

Editör**Editor**

Dr. Vedat Sansoy

Önceki Editör**Former Editor**

Dr. Altan Onat

Editör Yardımcıları**Associate Editors**

Dr. Doğan Erdoğan

Dr. Orhan Önalın

Dr. H. Murat Özdemir

Dr. Dilek Ural

Dr. Aylin Yıldırım

İstatistik danışmanı**Statistical consultant**

Dr. Oktay Özdemir

Sahibi

Türk Kardiyoloji Derneği adına

Owner on behalf of the Turkish Society of Cardiology

Dr. Ömer Kozan

Yazı İşleri Müdürü**Publishing Manager**

Dr. Vedat Sansoy

Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayın organıdır.

Issued by the Turkish Society of Cardiology.

Ticari faaliyeti TKD İktisadi İşletmesi'nce yürütülmektedir.

Yılda sekiz sayı yayınlanır.

Published eight issues a year.

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yönetim Yeri Adresi**Corresponding Address**

Türk Kardiyoloji Derneği

Darülaceze Cad., Fulya Sok., Ekşioğlu İş Merkezi,

No: 9/1, 34384 Okmeydanı, İstanbul.

Tel: +90 212 221 17 30 - 221 17 38

Faks: +90 212 221 17 54

e-posta: tkd@tkd.org.tr

URL: http://www.tkd.org.tr

Yayıncı / Publisher

KARE Yayıncılık

Osmanağa Mah., Söğütluçeşme Cad. No: 76/103,
34740 Kadıköy, İstanbul.

