonban ez a kockázat nem nagyobb annál, amennyivel az érintett kockázati tényezők ezt önmagukban is magyaráznák.

Gyakorlati szempontok: kezelés

METABOLIKUS SZINDRÓMA

1. A „metabolikus szindróma” kifejezés különböző, de egyaránt gyakran társuló és a diabétesz illetve a kardiovaszku-

8. táblázat. Kezelési célértékek 2-es típusú cukorbetegségben

	Mértékegység	Célérték
HbA _{1c} (DCCT-tanulmányhoz igazítva)	HbA _{1c} (%)	≤6,5 amennyiben elérhető
Plazma glükóz	Éhomi/étkezés előtti (preprandiális) mmol/l (mg/dl)	<6,0 (110) amennyiben elérhető
	Étkezés utáni (posztpandiális)	<7,5 (135) amennyiben elérhető
Vérnyomás	Hgmm	≤130/80
Teljes koleszterin	mmol/l (mg/dl)	<4,5 (175)
	mmol/l (mg/dl)	<4,0 (155) amennyiben elérhető
LDL-koleszterin	mmol/l (mg/dl)	<2,5 (100)
	mmol/l (mg/dl)	<2,0 (80) amennyiben elérhető

lári betegségek kockázatát fokozó rizikófaktorok együttesére utal; ezek a centrális típusú elhízás, a magas vérnyomás, az alacsony HDL-koleszterinszint, a magas triglicerid- és vércukorszint.

- Ebből következik, hogy miután valamelyik fenti kockázati tényezőt azonosítottuk, módszeresen kell keresnünk a többi is, és tevélegesen kell kezelnünk az így felismert összes faktort.
- A testmozgás és a testsúly-kontroll lényegesen képes csökkenteni a diabétesz kialakulásának esélyét azokban, akiket érint a metabolikus szindróma.

A cukorbetegségben nem szenvedő egyénekben alapvető fontosságú a metabolikus szindróma felismerése, mivel jelzi a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának és a kardiovaszkuláris betegségek fokozott kockázatát. A metabolikus szindrómára irányuló figyelem azonban nem léphet az egyéb rizikóbecslési pontrendszerek, mint elsődleges fontosságú eszközök helyébe a magas kardiovaszkuláris kockázatú egyének azonosítása terén. A metabolikus szindróma nemzetközi és nemzeti szakértői csoportok által megfogalmazott eltérő meghatározásai közül klinikai használatra az eredeti NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) szerinti definíciót, ennek az AHA (American Heart Association – Amerikai Szív társaság) és az NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute – Nemzeti Szív, Tüdő és Vérintézet) (156, 157) (lásd a 9. táblázatot) által javasolt átdolgozott kiadását, illetve az International Diabetes Federation (IDF – Nemzetközi Diabétesz Társaság) (158) (lásd a 10. táblázatot) szakértői bizottsága által megalkotott meghatározását állították össze, azonban fontos rámutatni, hogy a fenti definíciók által más-más prevalencia-értékeket kapunk, és a metabolikus szindrómával jellemzett egyének is jelentősen különbözhetnek egymástól. A metabolikus szindróma előfordulása egyértelműen magasabb az AHA/NHLBI által átdolgozott NCEP-ATP III meghatározás szerint, mint az eredeti NCEP-ATP III vagy az IDF definíciók alapján. Ez főleg a két újabb meghatározásban szereplő kóros éhomi vércukorérték alacsonyabb határértékének

9. táblázat. A metabolikus szindróma eredeti és átdolgozott NCEP-ATP III meghatározása

Legalább három az alább felsorolt öt elemből:

- × *Centrális típusú elhízás:* férfiakban 102 cm-t, nőkben 88 cm-t meghaladó csípőkörfogot
- × *Magas trigliceridszint:* ≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl)
- × *Alacsony HDL-koleszterin szint:* <1,03 mmol/l (<40 mg/dl) férfiakban, <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) nőkben
- × *Magas vérnyomás:* 130 Hgmm-t elérő szisztolés és/vagy 85 Hgmm-t elérő diasztolés érték, illetve kezelés előzetesen diagnosztizált magasvérnyomás-betegség miatt
- × *Kóros éhomi vércukorszint:* 6,1 mmol/l-t (110 mg/dl) elérő [5,6 mmol/l-t (100 mg/dl) elérő]^a éhomi vércukorérték vagy már korábban diagnosztizált 2-es típusú cukorbetegség

^aAz AHA/NHLBI által javasolt átdolgozott változat alacsonyabb határértéket használ a kóros éhomi vércukorszint meghatározásában.

köszönhető, de az IDF meghatározásban kiemelt, szigorú határértékekkel jellemzett centrális típusú elhízás meghatározása szintén hozzájárul ehhez. Az eredeti NCEP-ATP III meghatározás megbízhatóbb a kardiovaszkuláris kockázat előrejelzésében, az átdolgozott NCEP-ATP III illetve az IDF definícióhoz képest magasabb pozitív prediktív értékkel bír.

Az életmód jelentősen befolyásolja a metabolikus szindróma mindegyik elemét, emiatt a kezelés fő hangsúlyos pontja a szakszerűen felügyelt életmód-változtatás, különösen a testsúlycsökkentés és a testmozgás növelése terén. A magas vérnyomás, a dyslipidaemia és a magas vércukorszint (a diabéteszes tartományban) azonban a fentiek mellett gyógyszeres kezelést is szükségessé tehetnek, ahogyan az a jelen ajánlásban is szerepel.

Pszicho-szociális tényezők

Tudományos háttér

Egyre növekvő tudományos bizonyíték születik arról, hogy a pszicho-szociális tényezők – még a hagyományos rizikófaktorok hatásának statisztikai kontrollját követően is – függetlenül

10. táblázat. A metabolikus szindróma IDF meghatározása

- × *Centrális típusú elhízás rassz-specifikus csípőkörfogat-kritériumok alapján:* europid férfiakban 94 cm-t, europid nőkben 80 cm-t elérő csípőkörfogot, ezenkívül még legalább kettő az alább felsorolt négy elemből:
- × *Magas trigliceridszint:* ≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl) vagy előzetes kezelés hypertrigliceridaemia miatt
- × *Alacsony HDL-koleszterinszint:* férfiakban <1,03 mmol/l (<40 mg/dl), nőkben <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) vagy előzetes kezelés alacsony HDL-koleszterinszint miatt
- × *Magas vérnyomás:* 130 Hgmm-t meghaladó szisztolés és/vagy 85 Hgmm-t meghaladó diasztolés érték, illetve kezelés előzetesen diagnosztizált magasvérnyomás-betegség miatt
- × *Kóros éhomi vércukorszint:* 5,6 mmol/l-t (100 mg/dl) elérő éhomi vércukorérték vagy már korábban diagnosztizált 2-es típusú cukorbetegség

hozzájárulnak a koronáriabetegség kockázatához (159). Azon túl, hogy emelik az első esemény kockázatát, és rontják a koronáriabetegség kimenetelét, ezek a tényezők a terápiahűség, az életmódjavítás, illetve az egyénben és a népességben meglévő egészségmegőrzés előtt is akadályként állhatnak.

Az alábbi pszicho-szociális kockázati tényezőkről mutatták ki, hogy mind a koronáriabetegség incidenciáját, mind – a már diagnosztizált betegségben – annak lefolyását és a kórjórólátot is előnytelenül befolyásolják:

- × Rossz szociális-gazdasági helyzet.
 - × Társadalmi elszigetelődés és támasz hiánya.
 - × Munkahelyi és családi stressz.
 - × Negatív érzelmek, ideértve a depressziót és az ellenségességet.
- Mára nyilvánvalóvá vált, hogy a különféle pszicho-szociális rizikófaktorok nem önállóan jelentkeznek, hanem jellemző, hogy egy adott személyben vagy csoportban (pl. az alacsony szociális-gazdasági helyzetben lévők esetén) halmozottan fordulnak elő. A pszicho-szociális kockázati tényezőkkel rendelkező egyénekre (pl. a depresszióban szenvedőkre) nemcsak az jellemző, hogy fokozott kockázatot jelentő életmódot folytatnak (pl. dohányzás vagy egészségtelen táplálkozás), hanem az is, hogy bennük a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását elősegítő, az endokrin rendszert, az autonóm idegrendszer vagy a gyulladási folyamatokat érintő élettani változások játszódnak le. A pszicho-szociális kockázati tényezőket ellensúlyozó, illetve az egészséges szokásokat és életmódot elősegítő kezelési és prevenciósi módszerekről egyre több bizonyíték lát napvilágot (44) 45, 160). Számos pszicho-szociális intervenciósi módszer mutatkozott hasznosnak a distressz és az élettani kockázati tényezők terén (44, 46) és néhány tanulmány kedvezőbb kardiovaszkuláris prognózt is kimutatót – különösen fehér férfiakban és azon betegekben, akik elérték az intervenciósi módszerekben lefektetett rövid távú célokat. Koronáriabetegségben szenvedő nők számára a distressz és a kimerültség csökkentésére hasznosak lehetnek a speciális viselkedés-terápiás csoportok. Az egyúttal súlyos depresszióban is szenvedő koronáriabetegyek részére szelektív szerotonin-visszavétel gátlókat adhatunk a depresszió enyhítése és az életminőség javítása érdekében. Nem randomizált tanulmányok eredményei jelzik, hogy ezek a hatóanyagok a depressziós betegek kardiovaszkuláris prognózisát is javíthatják.

Gyakorlati szempontok: a pszicho-szociális kockázati tényezők kezelése a mindennapi gyakorlatban

- × Minden betegünkben kiegészített anamnézis-felvétellel vagy standardizált kérdőívek segítségével mérjük fel a pszicho-szociális kockázati tényezőket, mint pl. a depresszió és az ellenségesség, az alacsony szociális-gazdasági helyzet, a társadalmi elszigetelődés vagy a krónikus élethelyzeti stressz meglétét. Válogatott szűrőmódszerekkel szolgálnak *Albus és munkatársai* (161).
- × A pszicho-szociális kockázati tényezőket a következő alapvető kérdésekkel mérjük fel. Meg kell jegyeznünk, hogy az eredményes együttműködés érdekében az alábbi, mesterkélt hangzó kérdéseket érzékenyen, empatikus módon kell megfogalmaznunk.
 - Alacsony szociális-gazdasági helyzet. Van-e az általános iskolánál magasabb fokú végzettsége? Fizikai munkát végez?

- Társadalmi elszigetelődés. Egyedül él? Van bizalmas barátja, ismerőse? Van olyasvalaki, akinek betegség esetén számíthat a segítségére?
- Munkahelyi és családi stressz. Képes megbirkózni a munkahelyi követelményekkel? Az erőfeszítéséhez mértén elegendőnek találja a munkájáért járó elismerést? Vannak súlyos problémái a házastársával?
- Depresszió. Érti-e magát lehangoltnak vagy depressziós-nak? Reménytelennek érzi a helyzetét? Elvesztette az érdeklődését az élet iránt? Nem talál örömet az életben?
- Ellenségesség. Gyakran mérgelődik apróságok miatt? Ha valaki felbosszantja Önt, általában tudatja-e vele? Gyakran idegesítik mások szokásai?
- × Beszéljük meg a fentiek fontosságát betegünkkel az életminőségre és a prognózisra vonatkozóan.
- × A fentieknek megfelelően használjuk a meggyőző kommunikáció és a viselkedés-terápiás tanácsadás alapelveit.
- × Az alacsony szociális-gazdasági helyzetben lévő betegek különös odafigyelést igényelnek a prevenció terén.
- × A pszicho-szociális kockázati tényezőkkel és magas kardiovaszkuláris rizikóval (vagy már diagnosztizált kardiovaszkuláris betegséggel) egyaránt rendelkező egyéneknek többszintű, életmód-változtatást is elősegítő intervenciósi módszereket írunk elő. Ezeknek legyen része az egyéni vagy csoportos tanácsadás, amelynek során a pszicho-szociális kockázati tényezőkkel, illetve a stresszel vagy betegséggel való megküzdéssel foglalkoznak.
- × Klinikailag is súlyos érzelmi distressz esetén utaljuk betegünket szakemberhez. Nyilvánvaló depresszióban pszichoterápia vagy antidepresszívumok válhatnak szükségessé. Az utóbbiak közül – az elfogadott irányelveknek megfelelően – a szelektív szerotonin-visszavétel gátlókat részesítsük előnyben. Szorosan kövessük azokat, akik a fenti kezelési formákat visszautasítják, és ajánljuk fel újra a fenti módszereket, amennyiben a depresszió 4-6 hétnél tovább eltart.

Gyulladásos markerek és véralvadási faktorok

Tudományos háttér

A kockázati tényezőket hierarchikus rendszer szerint sorolhatjuk klasszikus, széles körben elfogadott, feltörekvő (vagy új), illetve vélt rizikófaktorok közé, azonban léteznek ezeken kívül ún. rizikómarkerek is. Az ebben a szakaszban tárgyalt tényezők leginkább az ún. feltörekvő vagy új rizikófaktorok közé illeszthetők, többel közülük azonban aktívan foglalkoznak klinikai és epidemiológiai tanulmányok keretében. Ezek a tényezők több különböző biológiai rendszerrel állnak kapcsolatban, mint pl. a vérlemezke-regulációval, a véralvadással, a fibrinolízissel, az endothel-működéssel és a gyulladási válasszal. Bár egymással való kapcsolatuk nem tárható fel teljes részletességgel, ennek ellenére jelentős tudományos érdeklődésről és eredményekről lehet beszámolni. A kardiovaszkuláris betegségek hosszú távú rizikóbecslésében való feltételezhető hasznuk mellett kimutatták a kapcsolatot a gyulladási markerek és a diabétesz, illetve az elhízás között, ami tovább növeli tudományos tanulmányozásuk fontosságát. Patológiai (162, 163) és epidemiológiai (164–167) tanulmányok szilárdan bizonyítják, hogy az aktivált gyulladási válasz és a véralvadás keringő markerei szoros összefüggésben állnak a

halálos és a nem-halálos miokardiális infarktus kialakulásával. Egy nemzeti alpellátási adatbázison alapuló nagy esettanulmány-sorozat kimutatta, hogy mind az első miokardiális infarktus, mind az első stroke egyaránt gyakrabban jelentkezett megelőző légúti vagy húgyúti fertőzést követően. A diagnózis-tól számított első három napban volt a legnagyobb a veszély (relatív kockázat 5,0, illetve 3,2), és mindez csak a következő hetekben csengett le (168). Egy, a WHO MONICA-tanulmányának részét képező, közelmúltban közreadott európai jelentés kimutatta, hogy az egyes résztvevő centrumokban és országokban mért véralkohol faktorok populációs szintjei különböztek egymástól, és szignifikáns összefüggés igazolódott az egyes centrumokban tapasztalt koronáriabetegség-prevalenciával.

Prospektív epidemiológiai vizsgálatok kapcsolatot mutattak ki gyulladásos markerek és a 2-es típusú cukorbetegség kialakulása, illetve az interleukin-6 (IL-6, egy pro-inflammatorikus citokin) és a krónikus szívelégtelenség között. Egyes tanulmányok arra utaltak, hogy a koronáriabetegségre, illetve a koronáriabetegség és a stroke együttes kockázatára vonatkozó rizikóbecslést javítani lehetne azáltal, ha az elfogadott kockázati tényezők mindegyikét figyelembe vevő kockázatszámítási rendszereket kiegészítjük az újabb rizikófaktorokkal is. Egy, az USA-ban nemrég született jelentés azt javasolja, hogy a jelenlegi irányelvekbe kerüljön bele a CRP fakultatív használata is, azonban az ajánlást mind az USA-ban, mind Európában megkérdőjelezték (170, 171).

Korai lehet még a kardiovaszkuláris kockázatbecslés mindennapos gyakorlatába beépíteni a CRP és az egyéb új rizikófaktorok használatát, azonban emiatt – egyebek mellett – a következő feltételeket ajánlották ezen új kockázati tényezők következetes értékeléséhez: legyenek használhatóak minden releváns kardiovaszkuláris esemény kapcsán; legyenek alkalmazhatók rövid-, közép- és hosszú távú követés során is; legyenek standardizált mérőmódszerek; legyen ismert a mérések variabilitása és a széles körben elfogadott kockázati tényezőkkel való összefüggés mértéke; és hozzájárulásukkal tökéletesítsék az általános kockázatbecslést. A CRP (172) vagy a fibrinogén (173) kapcsán például már számos, megfigyeléses epidemiológiai tanulmányokon alapuló metaanalízist végeztek. Az efféle metaanalízisek bizonyítékokkal fognak szolgálni az új rizikófaktorok lehetséges hasznáról a jövő klinikai gyakorlatában. A gyulladásos markerek meghatározó tényezőit (mint pl. a testmozgást, az egészséges étrendet, az alkoholfogyasztást, a testsúly-csökkentést, mint védőfaktorokat, illetve a fertőzéseket – így pl. a periodontitist, mint kezelhető kockázati tényezőt) is megcélzó jelenlegi vizsgálatok azonban olyan jövőbeni kutatásokra sarkallnak, melyek a fenti faktorkok részletesebb megismerésére törekednek.