Tel: +90 216 550 61 11 Faks: +90 216 550 61 12

e-posta: kareyayincilik@gmail.com

Baskı / Press

Armoni Nuans

Basım tarihi: Eylül 2012 Baskı adedi: 4500

Ulusal Bilimsel Danışma Kurulu / National Editorial Board

Adnan Abacı, Ankara

Mehmet Aksoy, Gaziantep

Serdar Aksöyek, Ankara

Ömer Akyürek, Ankara

Armağan Altun, Edirne

Dursun Aras, Ankara

Enver Atalar, Ankara

Sinan Aydoğdu, Ankara

Cem Barçın, Ankara

Mustafa Kemal Batur, Adana

Aytül Belgi, Antalya

Ahmet Çelebi, İstanbul

Cengiz Çeliker, İstanbul

Vedat Davutoğlu, Gaziantep

Ahmet Duran Demir, Eskişehir

Recep Demirbağ, Şanlıurfa

Erdem Diker, Ankara

İrem Dinçer, Ankara

Oben Döven, Mersin

Rasim Enar, İstanbul

Nuray Enç, İstanbul

İzzet Erdinler, İstanbul

Okan Erdoğan, İstanbul

Mehmet Eren, İstanbul

Oktay Ergene, İzmir

Önder Ergönül, İstanbul

Mustafa Kemal Erol, İstanbul

Fatih Sinan Ertaş, Ankara

Cemil Gürgün, İzmir

Deniz Güzelsoy, İstanbul

Barış İlerigelen, İstanbul

Erdoğan İlkey, Ankara

Mehmet Kanadaşı, Adana

Meral Kayıkçioğlu, İzmir

Ata Kırılmaz, İstanbul

Ömer Kozan, İzmir

Merih Kutlu, Trabzon

Hakan Kültürsay, İzmir

Bülent Mutlu, İstanbul

Haldun Müderrisoğlu, Ankara

Sanem Nalbantgil, İzmir

Enis Oğuz, İstanbul

Abdurrahman Oğuzhan, Kayseri

Tuğrul Okay, İstanbul

Nazan Özbarlas, Adana

Emir Özgür Barış Ökçün, İstanbul

Kurtuluş Özdemir, Konya

Ramazan Özdemir, Malatya

Necla Özer, Ankara

Filiz Özerkan, İzmir

Mehmet Özkan, İstanbul

Seçkin Pehlivanoglu, İstanbul

Leyla Elif Sade, Ankara

Murat Sezer, İstanbul

Serdar Soydu, Diyarbakır

İzzet Tandoğan, Sivas

Ahmet Temizhan, Ankara

Kürşad Tokel, İstanbul

Lale Tokgözoğlu, Ankara

Ertan Ural, Kocaeli

Mehmet Sıddık Ülgen, Diyarbakır

Ahmet Vural, Kocaeli

Ertan Yetkin, Mersin

Mehmet Birhan Yılmaz, Sivas

Uluslararası Bilimsel Danışma Kurulu / International Editorial Board

Begenc Annayev, Bishkek, TM

Mohamad Samir Arnaout, Beirut, LB

Talantbek Batyraliyev, KG

George A. Beller, Charlottesville, USA

Walid Bsata, Aleppo, SY

Elie Chammas, Beirut, LB

Irfan Daullxhiu, Prishtina, XK

Mirza Dilic, Sarajevo, BA

Roberto Ferrari, Ferrara, IT

Hasan Garan, New York, USA

Firdowsi Ibrahimli, Baku, AZ

Huseyin Ince, Rostock, DE

Marc Josephson, Boston, USA

Sasko Kedev, Skopje, MK

Basil S. Lewis, Haifa, IL

Robert W. Mahley, S. Francisco, USA

Mehman Mamedov, Baku, AZ

Franz H. Messerli, New York, USA

Davor Milicic, Zagreb, HR

Georgios Parcharides, Thessaloniki, GR

Fausto J. Pinto, Lisbon, PT

Bogdan Popescu, Bucharest, RO

Zeljko Reiner, Zagreb, HR

Jos R.T.C. Roelandt, Rotterdam, NL

Patrick W.J. Serruys, Rotterdam, NL

Mohamed A. Sobhy, Cairo, EG

Zeynep Özlem Soran, Pittsburgh, USA

Murat Tuzcu, Cleveland, USA

Index Medicus, EMBASE (Excerpta Medica), Index Copernicus, TÜBİTAK ULAKBİM

Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atf Dizini'nde yer almaktadır.

Included in Index Medicus, EMBASE (the Excerpta Medica database), Index Copernicus,

Turkish Medical Index, and Turkey Citation Index.



Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Permanence of Paper)

National Library of Medicine biyomedikal yayın organlarında asitsiz kağıt (acid-free paper / alkalın kağıt) kullanılmasını önermektedir.

TKD Kılavuz Kurulu

Aylin Yıldırım (Başkan, ESC Kılavuzları Ulusal Koordinatörü)

Ramazan Özdemir (Y.K. Adına Koordinatör)

Aytül Belgi

Zehra Buğra

Turgay Çelik

Recep Demirbağ

Murat Özdemir

Tamer Sayın

Zerrin Yiğit

**Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu
(Versiyon 2012)**

Çeviri: Prof. Dr. Dilek Ural

Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzu

Çeviri: Prof. Dr. Dilek Ural

Dr. İrem Yılmaz

Dr. Kurtuluş Karaüzüm

Önsöz

Türk Kardiyoloji Derneği olarak, hedef tanımımız gereğince, Kardiyovasküler Tıp alanında ülkemizdeki tanı, tedavi ve izlem süreçlerinin standartlaşması ve alanımızdaki sağlık hizmetleri düzeyinin sistemli biçimde geliştirilmesine büyük önem ve öncelik veriyoruz.

Bu çerçevede, uzmanlık eğitimi standartlarının saptanıp geliştirilmesi için

• Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Çekirdek Eğitim Müfredatı 2005'te çevrildi; 2008 güncellemesinin çevirisi de tamamlandı.

• TKD'nin Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi Programı ve Uzmanlık Öğrencisi Kayıt Defteri hazırlandı.

• Aritmi - Elektrofizyoloji ve Girişimsel Kardiyoloji alanlarında yan dal uzmanlığı kuruluncaya dek geçerli olmak üzere Sertifikasyon Programları önerilerimiz oluşturuldu.

Tüm bu belgeler Sağlık Bakanlığına sunuldu ve web sitemize yerleştirilerek eğitim kurumlarımızın erişimine açıldı. Sağlık Bakanlığı ve Tıpta Uzmanlık Kurulu'nun yakın geçmişte atılan yanlış adımdan geri dönmesini, kardiyoloji uzmanlık eğitiminin yeniden 5 yıla çıkarılmasını sağlamak için haklı ve yoğun çabalarımızı da sürdürmeye devam edeceğiz.

Mezuniyet sonrası eğitim programlarımızın temel hedefi de, aynı amaç doğrultusunda, uluslararası düzeydeki en son gelişmeleri, tartışmaları Türkiye'de yapılan son araştırmaların sonuçlarıyla birlikte hekimlerimizin ve yardımcı sağlık personelimizin gündemine sokmak ve bu gelişmeleri yurt dışı toplantılarda izleme olanağı bulamayanların bu bilimsel gündem ve güncellikten kopmamalarını, kendi araştırmalarında bu gelişmeleri göz önünde bulundurmalarını sağlamaktır.

Yeterlilik Kurulumuzun düzenlediği yazılı ve sözlü yeterlilik sınavları da hem hekimlerimizin mezuniyetlerinden sonraki bilimsel ve teknik gelişmeleri ne denli yakından izleyebildiklerini ölçmelerini hem de bu ölçümün sonucunu meslektaşlarına ve hastalarına kanıtlayabilmelerini amaçlıyor.