Kiemelendő még a metaanalízisekkel kapcsolatban, hogy a CRP-t (illetve a fibrinogént és más biomarkereket is) erősen befolyásolnak egyéb, nem számszerűsített tényezők, és ez az ok-okozati sorrend felcseréléséhez vezethet (pl. a szubklinikus betegség idéz elő CRP-emelkedést, és nem fordítva). Következésképpen a fent idézettekhez hasonló nagyméretű metaanalízisek abba a csapdába esnek, hogy egy egyenes, ok-okozati összefüggés gondolatát támogatják. Egy másik megközelítés szerint genotípusokat vizsgáltak több betegcsoportban, és megállapították, hogy a feltételezett összefüggés a genetikusan kódolt magasabb CRP-szint és a kardiovaszkuláris betegségek vagy egyéb kockázati tényezők nagyobb kockázata között nem mutatható ki. Azonban egy másik – hét véralkohol gént is vizs-

gáló – nagy metaanalízis kimutatta, hogy az V. faktor és a protrombin génjének egyes változatai illetve a koronáriabetegség kockázata között mérsékelt kapcsolat mutatható ki (174).

Genetikai tényezők

A genetikai információt három csoportba oszthatjuk: a családtörténetre, illetve a fenotípust és a genotípust érintő adatokra.

Családtörténet: tudományos háttér

Néhány tanulmány kimutatta a családtörténet, mint koronáriabetegség rizikófaktor fontosságát, és megállapította, hogy a családi anamnézisben szereplő korai megjelenésű (elsőfokú férfi rokonokban 55 éves, nőkben 65 éves kor előtti) koronáriabetegség 1,5-1,7-szeres kockázatot jelent, ami ráadásul független volt a klasszikus rizikófaktoroktól (175, 176).

A koronáriabetegség kockázata nő:

- × ha van koronáriabeteg az elsőfokú (szülő, gyermek, testvér), a másodfokú (nagyszülő, szülők testvérei) vagy a harmadfokú rokonok (unokatestvérek) között,
- × minél több koronáriabetegségben szenvedő családtag van,
- × minél fiatalabb korban jelentkezik a családtagokban a betegség.

Családtörténet: gyakorlati szempontok

Férfiakban 55, nőkben 65 éves kor előtt megmutatkozó koronáriabetegség esetén minden betegben végezzünk rizikófelmérést, és – a korai koronáriabetegséget illetően – vegyük fel a családi anamnézist, vizsgáljuk fel az elsőfokú rokonokat mutató részletes családtörténetet és a családfát. Amennyiben a koronáriabetegség előfordulása magas az illető családban, ajánljuk fel az életmóddal kapcsolatos tanácsadást és – ahol ez szükséges – a kockázati tényezők kezelésének lehetőségét a többi családtag részére is.

Fenotípus: tudományos háttér

A koronáriabetegség kórétletében szereplő tényezők („fenotípusok”, mint pl. a dyslipidaemia, a magas vérnyomás, az endothel-működési zavar, a cukorbetegség, a szív- és érfa-hipertrofia vagy az ateroszklerózis) genetikai eredetűnek tanulmányozása klinikai jelentőséggel bír. Közülük mind-egyiknek van egyaránt genetikai és környezeti meghatározója. A fenotípusok (mérhető jellemzők) közül sokról bizonyítható, hogy genetikailag viszonylag határozottan determináltak; ennek arányát a környezeti faktorokéhoz képest az ún. heritabilitással közelíthetjük meg. Például míg az apoproteinek vagy a lipid jellemzők esetén a heritabilitás 40-60%-os (177); addig a plazma lipoprotein-A szintje esetén már meghaladja a 90%-ot (178). Mivel metaanalízisek szerint az Lp(a) a koronáriabetegség 1,6-szoros (azaz a dohányzással összemérhető mértékű) kockázatával jár (179) ezért az Lp(a) génje a koronáriabetegség fontos genetikai faktorának számít. Egyes új rizikófaktorok (pl. az intercelluláris adhéziós molekula (ICAM), az IL-6 vagy a foszfolipáz A2 (PLA2) stb.) esetén magas heritabilitásra utaló adatok születtek (180, 181).

Genotípus: tudományos háttér

A koronáriabetegség kockázati jellemzőit mind környezeti, mind genetikai tényezők meghatározzák. Ahhoz, hogy megértsük a genetikai tényezők használatosságát a pontos rizikó-

becslésben, tisztában kell lennünk a gén-környezet kölcsönhatás elvével (182) és ez a jövőben valószínűleg kiemelt kutatási fontossággal bír majd. Genetikai polimorfizmusoknak hívják azokat a génváltozatokat, amelyek 1%-ot meghaladó populációs gyakorisággal bírnak. Ezek között említhetjük az egynucleotidos polimorfizmusokat (single nucleotide polymorphisms [SNPs]), az inzerciót, a deléció, vagy éppen az elemismélteléses változatokat (copy-number variations), amely utóbbiakról a közelmúltban derült ki, hogy nagyon gyakoriak (183).

Jelentős számú „gyanúba fogott” gént tanulmányoztak már a koronáriabetegség jellemzőivel vagy magával a koronáriabetegség rizikójával kapcsolatban.

Számos génváltozat statisztikailag szignifikáns módon, hatáskukban azonban csak meglehetősen mérsékelt befolyásolja a kockázatot (184). Ezek a gének a lipid-háztartásban (pl. az apolipoprotein-E (APOE), az apolipoprotein-B (APOB), a lipoprotein-lipáz (LPL), a koleszterinészter transzfer fehérje – CETP–, a véralvadásban (pl. a plazminogén aktivátor inhibitor 1 – PAI1–, a glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa), az V. faktor – FV–, illetve az endothelműködés különböző vonatkozásaiban, pl. az endotheliális nitrogén-oxid szintetáz – eNOS –, a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz – MTHFR – vagy az angiotenzin-konvertáló enzim – ACE) játszanak szerepet.

DNS-ALAPÚ MÓDSZEREK A RIZIKÓBECSLÉSBEN

Koronáriabetegségben a hagyományos kockázati tényezőket használó, jelenleg használatos kockázatbecslési algoritmusoknak (185, 186) nagyon alacsony predikációs értékük van (pl. egészséges brit férfiak 10 éves utánkövetése során mindössze 15%). Az arány talán javítható, ha rizikó-genotípusokkal egészítjük ki a módszereket (187).

Matematikai modellek (188) azt sugallják, hogy – amennyiben a hajlamosító genotípusok gyakoriak (>25%) – nagyjából 20 génnel megmagyarázható a populáció betegségterhének 50%-a még akkor is, ha az egyéni relatív kockázat viszonylag alacsony (pl. a kockázatot csak 20-50%-kal emelik).

Gyakorlati szempontok

DNS-ALAPÚ MÓDSZEREK A RIZIKÓBECSLÉSBEN

A DNS-alapú módszerek pillanatnyilag nem járulnak hozzá jelentős mértékben a könnyebb diagnózishoz vagy a kezeléshez. A genetikai meghatározottságon alapuló kóreredet megértése hosszú távon azonban hasznos lehet abban, hogy kiemeljük a magas kockázatú egyéneket, és az egyén genetikai felépítéséhez illesszük a kezelési stratégiát.

FARMAKOGENETIKA

A kardiovaszkuláris betegségek terén jelenleg kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy a farmakogenetika segítségével kiválaszthatjuk-e az egyén genotípusához mérten a legalkalmasabbat a szóba jövő gyógyszerek közül, vagy hogy így elkerülhetők-e egyes hatóanyagok súlyos mellékhatásai.

A témában rejlő lehetőségek csak további erőfeszítésekkel vizsgálhatók meg.

SÚLYOS FAMILIÁRIS DYSLIPIDAEMIÁK ÉS

A KORONÁRIABETEGSÉG

Számos, rendkívül ritka öröklődő betegség létezik, amelyet káros lipidértékek és a koronáriabetegség emelkedett kockázata jellemez. Itt csupán a három leggyakoribbra szentelünk figyelmet.

FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA (FH)

Tudományos háttér: az FH becslült előfordulási gyakorisága 1/500 (189). Magasabb abszolút LDL-értékekkel járó hypercholesterinaemia, xanthomák, korán megjelenő koronáriabetegség és mindezek közül legalább egynek a családi előfordulása jellemzi. Férfiakban 30 és 50, nőkben pedig 50 és 70 éves kor között fordul elő angina, szívinfarktus vagy halál (190), azonban dohányzás, magas vérnyomás vagy egyéb rizikófaktor mellett már különösen nagy kockázatról van szó. Számos – eltérő érzékenységgel és fajlagossággal bíró – vizsgálmódszert fejlesztettek ki az FH klinikai diagnózisára (191–193), azonban a gyakorlatban leghasznosabb „arany standardnak” az számít, ha bizonyos klinikai és biokémia jellemzők, valamint a betegségért felelős génszakasz együttes kimutatására törekszünk.