Yine aynı temel hedef doğrultusunda, Yeterlilik Kurulumuz 2010 yılında başlattığı Kardiyoloji Eğitim Kurumlarının Akreditasyonunu geliştirerek sürdürüyor.

Bu bütüncül yaklaşımın temel unsurlarından biri de kardiyovasküler hastalıkların tanı, tedavi ve izlemleri konusunda geliştirilen uluslararası kılavuzlar ve uzman ortak görüş belgelerinin Türkiye koşulları göz önüne alınarak Türkçeleştirilmesi ile örneği olmayan konularda kendi ulusal kılavuzlarımızın geliştirilip uluslararası bilim ve uygulama çevrelerinin değerlendirme ve kullanımına sunulmasıdır. Kardiyovasküler Hemşirelik ve Teknisyenlik Çalışma Grubumuzun hazırladığı kendi alanlarında dünyada birer ilk olan beş konudaki Bakım Kılavuzları bu amaçla İngilizceye çevrilip web sitemiz üzerinden uluslararası kullanıma sunulmuştur ve şimdiden birçok ülkede kullanılmaktadır.

TKD'nin kurulduğu günden beri üyesi olduğu Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından hazırlanan kılavuzların Türkçeleştirilmesine ayrı bir önem veriyoruz. Bu kılavuzların hazırlık sürecine üyelerimiz giderek daha büyük ölçüde katkıda bulunuyorlar. Yayınlanan ESC kılavuzlarının Türkçeleştirilmesinde de yurdumuzdaki koşulların göz önüne alınmasına ve gereken eklemelerin, düzenlemelerin yapılmasına özen gösteriyoruz.

Hedefimiz, bu kılavuzların Türkiye koşullarına daha da uygun hale getirilebilmesidir. Bu da ancak yurt çapındaki verilerin düzenli olarak derlenmesi ve irdelenmesini sağlayacak Ulusal Kayıt Sistemi'nin kurulmasıyla başarılacaktır. Bu yöndeki hazırlıklarımızın yaşama geçirilmesi için Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı ve Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü ile başlattığımız ve reorganizasyon çalışmalarıyla kesintiye uğrayan işbirliğinin hızla gelişeceğini umuyoruz. Bu çabalarımızı Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği Kurumu ile de gerçekleştirme çabamızdayız.

Tüm bu çabalarımıza katkıda bulunan her bir üyemize içten teşekkür ederim.

2012 yılı kılavuzlarını yayına hazırlayan başta Kılavuz Kurulu Başkanımız ve ESC Kılavuzları Ulusal Koordinatörümüz Prof. Dr. Aylin Yıldırım ile çevirileri gözden geçirmeye duyarlılıkla zaman ayıran Kılavuz Kurulumuzun değerli üyelerine tüm üyelerimiz adına şükranlarımı sunuyorum.

Tüm çalışmalarımız gibi, bu kılavuzları da toplumumuzun kalp ve damar sağlığını korumak için kullanımlarına sunduğumuz, bilgilerini sürekli geliştirmeyi ilke edinmiş tüm hekimlerimize klinik uygulamalarında ve bilimsel araştırmalarında üstün başarılar dilerim.

Prof. Dr. Ömer Kozan

TKD Yönetim Kurulu Başkanı

İçindekiler

Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu (Versiyon 2012)

Avrupa Kardiyoloji Derneği ile Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Üzerinde Çalışan Diğer Derneklerin Beşinci Birleşik Görev Grubu

1. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma nedir?.....	5
2. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma neden gereklidir?.....	6
3. Bundan kimler yararlanır?	10
4. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma nasıl kullanılabilir?	25
5. Programlar nerede önerilmelidir?	54
6. Kaynaklar.....	62

Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisi 2012 Görev Grubu

1. Önsöz	81
2. Giriş	82
3. Tanım ve tanı	82
4. Şüpheli veya doğrulanmış kalp yetersizliği olan hastaları değerlendirmede kardiyak görüntülemenin rolü	87
5. Diğer tetkikler.....	93
6. Prognoz	93
7. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde (sistolik kalp yetersizliği) farmakolojik tedavi	93
8. 'Korunmuş' ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin (diyastolik kalp yetersizliği) farmakolojik tedavisi...	102
9. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin (sistolik kalp yetersizliği) cerrahi dışı cihaz tedavisi....	102
10. Düşük ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında aritmiler, bradikardi ve atriyoventriküler blok	106
11. Düşük ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde eşlik eden hastalıkların önemi ve yönetimi.....	111
12. Akut kalp yetersizliği	115
13. Koroner revaskülarizasyon ve kapak cerrahisi, ventrikül destek cihazları ve transplantasyonu içeren cerrahi girişimler	122
14. Egzersiz eğitimi, multidisipliner yönetim programları, hasta izlemi ve palyatif bakımı içeren bütünsel yönetim.....	126
15. Kanıtlardaki boşluklar.....	128
16. Kaynaklar	128



Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu (Versiyon 2012)

Avrupa Kardiyoloji Derneği ile Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Üzerinde Çalışan Diğer Derneklerin Beşinci Birleşik Görev Grubu (dokuz derneğin temsilcileri ve davet edilmiş uzmanlardan oluşmaktadır)

Avrupa Kardiyovasküler Korunma & Rehabilitasyon Birliğinin (EACPR)[†] özel katkısı ile geliştirilmiştir

Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Joep Perk (Başkan) (İsveç)*, Guy De Backer¹ (Belçika), Helmut Gohlke¹ (Almanya), Ian Graham¹ (İrlanda), Željko Reiner² (Hırvatistan), Monique Verschuren¹ (Hollanda), Christian Albus³ (Almanya), Pascale Benlian¹ (Fransa), Gudrun Boysen⁴ (Danimarka), Renata Cifkova⁵ (Çek Cumhuriyeti), Christi Deaton¹ (İngiltere), Shah Ebrahim¹ (İngiltere), Miles Fisher⁶ (İngiltere), Giuseppe Germano¹ (İtalya), Richard Hobbs^{1,7} (İngiltere), Arno Hoes⁷ (Hollanda), Sehnaz Karadeniz⁸ (Türkiye), Alessandro Mezzani¹ (İtalya), Eva Prescott¹ (Danimarka), Lars Ryden¹ (İsveç), Martin Scherer⁷ (Almanya), Mikko Syväne⁹ (Finlandiya), Wilma J.M. Scholte Op Reimer¹ (Hollanda), Christiaan Vrints¹ (Belçika), David Wood¹ (İngiltere), Jose Luis Zamorano¹ (İspanya), Faiez Zannad¹ (Fransa).

Kılavuzun bazı bölümlerine katkıda bulunan diğer uzmanlar: Marie Therese Cooney (İrlanda).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Uygulama Kılavuzları Komitesi (UKK): Jeroen Bax (Başkan) (Hollanda), Helmut Baumgartner (Almanya), Claudio Ceconi (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Christi Deaton (İngiltere), Robert Fagard (Belçika), Christian Funck-Brentano (Fransa), David Hasdai (İsrail), Arno Hoes (Hollanda), Paulus Kirchhof (Almanya)

(Almanya), Juhani Knuuti (Finlandiya), Philippe Kolh (Belçika), Theresa McDonagh (İngiltere), Cyril Moulin (Fransa), Bogdan A. Popescu (Romanya), Željko Reiner (Hırvatistan), Udo Sechtem (Almanya), Per Anton Sirnes (Norveç), Michal Tendera (Polonya), Adam Torbicki (Polonya), Alec Vahanian (Fransa), Stephan Windecker (İsviçre).

Belgeyi Gözden Geçirenler: Christian Funck-Brentano (UKK İnceleme Koordinatörü) (Fransa), Per Anton Sirnes (UKK İnceleme Koordinatörü) (Norveç), Victor Aboyans (Fransa), Eduardo Alegria Ezquerro (İspanya), Colin Baigent (İngiltere),

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

† Bu belgenin oluşturulmasına katkıda bulunan diğer ESC kuruluşları:

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

Çalışma Grupları: Akut Kardiyak Tedavi, e-Cardiology, Kardiyovasküler Farmakoloji ve İlaç Tedavisi, Hipertansiyon ve Kalp

Kurullar: Basic Cardiovascular Science (Temel Kardiyovasküler Bilimler), Cardiology Practice (Kardiyoloji Uygulaması), Cardiovascular Imaging (Kardiyovasküler Görüntüleme), Cardiovascular Nursing and Allied Professions (Kardiyovasküler Hemşirelik ve İlişkili Meslekler), Cardiovascular Primary Care (Kardiyovasküler Birincil Bakım)

Bu ESC Kılavuzlarının içeriği yalnızca kişisel ve eğitsel kullanım için yayımlanmıştır. Ticari amaçlı kullanımı yasaktır. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC' nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez veya herhangi bir şekilde yeniden basılamaz. European Heart Journal dergisinin yayımcısı Oxford Üniversitesi Basımına (Oxford University Press) veya ESC adına bu çeşit izinleri verme yetkisine sahip taraflara yazılı talepte bulunularak izin alınabilir.