A familiáris hypercholesterinaemia autoszomális domináns öröklődésű betegség, és általában az LDL-receptor (LDLR) génjének mutációja okozza. Mai napig világszerte több mint 700 különböző mutációt azonosítottak (ld. <http://www.ucl.ac.uk/fh>), azonban egy országon belül a spektrum már jóval szűkebb (194, 195). Az úgynevezett multiplex ligáció-függő próba-amplifikálás (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) módszerrel lehetővé vált az LDL-receptor-gén delécióinak és újrendeződésének szűrése, és ismert, hogy a familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegek akár 5%-ában kimutathatók ezek a deléciók.

Az Egyesült Királyságban, Észak-Európában és az Amerikai Egyesült Államokban élő, familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegek mintegy 3%-ában az apolipoprotein-B 100 (APOB) génjének speciális mutációja található meg. Az állapot a familiáris működésképtelen apolipoprotein-B 100 (FDB) nevet kapta (198). Az FDH kevésbé súlyos, mint az LDLR-FH, azonban a hypercholesterinaemia már gyermekkorban megjelenik, és némely betegben már korán megmutatkozik a koronáriabetegség.

Újabban egy harmadik – monogénes öröklődésű hypercholesterinaemiát okozó – génnek, a 9. típusú protein konvertáz szubtilizin/kexint (PCSK9) kódoló szakasznak defektusait azonosították (199). Ezek a mutációk az LDL-receptorok fokozott lebontását okozhatják csökkent sejtfelszíni receptorűrűséggel és monogénes hypercholesterinaemiával.

A mindennapi klinikai gyakorlatban is elérhető genetikai diagnosztikus módszerekkel (192–194) ki lehet mutatni az LDLR, a PCSK9 vagy az APOB-gén mutációit a klinikailag diagnosztizált betegek mintegy 80-90%-ában; azonban mindez jobbára csak kutatási keretek között oldható meg. Több európai országban hozzáférhetőek ilyen szakértői szolgáltatások (194, 195, 200–202) azonban minden országnak rendelkezni kell saját FH-vizsgálati módszertannal, mivel a mutációk skálája országonként más és más.

Jelen adatok határozottan ajánlják, hogy familiáris hypercholesterinaemia irányában végzett DNS-vizsgálatokkal egészüljön ki a koleszterin-mérés, hogy ebben a többlépcsős szűrésben az érintett személyeket egyértelműen azonosíthassuk (203, 204).

Gyakorlati szempontok: A familiáris hypercholesterinaemiában szenvedőket – a magas koronáriabetegség kockázat miatt – már fiatal korban részesítsük erélyes statinkezelésben. Javasoljuk és támogassuk az életmód-változtatást. Az érintett rokonokat többlépcsős szűréssel azonosítsuk. Az optimális diagnosztikus és kezelési eredmények érdekében valószínűleg tanácsos mind fenotípusos, mind genotípusos kóriszámra törekednünk.

FAMILIÁRIS KEVERT HYPERLIPIDAEMIA

(FAMILIAL COMBINED HYPERLIPIDAEMIA, FCH)

Tudományos háttér: A leggyakoribb a súlyos hyperlipidaemiák között, előfordulási gyakorisága talán 1:100. 205 Az FH-hoz képest az FCH valószínűleg inkább poligén, illetve multifaktoriális. Egy, az FCH fenotípusát meghatározó, fontosabb gént találtak finn családokban, amit az ún. upstream regulatory factor 1 (USF1) – a lipid- és glükóz-háztartás fontos szabályozójának – génjeként azonosítottak (206).

Habár a familiáris kevert hyperlipidaemiában szenvedő egyénekben az USF1-gén semmilyen specifikus mutációját nem lehetett kimutatni, egy gyakori haplotípust – amely több egyik nukleotidos polimorfizmusból áll – kapcsolatba lehetett hozni az FCH kialakulásának kockázatával (207).

Gyakorlati szempontok: A familiáris kevert hyperlipidaemiában szenvedőket – a magas koronáriabetegegek kockázat miatt – részesítsük lipidcsökkentő-kezelésben és életmód-tanácsadásban. Az érintett rokonok kiemelését célzó többlépcsős szűrés valószínűleg előnyös megközelítés, jelenleg azonban még kevés tapasztalat szól hasznosságá mellett.

FAMILIÁRIS MAGAS DENZITÁSÚ

LIPOPROTEIN-HIÁNYOS SZINDRÓMÁK

Tudományos háttér: Klinikai és epidemiológiai vizsgálatok a HDL-koleszterinszint és a halálos, illetve a nem-halálos koronáriaesemények között fordított és más tényezőktől független arányosságot mutattak ki. Az alacsony HDL-koleszterinszint (<0,9 mmol/l – 35 mg/dl) kritériuma részévé vált a kardiovaszkuláris rizikóbecslésben alkalmazott többtényezős algoritmusoknak (185, 186).

Egy adott populáción belül az 5 percentilis érték alatti HDL-szintek esetén feltételezhető a monogén HDL-hiány (208).

Gyakorlati szempontok: Zárjuk ki az egyéb okokat, majd végezzünk gondos fizikális vizsgálatot azon betegeken, akikben gyakorlatilag teljes HDL-hiányt tapasztalunk. Végezzünk családvizsgálatot, hogy kimutathassuk az alacsony HDL-koleszterinszintet mutató fenotípus vertikális öröklését. Mivel familiárisan alacsony HDL-koleszterinszint esetén jelenleg nem létezik olyan megszokott és elérhető gyógyszer, amely a HDL-koleszterinszintjét emelné, a kezelés során a többi rizikótényezőt kell megcéloznunk.

Új képalkotó módszerek a kardiovaszkuláris szempontból magas rizikójú, tünetmentes egyének azonosítására

Tudományos háttér

A kardiovaszkuláris szűrőprogramok egyik fő célja azon látzólag tünetmentes egyének azonosítása, akik panaszokat nem okozó artériás betegségben szenvednek. A cél az ateroszklerózis progressziójának lassítása, esetleg visszafordítása, és mindenekelőtt a klinikai megnyilvánulás veszélyének csökkentése. A technika forradalmi újításai alapvetően befolyásolták a klinikai döntéshozatalt a kardiovaszkuláris betegségekben, és mindez ugyanígy érvényes a betegségek korai kimutatására tünetmentes egyénekben is.

A koszorúér-betegségben meglévő koronáriszklerózis következményeit olyan különböző nem invazív technikákkal lehet

objektív módon kimutatni, mint pl. a kerékpáros vagy futószőnyeges terheléses EKG-vizsgálat, a stressz echokardiográfia vagy a radioizotópos szcintigráfia. Ezen módszerek a mindennapos klinikai gyakorlat rutin diagnosztikus sorába illeszthetők, azonban populációs szintű szűrésre ritkán alkalmazzák őket. Az utóbbi időben újabb módszerek váltak elérhetővé a koronáriszklerózis kimutatására.

Értékeltek a koronáriszklerózis jelenlétének vagy hiányának MR-rel való felmérését, azonban a módszer értéke a koszorúér-szűkület azonosításában még mindig kérdéses. A technika érzékenysége, fajlagossága és megbízhatósága nem elegendő arra, hogy tünetmentes egyénekben koronáriszklerózis szűrésére alkalmas legyen.

A rizikó-besorolás egy potenciálisan hasznosabb megközelítési módja az, amikor az artériafal képzését az MR segítségével in vivo végezzük. In vitro pedig a boncolással nyert carotis-, aorta- vagy koronáriuminták plakk-összetevőit lehet MR-rel elkülöníteni. Jelen pillanatban az MR ígéretes kutatási eszköznek számít, azonban egyelőre csak kevés kutató laboratóriumban használják. Mindezek fényében még nem tekinthető alkalmasnak arra, hogy azonosítsa a koronáriabetegegek magas kockázatával rendelkező betegeket.

A koronáriszklerózis (kalcifikáció) mutatja meg a koszorúerek ateroszklerózisát. Normális esetben még csak az intimán belüli ateroszklerotikus leziókban található, az egészséges koszorúérfalban pedig nem mutatható ki. Másrészt az ateroszklerotikus koszorúerek nem mindig mutatnak feltétlenül kalcifikációt is. A koronáriszklerózis mértéke arányos a teljes koronária plakk-terheltséggel. Meg kell még jegyeznünk, hogy egy ateroszklerotikus plakk stabil vagy instabil voltáról a kalcifikáció nem nyújt információt.

A klasszikus CT-technika továbbfejlesztése a közelmúltban a többszeletes (multislice – MS) CT-készülékek megjelenéséhez vezetett (215). Az MS-CT segítségével a legtöbb betegben részletesen ábrázolhatók a koszorúerek. Úgy tűnik, a módszer legnagyobb előnye azonban a negatív prediktív érték, amely egyes tanulmányokban a 98%-ot is elérte. A módszer magas negatív prediktív értékének fényében megfontolandó, hogy az MS-CT-t a magas rizikójú populáció egyes alcsoportjainak szűrésére használjuk, azonban prospektív tanulmányok szükségesek még annak egyértelmű eldöntéséhez, hogy a módszerből mely populáció nyer a legtöbbet.