Feragatname. ESC Kılavuzları, yazıldıkları tarihte mevcut kanıtları dikkatle ele aldıkları sonra ESC' nin vardığı görüşleri ifade etmektedir. Sağlık uzmanlarının klinik kararlar verirken bu kanıtları tam olarak dikkate almaları önerilir. Ancak kılavuzlar, bireysel hasta koşullarında, o hastayla, uygun ve gerekli olduğunda hastaların hamisi veya bakıcısıyla istişare sırasında uygun kararlar verirken sağlık uzmanlarının bireysel sorumluluklarını gözardı etmemektedir. Ayrıca, reçete yazma sırasında ilaçlar ve cihazlara ilişkin kurallar ve düzenlemeleri doğrulamak da sağlık uzmanlarının sorumluluğu altındadır.

ESC' nin sanal ağında (www.escardio.org/guidelines) yazarlar ve metni gözden geçirenlere ilişkin bilgilendirme formları bulunabilir.

© Avrupa Kardiyoloji Derneği 2012. Bütün hakları saklıdır. İzinler için journals.permissions@oxfordjournals.org adresine e-posta gönderin.

European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs092

Carlos Brotons (İspanya), Gunilla Burell (İsveç), Antonio Ceriello (İspanya), Johan De Sutter (Belçika), Jaap Deckers (Hollanda), Stefano Del Prato (İtalya), Hans-Christoph Diener (Almanya), Donna Fitzsimons (İngiltere), Zlatko Fras (Slovenya), Rainer Hambrecht (Almanya), Piotr Jankowski (Polonya), Ulrich Keil (Almanya), Mike Kirby (İngiltere), Mogens Lytken Larsen (Danimarka), Giuseppe Mancina (İtalya), Athanasios J. Manolis (Yunanistan), John McMurray (İngiltere), Andrzej Pajak (Polonya), Alexander Parkhomenko (Ukrayna), Loukianos Rallidis (Yunanistan), Fausto Rigo (İtalya), Evangelista Rocha (Portekiz), Luis Miguel Ruilope (İspanya), Enno van der Velde (Hollanda), Diego Vanuzzo (İtalya), Margus Viigimaa (Estonya), Massimo Volpe (İtalya), Olov Wiklund (İsveç), Christian Wolpert (Almanya).

Yazarlar ve metni gözden geçirenlere ilişkin bilgilendirme formları ESC'nin sanal ağında (www.escardio.org/guidelines) bulunabilir.

Dernekler: ¹Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC); ²Avrupa Ateroskleroz Derneği (European Atherosclerosis Society, EAS); ³Uluslararası Davranışsal Tıp Derneği (International Society of Behavioural Medicine, ISBM); ⁴Avrupa İnme Örgütü (European Stroke Organisation, ESO); ⁵Avrupa Hipertansiyon Derneği (European Society of Hypertension, ESH); ⁶Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (European Association for the Study of Diabetes, EASD); ⁷Avrupa Genel Tıp/Aile Hekimliği Derneği (European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/ FM/WONCA); ⁸Avrupa Uluslar arası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation Europe, IDF-Europe); ⁹Avrupa Kalp Ağı (European Heart Network, EHN).

Anahtar Kelimeler

Kardiyovasküler hastalık • Korunma • Risk değerlendirmesi • Risk yönetimi • Sigara • Beslenme • Fizik aktivite • Psikososyal faktörler

İçindekiler

Kisaltmalar ve akronimler.....	4
1. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma nedir?.....	5
1.1 Giriş	5
1.2 Kılavuzların hazırlanması.....	5
1.3 Değerlendirme yöntemleri	6
1.4 Değerlendirme yöntemlerinin birleştirilmesi.....	6
2. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma neden gereklidir?.....	6
2.1 Sorunun kapsamı.....	7
2.2 Kardiyovasküler hastalıklardan korunma: ömür boyu süren bir yaklaşım	8
2.3 Kardiyovasküler hastalıklardan korunma işe yarar.....	9
2.4 İyileştirilecek alanlar	9
3. Bundan kimler yararlanır?.....	10
3.1 Stratejiler ve risk değerlendirmesi	10
3.1.1 Giriş.....	10
3.1.2 Stratejiler.....	10
3.1.3 Risk değerlendirmesi	11
3.2 Genetik	18
3.3 Yaş ve cinsiyet	18
3.4 Psikososyal risk faktörleri.....	19
3.4.1 Risk faktörleri.....	19
3.4.2 Psikososyal risk faktörleri ve biyo-davranışsal mekanizmaların kümelenmesi	20
3.4.3 Psikososyal risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	20
3.5 Diğer risk biyobelirteçleri	20
3.5.1 Enflamasyon: yüksek-duyarlıklı C-reaktif protein, fibrinojen	21
3.5.2 Trombotik	21

3.6 Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada görüntüleme yöntemleri	21
3.6.1 Asemptomatik bireylerde kardiyovasküler hastalıkların manyetik rezonans görüntüleme ile erken teşhisi	22
3.6.2 Koroner kalsiyum skoru.....	22
3.6.3 Karotis ultrasonografisi.....	23
3.6.4 Ayak bileği-kol indeksi	24
3.6.5 Oftalmoskopi.....	24
3.7 Kardiyovasküler hastalık riskini artıran diğer hastalıklar.....	24
3.7.1 Grip	24
3.7.2 Kronik böbrek hastalığı	24
3.7.3 Tıkaçıcı uyku apnesi.....	24
3.7.4 Erektile disfonksiyon.....	24
3.7.5 Otoimmün hastalıklar.....	25
3.7.5.1 Psöriasis.....	25
3.7.5.2 Romatoid artrit.....	25
3.7.5.3 Lupus eritematozus	25
3.7.6 Periodontit.....	25
3.7.7 Radyasyona maruz kalma sonrası vasküler hastalık	25
3.7.8 Transplantasyon sonrası vasküler hastalık.....	25
4. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma nasıl kullanılabilir?	25
4.1 Davranışları değiştirme ilkeleri.....	25
4.1.1 Giriş: neden bireyler yaşam tarzlarını değiştirirken zorlanırlar?.....	25
4.1.2 Yaşam tarzı değişikliğini sağlamada bir gereç olarak etkili iletişim ve bilişsel-davranışçı stratejiler	26
4.1.3 Davranışları değiştirmede çok yönlü girişimler	26
4.2 Sigara.....	27
4.2.1 Giriş.....	27