Bár a CT-vel végzett kalciumtartalom-mérés manapság széles körben elterjedt, szűrő módszerként – kritikátlanul – mégsem alkalmazható. Prospektív vizsgálatoknak kell megmutatni, hogy – az MS-CT egyidejű hasznosságát esetén – ebből pontosan mennyi előnye származik az egyes alcsoportoknak.

Populációs vizsgálatok összefüggést mutattak ki egy bizonyos artériás terület ateroszklerózisának súlyossága és a többi érterület érintettsége között. A carotisok vagy az alsó végtagi artériák ateroszklerotikus leziói a noninvaszív vizsgálatok számára jobban hozzáférhetőek, mint a koszorú- vagy az agyi erek. Emiatt annak érdekében, hogy – az amúgy egészséges egyének – artériás betegségét korán felfedezzék, lehetőség van először a végtagi erekre és a carotisokra koncentrálni. Az ultrahangvizsgálattal leírt carotis-plakkok jellemzőiről a közelmúltban kimutatták, hogy prediktív értékkel bírnak a későbbiekben jelentkező agyi iszkémiás eseményekkel kapcsolatban. Az echoszegény stenotikus plakkok a stroke és a cerebrovaszkuláris események sokkal nagyobb kockázatával jártak, mint az egyéb jellegű plakkok.

A 0,9-nél kisebb boka-kar index (ankle-brachial index, ABI) 50%-nál nagyobb szűkültre utal az aorta és a distalis alsó végtagi artériák között. A 0,9 alatti boka-kar indexet – lévén egyaránt magas, 90%-ot meghaladó az érzékenysége és fajlagossága – a perifériás érbetegség megbízható jelének tarthatjuk. Tünetmentes, 55 éves kort meghaladó egyének 12-27%-ában is előfordulhat 0,9 alatti boka-kar index. Még az idősebb (71–93 éves kor közötti) populációban is elkülöníthető egy magasabb koronária-kockázattal bíró alcsoport alacsony boka-kar index meglétekor.

A közelmúltban mutatták ki, hogy a retina ereinek ateroszklerózisa arányos a teljes koronáriaszuklerózis mértékével. A retina ereinek ateroszklerózisa a plazma teljes és LDL-koleszterinszintjével, trigliceridszintjével és apolipoprotein-B szintjével is szorosan összefügg. Mivel a szemtükrözés nem invazív, könnyen kivitelezhető és mellékhatásokkal nem járó módszer, fel lehetne használni tünetmentes, de kardiovaszkuláris szempontból magas kockázatú egyének azonosítására (216, 217).

A nem szerepe: a kardiovaszkuláris betegségek megelőzése nőkben

Tudományos háttér

Bár későbbi életkorokban, mint a férfiak, de összességében mégis több nő hal meg kardiovaszkuláris betegségben, mint férfi. Nőkben a koronáriabetegség valamivel gyakoribb haláloknak számít, a stroke pedig lényegesen gyakoribb. Ezzel szemben az emlőrák a nők teljes halálzásának csupán 3%-át teszi ki. Nőkben a kardiovaszkuláris betegségek rizikója a férfiakhoz képest mintegy 10 évvel tolódik ki: egy 55 éves nő a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából egy 45 éves férfinak felel meg. Az utóbbi években a kardiovaszkuláris mortalitás a férfiak körében nagyobb mértékben csökkent; a nők körében az incidencia pedig még emelkedett is, főleg az idősebb korosztályban (209, 210).

- × A nőkben a szisztolés hipertónia gyakoribbá válik időskorban.
- × A fogamzásgátlók tovább fokozzák a dohányzással járó kardiovaszkuláris rizikót.
- × A teljes koleszterinszint nőkben kb. 60 éves korban tetőzik, mintegy 10 évvel később, mint férfiakban (211).
- × A cukorbetegség a nőkben teljes kardiovaszkuláris halálzás nagyobb kockázatával jár.
- × A közép- és időskorú populációban a nőkre inkább jellemző a túlsúly.

Általosságban, a nők hátrányosabb helyzetben vannak a kardiovaszkuláris betegségek teljes körlefolását illetően (212). A kardiovaszkuláris kockázatkezelésben való iránymutatást nehezíti a bizonyítékok hiánya, ez különösen igaz a gyógyszeres terápia esetében. A nők gyakran alulreprezentáltak a kísérleti vizsgálatokban, pedig a kezelésekre adott válaszból különbségek is adódhatnak (213). Az aszpirin csökkenti nőkben a stroke kockázatát, de a szívinfarktust nem (214). Lehet, hogy a kardiovaszkuláris betegségben nem szenvedő nők esetén a lipidcsökkentő kezelés nem befolyásolja a teljes, illetve a koronária-halálzását. A már ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedő nők lipidcsökkentő kezelése alkalmas a koronáriaesemények, a koronária-halálzás, a nem-halális szívinfarktuszok számának, illetve a revaszkularizáció szükségességének csökkentésére, azonban nem befolyásolja a teljes halálzását.

Gyakorlati szempontok

- × Az európai és nemzeti közegészségügynek fel kell hívnia a figyelmet arra a problémára, hogy a nők kardiovaszkuláris veszélyeztetettségét jelentősen alábecsülik, és ezt hangoztatni kell úgy a szakmai képzésben, mint – a nyilvánosság útján – a lakosság nevelésében.
- × A klinikumban nőbetegek esetén is gondolnunk kell a kardiovaszkuláris rizikó meglétére.
- × A teljes kockázat kiértékelésének és a kezelésnek alapelvei megegyeznek a két nem esetén, nőkben azonban különös hangsúly esik a dohányzás, a túlsúly, a fogamzásgátló-szedés és a glükóztolerancia felmérésére.
- × Fialat nők alacsony abszolút kockázata elfedheti magas relatív kockázatukat, ami a kor előrehaladtával az abszolút kockázatban is növekedést idéz elő. Ezt megelőzendő, az életmód-változtatásra irányuló erőfeszítések általánosságban még fontosabbak, mint a gyógyszeres kezelés.
- × A koleszterin-csökkentő szerek túlzott használatához vezethet, ha – más kockázati tényezőkkel nem rendelkező – fiatal vagy középkorú nőkre is kivetítjük a lipidcsökkentő tanulmányok eredményeit.
- × A hormonpótló kezelést nem járt a kardiovaszkuláris kockázat csökkenésével, bár a változó kori panaszok tüneti kezelésében indokolt lehet használatuk.

A veseelégtelenség, mint rizikófaktor a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében

Veseelégtelenség és kardiovaszkuláris kockázat

1. A kardiovaszkuláris kockázat fokozatosan növekszik a megtartott GFR-rel járó mikroalbuminuriától a végstádiumú veseelégtelenségig, amikor is a rizikó az átlagos népességhez képest 20-30-szorosára emelkedik.
2. A mindez érvényes a tünetmentes egyénekre, illetve a magas vérnyomásban, a kardiovaszkuláris betegségekben és a szívelégtelenségben szenvedőkre is.
3. Kapcsolódik a magas vérnyomáshoz, a hyperlipidaemiához, a metabolikus szindrómához, a húgysavhoz, a homociszteinhez, az anémiához.
4. Különösen érélyes kontroll szükséges a rizikó-kezelésben.

Tudományos háttér

A veseelégtelenség kapcsolatba hozható a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával és a kardiovaszkuláris halálzásal. Már akkor fokozott kockázatról beszélhetünk, amikor a mikroalbuminuria megjelenik. A kockázat a vesefunkció romlásával fokozatosan nő, a végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) pedig az átlagos populációhoz képest már 20-30-szoros rizikóról van szó (218). A vesefunkció-romlás és az emelkedett kardiovaszkuláris kockázat közötti összefüggés ugyanúgy megfigyelhető az általános populációban, mint a hipertóniában vagy valamely meglévő kardiovaszkuláris betegségben szenvedőkben is. A veseelégtelenség kifejlődésében szerepet játszó kockázati tényezők (életkor, magas vérnyomás, dyslipidaemia, metabolikus szindróma) egyúttal kardiovaszkuláris rizikófaktorok is (219, 220). Mind emiatt a két betegség párhuzamosan alakul ki. Amint a vese-

elégtelenség a végstádiumba ér, az ebből következő állapotok, mint pl. a kalcium-foszfor háztartás zavara vagy az anémia szintén hozzájárulnak a kardiovaszkuláris rizikóhoz (221, 222). Szívelégtelenségben a vesefunkció független kapcsolatban áll az általános és kardiovaszkuláris mortalitással, illetve a hospitalizációval.