4.2.2 Doz ve tip	27	4.9.6 Lipoprotein (a)	49
4.2.3 Pasif içicilik	27	4.9.7 Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranı.....	49
4.2.4 Tütün kullanımına bağlı risk artışının mekanizmaları	28	4.9.8 Hesaplanan lipoprotein değişkenleri.....	49
4.2.5 Sigarayı bırakma.....	28	4.9.9 İkincil dislipideminin dışlanması	49
4.2.6 Farmakolojik yardımlar.....	28	4.9.10 Kimler tedavi edilmelidir ve hedefler nelerdir?	50
4.2.7 Diğer sigara bıraktırma yöntemleri.....	30	4.9.11 Periferik atardamar hastalığı olan olgular.....	50
4.3 Beslenme	30	4.9.12 İnmeden korunma	50
4.3.1 Giriş.....	30	4.9.13 Böbrek hastalığı olan olgular	50
4.3.2 Besinler	30	4.9.14 Transplant hastaları	50
4.3.3 Gıdalar ve gıda grupları.....	32	4.9.15 Akut koroner sendromlu hastalar	50
4.3.4 İşlevsel gıdalar	32	4.9.16 İlaçlar.....	51
4.3.5 Diyet çeşitleri.....	32	4.9.17 İlaç kombinasyonları.....	51
4.4 Fizik aktivite	33	4.9.18 Düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi.....	52
4.4.1 Giriş.....	33	4.10 Antitrombotikler.....	52
4.4.2 Biyolojik gerekçe.....	34	4.10.1 Aşkar kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde	52
4.4.3 Sağlıklı bireyler	34	antitrombosit tedavi	52
4.4.4 Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan kişiler	35	4.10.2 Aşkar kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı	52
4.5 Psikososyal faktörlerin yönetimi	36	olan bireylerde antitrombosit tedavi	52
4.5.1 Giriş.....	36	4.10.3 Atriyal fibrilasyonda antitrombotik tedavi.....	53
4.5.2 Depresyon, anksiyete ve stresi azaltacak özel girişimler	36	4.11 Uyum	53
4.6 Vücut ağırlığı	37	4.11.1 Neden hastalar reçetelenen ilaçlara uymazlar?	53
4.6.1 Giriş.....	37	5. Programlar nerede önerilmelidir?	54
4.6.2 Vücut ağırlığı ve risk.....	37	5.1 Birinci basamakta kardiyovasküler hastalıklardan korunma:	55
4.6.3 Obezitenin hangi endeksi kardiyovasküler riskin en iyi	37	hemşirelerin rolü.....	55
göstergesidir?	37	5.1.1 Çeşitli sağlık sistemlerinde etkin hemşire-eşgüdümlü	55
4.6.4 Kanıtlanmış koroner atardamar hastalığında obezite	38	korunma programları.....	55
paradoksu.....	38	5.1.2 Yaşam tarzı değişikliği için sürekli iletişim gereklidir.....	56
4.6.5 Tedavi	38	5.2 Genel uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunma.....	56
4.7 Kan basıncı.....	39	5.2.1 Risk altındaki bireylerin belirlenmesi.....	57
4.7.1 Giriş.....	39	5.2.2 Klinik uygulamada risk puanlaması kullanımı.....	57
4.7.2 Hipertansiyonun tanımı ve sınıflaması.....	39	5.2.3 Rutin risk değerlendirmesi uygulanmasının önündeki	57
4.7.3 Tanısal değerlendirme.....	39	engeller	57
4.7.4 Kan basıncı ölçümü.....	39	5.2.4 Risk puanlaması ile ilgili farkındalığın ve uygulamanın	57
4.7.5 Ofiste veya klinikte kan basıncı ölçümü	40	artırılması için yöntemler	57
4.7.6 Ayaktan ve evde kan basıncı izlemi.....	40	5.2.5 Daha iyi risk faktörü yönetimi	58
4.7.7 Hipertansiyonda risk sınıflaması	41	5.3 Birinci basamakta kardiyovasküler hastalıklardan korunma:	58
4.7.8 Kim tedavi edilmeli ve ne zaman antihipertansif tedavi	41	Kardiyoloğun rolü	58
başlanmalı?.....	41	5.3.1 Genel uygulamada kardiyolog: danışman rolü.....	58
4.7.9 Nasıl tedavi etmeli?.....	42	5.3.2 Kanıta dayalı tıp uygulaması.....	58
4.8 Tip 2 diyabeti olan hastalarda tedavi hedefleri.....	45	5.3.3 Elektronik kayıtlar kullanılarak sağlık uygulamalarının	59
4.8.1 Giriş.....	45	iyileştirilmesi	59
4.8.2 Diyabette kardiyovasküler hastalıklardan korunma ile	45	5.4 Birinci basamak tabanlı kendi kendine yardım programları	59
ilgili mevcut öneriler için kanıtlar	45	5.5 Hastane tabanlı programlar: hastane hizmetleri	59
4.8.3 Glukoz kontrolü	45	5.5.1 Optimal tedavi için çıkahta kanıta dayalı öneriler	59
4.8.4 Glukoz hedefleri	45	gereklidir	59
4.8.5 Meta-analizler ve sistematik derlemeler	46	5.5.2 Sistematik kalite geliştirme programları gereklidir	60
4.8.6 Kan basıncı	46	5.6 Hastane tabanlı programlar: Özel korunma merkezleri.....	60
4.8.7 Dislipidemi	47	5.6.1 Kardiyak rehabilitasyon merkezleri yaşam tarzını	60
4.8.8 Antitrombotik tedavi.....	47	iyileştirmede yardımcıdır	60
4.8.9 Mikroalbuminüri ve çok etmenli girişim.....	47	5.6.2 Kardiyak rehabilitasyon maliyet-etkindir	60
4.9 Lipitler.....	48	5.6.3 Kardiyak rehabilitasyonda zorluklar: kadın cinsiyet ve	61
4.9.1 Giriş.....	48	eşlik eden hastalıklar	61
4.9.2 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol	48	5.6.4 Tekrarlanan toplantılar uyumu geliştirir.....	61
4.9.3 Apolipoprotein B.....	48	5.7 Sivil toplum örgütü programları.....	61
4.9.4 Trigliseritler.....	48	5.8 Avrupa politikası düzeyinde eylemler.....	61
4.9.5 Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol.....	48	Kaynaklar	62

Kısaltmalar ve akronimler

ABI	Ayak bileği-kol indeksi
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Girişimi)
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (Diyabet ve Damar Hastalıklarında Girişim: Preterax ve Diamicron MR Kontrollü Değerlendirmesi)
AGREE	Kılavuz Araştırma ve Değerlendirme Analizi (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation)
AHA	American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)
apoA1	apolipoprotein A1
apoB	apolipoprotein B
BGG	Birleşik Görev Grubu
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Atorvastatin Diyabet İşbirliği Çalışması)
CCNAP	Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (Kardiyovasküler Hemşirelik ve İlişkili Meslekler Kurulu)
CHARISMA	Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance (Yüksek Aterotrombotik Risk ve İskemik Stabilizasyon, Tedavi ve Korunma için Klopidoğrel)
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (Miyokart Enfarktüsünde Klopidoğrel ve Metoprolol Çalışması)
CRP	C-reaktif protein
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (Kararsız Anajinada Tekrarlayan Olayları Önlemede Klopidoğrel)
DALYs	yeti kaybına göre uyarlanmış yaşam yılları
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial (Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması)
DKB	diyastolik kan basıncı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ED	erektil disfonksiyon
EHN	European Heart Network (Avrupa Kalp Ağı)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması)
EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events (İkincil ve Birincil Korumada Olayları Girişim Yoluyla Azaltmada Avrupa Eylemi)
GFH	glomerül filtrasyon hızı
GOSPEL	Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI (ME Sonrası Olay Yinelenmesini Sınırlandırmada Küresel İkincil Koruma Stratejileri)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Önerilerin Ölçme, Geliştirme ve Değerlendirmesinin Derecelendirilmesi)
HbA1c	glüközile hemoglobin
HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein
HF-ACTION	Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (Kalp Yetersizliği ve Egzersiz Eğitiminin Sonucunu İnceleyen Kontrollü Bir Çalışma)
HOT	Hypertension Optimal Treatment Study (Hipertansiyonun Optimal Tedavisi Çalışması)
HPS	Heart Protection Study (Kalbi Koruma Çalışması)
HR	risk oranı
hsCRP	yüksek duyarlıklı (high sensitive) C-reaktif protein
HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial (Çok Yaşlılar-