Gyakorlati szempontok: kezelés

A veseelégtelenség fokát a becsült glomeruláris filtrációs rátával (estimated glomerular filtration rate, eGFR) és a mikroalbuminuria (30-300 mg/24 óra) vagy a makroalbuminuria (több, mint 300 mg/24 óra) valamelyikének meglétével mérhetjük fel. A 60 ml/perc alatti eGFR jelentős kardiovaszkuláris kockázattal jár. A mikroalbuminuria gyakran kíséri a csökkent eGFR-t, a kettő együttese pedig additív hatással bír a kardiovaszkuláris rizikóban.

Veseelégtelenségben a kardiovaszkuláris kockázati tényezők korai kontrolljára kell törekednünk. A koronáriabetegségben vagy szívelégtelenségben szenvedő veseelégtelen betegek nem biztos, hogy részesülnek a megfelelő és teljes gyógyszerelésben (223). Javítja a betegek túlélését, ha különös gondossággal győződünk meg arról, hogy minden szükséges terápiás beavatkozást felajánlottunk (224).

Kardioprotektív gyógyszeres kezelés

Tudományos háttér

A magas vérnyomás, a magas lipidértékek és a magas vércukorszintek kezelése mellett meg kell fontolnunk azon profilaktikus gyógyszerek használatát is, amelyekről klinikai tanulmányokban bizonyosodott be, hogy csökkentik a mortalitást és a morbiditást.

AGGREGÁCIÓ-GÁTLÁS

A vérlemezkékre ható gyógyszerek jelentősen csökkentették a teljes és a vaszkuláris mortalitást, illetve a nem-fatális szívinfarktust és a stroke gyakoriságát az érbetegségben szenvedők körében (225). Akut koronária szindrómában hasznosnak bizonyult a terápia kiegészítése clopidogrellel (226). Krónikus stabil ateroszklerotikus betegségben az aszpirin és a clopidogrel együttes alkalmazása nem mutatott jelentős előnyt a szívinfarktust, a stroke vagy a kardiovaszkuláris halálozás vonatkozásában, a vérzés veszélyét viszont növelte. Tünetmentes egyénekben az aszpirin csökkentette a szívinfarktust gyakoriságát és a koronáriabetegséggel összefüggő halálozást, azonban fokozta a vérzéses stroke és a gasztrointesztinális vérzések gyakoriságát.

BÉTA-BLOKKOLÓK

Metaanalízisek jelezték a szívinfarktust követő béta-blokkoló kezelés előnyét a teljes halálozás, a reinfarktusok és a koronáriabetegséggel összefüggő halálozás tekintetében (87). (A DAVIT-vizsgálatok szerint szívinfarktust követően a verapamil is választható szer, amennyiben a béta-blokkolókat ellenjavallták.) A béta-blokkoló kezelés szívelégtelenségben csökkentette a teljes halálozást.

ACE-GÁTLÓK

Az ACE-gátlókról kimutatták, hogy csökkentik a halál, a recidív szívinfarktust, illetve a végstádiumú szívelégtelenségbe való progresszió kockázatát a szívelégtelenségben vagy bal kamrai funkciók zavarban szenvedő betegek körében (227).

Az ACE-gátló kezelés a szívinfarktust követő halál kockázatát is csökkentette. Azok a vizsgálatok, amelyek stabil koronáriabetegségben szenvedő, de jó bal kamra funkcióval rendelkező betegekben mérték fel ACE-gátlók előnyeit, eltérő eredményekről számoltak be. A PROGRESS-vizsgálatban az ACE-gátló/diuretikum kombinációval végzett vérnyomás-csökkentő kezelés a stroke és a koronáriaesemények szignifikáns csökkenéséhez vezetett. A HOPE-vizsgálatban az ACE-gátlók csökkentették a halálozást és a szívinfarktust kockázatot azokban az 55 évnél idősebb cukorbeteg körében, akik sem balkamra-diszfunkcióban, sem kezeletlen hypertoniában nem szenvedtek, azonban legalább egy további rizikófaktortal rendelkeztek (106).

VÉRALVADÁS-GÁTLÁS

Javasolt a szisztémás antikoaguláns kezelés – különösen aszpirinnel együtt – azokban a posztinfarktusz betegekben, akiknek a tromboembóliás kockázatuk magas (228).

Gyakorlati szempontok: kezelés

Mikor javasoljunk kardioprotektív gyógyszert a vérnyomás-, lipid- és vércukorcsökkentő szerek mellé?

1. Aszpirin adandó gyakorlatilag minden, kardiovaszkuláris betegséggel diagnosztizált betegnek. Javasolt még 10%-ot meghaladó SCORE-rizikó esetén, mielőtt a magas vérnyomást sikeresen lecsökkentettük.
2. Szívinfarktust követően béta-blokkoló javasolt, szívelégtelen betegeknel óvatosan emelt adagokban.
3. Balkamra-diszfunkcióban, illetve magas vérnyomásban vagy nephropathiában szenvedő cukorbetegeknek ACE-gátló adandó.
4. Emelkedett tromboembóliás rizikó – különösen pitvarfibrilláció – esetén antikoaguláns kezelés alkalmazandó.

AGGREGÁCIÓ-GÁTLÁS

Aszpirin javasolt:

- × Diagnosztizált kardiovaszkuláris betegség esetén (ideértve a diabéteszt is), ellenjavallat hiányában. Élethosszig tartó, alacsony dózisu (75–150 mg naponta) kezelés ajánlott.
- × Tünetmentes egyénekben csak akkor, ha a 10 éves kardiovaszkuláris mortalitás jelentősen emelkedett, és a magas vérnyomást kontrollálni tudjuk.

Clopidogrel javasolt:

- × Aszpirin-allergia esetén.
- × Aszpirinnel együtt, az akut koronária szindrómát követő 9–12 hónapban.
- × Stabil anginában nem javasolt az aszpirin és a clopidogrel rutinszerű együtt adása.

BÉTA-BLOKKOLÓK

Béta-blokkolókat javasoltak:

- × Szívinfarktust követően (cukorbetegeknek is).
- × Szívelégtelenségben szenvedőknek.
- × Anginában a miokardiális iszkémia tüneteinek enyhítésére.
- × Vérnyomás-csökkentőként (cukorbetegségben más gyógyszer-csoportok előbb választandóak).

ACE-GÁTLÓK

ACE-gátlókat javasoltak:

- × A szívelégtelenség, illetve a balkamra-diszfunkció kezelésére.
- × Cukorbetegségben vérnyomás-csökkentőként, illetve 1-es (és valószínűleg 2-es) típusú nephropathiában.

- × Vérnyomás-csökkentőként. Angiotenzin-receptor-blokkolók alkalmazhatók olyan betegekben, akiknek javasolt lenne, de valamely okból kontraindikált az ACE-gátlók használata.

KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK

Kalciumcsatorna-blokkolók javasoltak:

- × Vérnyomás-csökkentőként.
- × Szívinfarktust követően, amennyiben a béta-blokkolók elenjavalltak.

VÍZHAJTÓK

Vízajtók javasoltak:

- × Vérnyomás-csökkentőként (2-es típusú diabéteszben vagy kialakulásának fokozott kockázata esetén más típusú vérnyomás-csökkentő szerek részesítendőek előnyben.)

VÉRALVADÁS-GÁTLÓ KEZELÉS

Antikoaguláns terápia javasolt:

- × Megelőző thromboembóliás eseményt követően.
- × Bal kamrai thrombus jelenlétekor.
- × Perzisztens vagy paroxizmális pitvarfibrillációban – lásd az ESC pitvarfibrillációra vonatkozó ajánlását (229) (11. táblázat)
- × Fontoljuk meg alkalmazását:
 - kiterjedt anterior szívinfarktust követően,

11. táblázat. Az alvadásgátló kezelés javallatai pitvarfibrillációban

Kockázati csoport Ajánlott kezelés

Nincs kockázati tényező	Napi 81–325 mg aszpirin	
Egyetlen, mérsékelt kockázatot jelentő tényező	Napi 81–325 mg aszpirin vagy warfarin (INR: 2,1–3,0; célérték 2,5)	
Bármely magas kockázatot jelentő vagy egynél több, mérsékelt kockázatot jelentő tényező	Warfarin (INR: 2,1–3,0; célérték 2,5) ^a	
Kevésbé elfogadott vagy kevésbé jelentős kockázati tényezők	Mérsékelt kockázatot jelentő tényező	Magas kockázatot jelző tényező
Női nem	75 évet meghaladó életkor	Megelőző stroke, TIA vagy embolizáció
65 és 75 év közötti életkor	Magas vérnyomás	Mitralis stenosis
Koronáriabetegség	Szívelgtelenség	Műbillentyű ^a
Hyperthyreosis	Bal kamrai ejekciós frakció ≤35%	
	Diabetes mellitus	

^aMechanikus műbillentyű esetén az INR (international normalized ratio) célértéke 2,5 felett van.
TIA: tranzienis iszkémiás attack.

- bal kamrai aneurizmában,
- paroxizmális tachyarrythmiákban,
- szívinfarktust követő szívelgtelenségben.

Végrehajtási stratégia

Tudományos háttér

Több tanulmányt végeztek abból a célból, hogy felmérjék az irányelvek különböző végrehajtási stratégiáinak hatását a klinikai gyakorlatra.

Mind a EUROASPIRE I (1995/96), 39 mind a EUROASPIRE II (2000/01) (38) felmérés azt mutatta, hogy az egészségtelen életmód és a befolyásolható kockázati tényezők prevalenciája magas. Ezenkívül gyakori a nem megfelelő vérnyomás- és lipidcsökkentő kezelés a már diagnosztizált kardiovaszkuláris betegségekben szenvedők esetén, az egyes országok orvosi gyakorlata közt pedig jelentős eltérések vannak.

Sok felmérés hasonló eredményeket hozott, közülük több nagy különbségeket mutatott ki az egyes országok között.

A koronáriabetegyekben és családtagjaikban csökkenteniünk kell a halál és az ismétlődő események kockázatát, és Európaszerte még sok lehetőség rejlik a preventív kardiológia színvonalának emelésében. Mindezt az életmód-változtatás erőteljesebb propagálásával, az egyéb kockázati tényezők ellenőrzésével és a profilaktikus gyógyszerek optimális használatával tehetjük meg. A stroke-kal kapcsolatban hasonló eredményekről számoltak be.

Mivel elérhetőek a rendszerezett, áttekinthető közlemények és az ajánlások, az orvosok kevésbé szorulnak eredeti közlemények áttekintésére, de még így is nehézséget okozhat mindezek beépítése az egyéni tudásanyagba. Még ha ismertek is a bizonyítékok, és hajlandóság is van a változtatásra, nehéz a széles körben eddig elfogadott és rögzült egészségügyi gyakorlaton változtatni, különösen, ha nem adott a támogató klinikai környezet.

AKADÁLYOK AZ IRÁNYELVEK ÉRVÉNYESÍTÉSÉNEK ÚTJÁBAN

Alapvetően fontos, hogy a klinikai irányelvek összhangban legyenek az egészségügy prioritásaival, illetve a legtöbb gyakorló orvos által elfogadott etikai normákkal. Ennek ellenkezője lehet a fő érv sok klinikustól, akik nem követik ezeket az irányelveket (230).

Az irányelveket nemzeti felmérésekre alapozottan kell végrehajtani, hogy azok az egyes országok rizikófaktor és korai kardiovaszkuláris halál stratifikációjához illeszkedjenek, illetve, hogy megegyezzenek az egészségügyi hatóságok és a szakmai szervezetek által felállított fontossági sorrenddel. Az egészségügytől elvárt feladatnak teljesíthetőnek kell lennie, és nem sugallható az, hogy a forrásokat feltétlenül a prevenció javára rendezzük át még akkor is, ha a népesség számára ez nem olyan kedvező.

MIK KÖNNYÍTIK MEG A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓ GYAKORLATÁT?

1. Egyszerű, egyértelmű és hiteles irányelvek.
2. Elegendő ráfordított idő.
3. Támogató kormányzati intézkedések (forrásokkal támogatott, egyértelmű prevencióstratégia, a megelőzés és a kezelés jutalmazását egyaránt magában foglaló ösztönzési rendszer).
4. Olyan egészség-nevelési stratégia, amely elősegíti a páciensek részvételét a tanácsadási folyamatban.

Európai Irányelv a kardiovaszkuláris betegség megelőzéséről a klinikai gyakorlatban

A gyakorlat-változtatás gátjait elemezve kimutatták, hogy olyan akadályok állnak a mindennapi gyakorlat változásai útjában, amelyek az egészségügyi ellátó rendszer, illetve a tágabb környezet különböző szintjein jelentkeznek. A legtöbb olyan elmélet, amely támogató bizonyítékokkal együtt tárgyalja az egészségügyben a intézkedések végrehajtását, hangsúlyozza, hogy a fenti akadályok leküzdése céljából azok minél jobb megértésére kell törekednünk.

ORVOS-BETEG KAPCSOLAT

A megelőzés gyakorlatának betegközpontúnak kell lennie, ahol az orvos osztatlan figyelemmel veszi tekintetbe és értékeli a páciens kérdéseit, félelmeit, elképzeléseit és értékrendjét, és tiszteletben tartja a beteg választását még akkor is, ha az nem egyezik az orvos eredeti javaslatával. Mínt hogy az életmód-változtatás vagy a gyógyszeres kezelés gyakran élethosszig tart, a betegnek saját, önálló döntést kell hoznia. A terápiás célokat is a beteggel együttműködésben állapítsuk meg, figyelembe véve a beteg értékrendjét és prioritásait. Az elérhetetlen terápiás célok mind a páciens, mind az orvos számára csalódottságot szülhetnek, illetve az együttműködés elhanyagolásához vezethet mindkét részről. Az orvosnak meg kell ismernie páciense értékrendjét, hogy mit tart legfontosabbnak, mik az elképzelései és elvárásai a megelőzés lépései kapcsán.

Gyakorlati szempontok

FŐBB GYAKORLATI TEREPEK

A betegközpontú prevencióban szükség van az orvosok képzésére, különös tekintettel az alábbi szempontokra.

- × Betegközpontú módszerek a tanácsadási folyamatban.
- × A változtatás ösztönzése; hogyan támogathatjuk és erősíthetjük páciensünket azon döntésében, hogy lépéseket tegyen az egészséges életmód felé.
- × Az összetett kockázat felmérése és a rizikóábrázatok használata.
- × A kockázat jelentőségének, illetve a megelőzés és a kezelés várható eredményeinek tudatosítása.
- × Megállapodás a kezelési célokat és az utánkövetést illetően.

VÉGREHAJTÁSI STRATÉGIÁK

Európai (nemzetközi) szinten:

- × Az irányelvek közzétevése a mérvadó folyóiratokban.
- × Az irányelvek ismertetése a szakmai társaságok által rendezett nemzetközi konferenciákon.

- × Politikai érvényesítés európai uniós szinten is, pl. a Luxemburgi Kiáltványnak vagy az Egészséges Szív Európai Chartájának megfelelően.

Nemzeti szinten:

- × Amennyiben még nem létezne, az irányelvek végrehajtása érdekében szükség van egy olyan vezető szakértői munkacsoportra, amely a delegáltakon keresztül összefogja a nemzeti szervezetek Európai Munkacsoporthoz hasonló csoportjait. A munkacsoportnak élveznie kell a nemzeti egészségügyi hatóságok elfogadását és támogatását.
- × A nemzeti standardok megállapítása és alkalmazása az európai irányelvekkel összhangban.
- × Az országos szakmai kollégiumoknak – a regionális szükségletek alapján – további intézkedéseket kell szervezniük, lásd lent.

A végrehajtási stratégiának az alábbi, egymással párhuzamosan működő, különböző intézkedések csomagjából kell állnia.

- × Közegészségügyi megközelítés, hangsúlyozva a dohányzás abbahagyását, az egészséges étrendet és a rendszeres testmozgás minden életkorban elérhető lehetőségeit. Ez kiegészítené és támogatná az orvos által kezdeményezett, egyéni megközelítésű, magas kockázatot megcélzó megelőzési stratégiát.
- × A Negyedik Egységes Kardiovaszkuláris Megelőzés Irányelvein alapuló felvilágosítási kampány illetve a megfelelő nemzeti irányelvek két kiemelt témával:
 - × A többszörös rizikófelmérés és az ezen alapuló kezelés elvének, illetve a kezelési határértékeknek ismertetése.
 - × Az egyéni teendők a kockázatcsökkentésben. Mindez a magas rizikóval bíró egyént arra kell, hogy indítsa, hogy legyen tudatában saját kockázatának, és forduljon orvoshoz; az alacsony kockázatú egyéneket pedig megnyugtassa, hogy egészséges életmóddal orvosi segítség és közbeavatkozás nélkül is egészségesek maradhatnak.
- × A gyakorló orvosokat (családorvosok, belgyógyászok stb.) megcélzó tájékoztató és oktató programok, amelyeknek a fent ismertetett hatékony stratégiákból kell táplálkozniuk.
 - × Előadások, illetve interaktív oktatás a folyamatos továbbképzés jegyében.
 - × Audit és folyamatos visszajelzés, lehetőség szerint szakorvosi felügyelet, kiszállásokkal.
 - × PDA-n is megjeleníthető elektronikus változatok terjesztése.
 - × A rizikó-algoritmuskok és terápiás ajánlások egyszerű, egyoldalas formában való terjesztése.

Irodalom

1. Pyorala K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121–161.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–1503.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10 (Suppl 1): S1–S78.
4. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
5. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
6. www.chnheart.org.
7. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 ed.* London: British Heart Foundation; 2005.
8. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, et al. 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, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547–1557.
11. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, et al. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994; 309: 23–27.
12. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from Euroaspire I and II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257–1265.
13. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–1562.
14. Filipovic M, Goldacre MJ, Roberts SE, et al. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979–99. *Br J Surg* 2005; 92: 968–975.
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, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 344–353.
18. Hirsch A, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. 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, et al. 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, et al. Patients undergoing infra inguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Fourth Joint Task Force E35 under-prescribed cardioprotective medication: effect on graft patency, limb salvage, and mortality) *Vasc Surg* 2004; 39: 357–365.
22. Adams H, Bendixen PH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
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 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, et al. 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, et al. Randomised trials of secondary prevention programs in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 957–962.
29. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, et al. *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, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527–530.
32. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, et al. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 858–861.
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, et al. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 1557.
37. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses-sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999; 318: 548–551.
38. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention programs: 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, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356–362.
42. Conroy R, Pybrala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group.

- Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
43. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, et al. Cardiovascular risk factor changes in Finland I 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 49–56.
 44. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 745–752.
 45. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, et al. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999; 18: 506–519.
 46. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak MA, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *AMA* 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, et al. *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, editors. *Contributions Toward Evidence-based Psychocardiology-A Systematic Review of the Literature*. Washington, DC: American Psychological Association; 2007. p 83–105.
 52. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898–918.
 53. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697–738.
 54. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2601–2607.
 55. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497–511.
 56. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288: 1401–1411.
 57. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2117–2128.
 58. World Health Organization Consultation of Obesity. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva, Switzerland: Division of Non-communicable Diseases, Program 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, et al. Non-obese (body mass index <25 kg/m²) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. *Nutrition* 2003; 19: 503–509.
 61. Chowdhury B, Sjostrom L, Alpsten M, et al. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18:219–234.
 62. Ross R, Leger L, Morris D, et al. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992; 72: 787–795.
 63. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, et al. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 771–775.
 64. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *Clin Ultrasound* 1990; 18: 563–567.
 65. Pouliot M, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am 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 E36 European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 10.
 67. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, et al. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1351–1361.
 68. Martinez-Gonzalez M, Martinez JA, Hu FB, et al. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1192–1201.
 69. Rejeski W, Brawley LR, Ambrosius WT, et al. Older adults with chronic disease: benefits of group-mediated counseling in the promotion of physically active lifestyles. *Health Physiol* 2003; 22: 414–423.
 70. Carlson J, Norman GJ, Feltz DL, et al. Self-efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 2001; 21: 363–373.
 71. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110: 2952–2967.
 72. Howard B, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655–666.
 73. Nordmann A, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285–293.
 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, et al. 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, et al. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538–545.
 78. Franco O, De Laet C, Peeters A, et al. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2355–2360.
 79. Taylor R, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–692.
 80. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, et al. How to assess physical activity? How to assess physical fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005; 12: 102–114.
 81. Borjesson M, Assanelli D, Carre F, et al. ESC Study Group of Sports Cardiology. Position Paper ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006; 13: 137–149.
 82. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RS, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–1494.
 83. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967–974.
 84. Levine H. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104–1106.
 85. Beere P, Glagov S, Zarins e. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180–182.
 86. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, et al. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49–55.
 87. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *MJ* 1999; 318: 1730–1737.
 88. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. β -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. Tardif 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, et al. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992; 268: 3085–3091.
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, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
95. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. Is-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–1145.
96. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
97. Vasan R, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–1686.
98. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838.
99. Staessen J, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872.
100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised 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, et al. The relationship between higher blood pressure and ischemic, haemorrhagic stroke among Chinese and Caucasians: meta-analysis. *Eur J Cardiovascular Prev Rehab* 2006; 13:429–437.
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, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Fourth Joint Task Force E37 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, et al. 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, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281–287.
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, et al. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033.
111. Otten J, Pitzi 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, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
113. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
114. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–1553.
115. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
116. Bradley H, Wiyongse CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers a first line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131–2141.
117. Bonet S, Agusti A, Amau JM, et al. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 621–627.
118. Heidenreich P, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927–1936.
119. Sharma A, Pischon T, Hardt S, et al. 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, et al. for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879–1886.
122. Kjeldsen S, Julius S, Mancia G, et al. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405–1412.
123. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new on-set diabetes in patients with chronic heart failure (inverted exclamation I V data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007. Jan 19 [Epub ahead of print].
124. Kaiser T, Heise T, Nosek L, et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397–1403.
125. Klingbeil J, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–46.
126. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110: 552–557.
127. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, et al. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl 2): S381.
128. GISEN, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–1863.
129. Mann J, Gerstein HC, Yi QL, et al. HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 936–942.
130. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.
131. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
132. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N*

- Engl J Med 2001; 345: 851–860.
133. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
 134. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
 135. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–1676.
 136. Borhani N, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785–791.
 137. Ruilope L, Rosei EA, Bakris GL, et al. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14: 196–209.
 138. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *C in Exp Hypertens* 1999; 21: 973–985.
 139. Clement D, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Office versus Ambulatory Pressure Study E38 European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 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, et al. 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, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–1137.
 142. Sander D, Kukla C, Klingelhofner J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536–1541.
 143. Mancia G, Sega R, Milesi C, et al. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454–457.
 144. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
 145. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRCIBHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
 146. Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled 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, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
 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, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
 152. Ray K, Cannon CP, McCabe CH, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefit of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405–1410.
 153. de Lemos J, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z Investigators. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndrome: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316.
 154. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
 155. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, et al. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn* 2005; 127:65–68.
 156. Grundy S, Brewer HB Jr, Cleeman JL, et al. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
 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, et al. The epidemiology, patho-physiology, 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, et al. 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. *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, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–843.
 165. Scarabin P, Arveiler D, Amouyel P, et al. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003; 166: 103–109.
 166. Yarnell J, Patterson CC, Sweetnam PM, et al. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 1049–1056.
 167. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108: 2453–2459.
 168. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611–2618.
 169. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–551.
 170. Lowe G. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol* 2006; 133: 232–250.
 171. Lowe G. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemostasis* 2005; 3: 1618–1627.
 172. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387–1397.
 173. Geelen A, Brouwer LA, Schouten EG, et al. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 416–420.
 174. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006; 367: 651–658.
 175. Myers R, Kiely DK, Cupples LA, et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963–969.
 176. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, et al. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 97–106.
 177. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, et al. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res* 2002; 5: 87–97.
 178. Austin M, Sandholzer C, Selby JV, et al. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 829–840.
 179. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart dis-

- case. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082–1085. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Fourth Joint Task Force E39
180. Pankow J, Folsom AR, Cushman M, et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 681–689.
 181. Warns M, Victor A, Galle PR, et al. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels-a study in twins. *Genes Immun* 2006; 7: 600–605.
 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, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444: 444–454.
 184. Casas J, Cooper J, Miller GJ, et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 145–169.
 185. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, et al. 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, et al. 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 WK, Valle D editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill; 1995. p 1215–1245.
 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet* 2001; 109: 602–615.
 196. Holla O, Teic C, Berge KE, et al. Identification of deletions and duplications in the low density lipoprotein receptor gene by MLPA. *Clin Chim Acta* 2005; 356: 164–171.
 197. Heath K, Gahan M, Whittall RA, et al. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 2001; 154: 243–246.
 198. Myant N. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1–18.
 199. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Not 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, et al. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programs. *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, et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 75–85.
 204. Hadfield S, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 428–433.
 205. Goldstein J, Hazzard WR, Schrott HG, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973; 52: 1533–1543.
 206. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Not Genet* 2004; 36: 371–376.
 207. Naukkarinen J, Gentile M, Soro-Paavonen A, et al. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2595–2605.
 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, et al. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994–1005.
 210. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672–693.
 211. Manolio T, Pearson T, Wenger NH, et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161–176.
 212. Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998; 98: 1279–1285.
 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 M. 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, et al. 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, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850.
 220. Sarafidis P, Whaley-Connell, Sowers J, et al. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *JCMS* 2006; 1: 58–65.
 221. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429–436.
 222. Strippoli G, Craig JC, Manno C, et al. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154–3165. E40 European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.
 223. Segura J, Gracia-Donaire JA, Praga M, et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *Am Soc Nephrol* 2006; 17 (4 Suppl 2): S136–S140.
 224. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6247 patients with heart failure and coronary artery disease. *Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587–1592.
 225. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of anti platelet 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 Eng Med* 2001; 345: 494–502.
 227. Bonarjee V, Carstensen S, Caidahl K, et al. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am Cardio* 1993; 72: 1004–1009.
 228. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Eng Med* 2002; 347: 969–974.
 229. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACCI AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979–2030.
 230. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, et al. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modeling study. *BMJ* 2005; 331: 551.