ICD	da Hipertansiyon Çalışması) International Classification of Diseases (Uluslararası Hastalıklar Sınıflaması)
IMT	intima-medya kalınlığı
INVEST	International Verapamil SR/Trandolapril Study (Uluslararası Verapamil SR/Trandolapril Çalışması)
KABG	koroner atardamar baypas greftleme (köprüleme)
KBH	kronik böbrek hastalığı
KKH	koroner kalp hastalığı
KVH	kardiyovasküler hastalık
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp(a)	lipoprotein(a)
LpPLA2	lipoprotein-ilişkili fosfolipaz 2
MATCH	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke (Yakın Zamanda Geçici İskemik Atak veya İskemik İnme Geçirmiş Yüksek Riskli Hastalarda Klopidoğrel ile Aterotromboz Yönetimi)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (Böbrek Hastalığında Diyetin Modifikasyonu)
MET	metabolik eşdeğer
MONICA	Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease (Kardiyovasküler hastalık eğilim ve belirleyicilerinin çokuluslu izlemi)
NDH	nabız dalga hızı
NICE	National Institute of Health and Clinical Excellence (Sağlık ve Klinik Mükemmellik Ulusal Enstitüsü)
NRT	nikotin replasman tedavisi
NSTEMI	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (Tek Başına ya da Ramipril ile Birlikte Telmisartanın Devam Eden Genel Sonlanım Çalışması)
PAH	periferik atardamar hastalığı
PKG	perkütan koroner girişim
PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (Makrovasküler Olaylarda Prospektif Pioglitazon Klinik Çalışması)
QOF	Quality and Outcomes Framework (Kalite ve Çıktılar Çerçevesi)
RKÇ	randomize klinik çalışma
RR	göreceli (rölatif) risk
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation Project (Sistemik Koroner Risk Değerlendirme Projesi)
SEARCH	Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (Kolesterol ve Homosisteinin Ek Azaltımının Etkililiği Çalışması)
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program (Yaşlılarda Sistolik Hipertansiyon Programı)
SKB	sistolik kan basıncı
STEMI	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
SU.FOL.OM3	SUpplementation with FOLate, vitamin B6 and B12 and/or OMega-3 fatty acids (Folat, vitamin B6 ve B12 ve / veya Omega-3 yağ asitleri ile takviye)
SVH	sol ventrikül hipertrofi
Syst-Eur	Systolic Hypertension in Europe (Avrupa'da Sistolik Hipertansiyon)
tGFH	tahmini glomerül filtrasyon hızı
TNT	Treating to New Targets (Yeni Hedeflerde Tedavi)
TUA	tıkayıcı uyku apnesi
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması)
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial (Gazi İşleri Diyabet Çalışması)

VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (Valsartanın Uzun Süreli Antihipertansif Kullanımının Değerlendirilmesi)
VITATOPS	VITAMins TO Prevent Stroke (İnmeyi Önlemede Vitaminler)
VLDL	çok düşük yoğunluklu lipoprotein

I. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma nedir?

I.1 Giriş

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH) ömür boyu sinsi ilerleyen ve belirtiler ortaya çıktığında genellikle ileri bir aşamaya gelmiş olan kronik bir hastalıktır. Birçok Avrupa ülkesinde son dekatlarda KVH mortalitesi önemli ölçüde azalmışsa da, halen Avrupa'da erken ölümlerin en önemli nedeni olarak devam etmektedir. Günümüzde tüm KVH ölümlerinin >%80'inin gelişmekte olan ülkelerde meydana geldiği tahmin edilmektedir.

KVH kitlesel yeti yitimi nedenidir: Yeti kaybına-uyarlanmış yaşam yılları (DALY) tahmini 1990 yılında 85 milyon DALY iken, önümüzdeki yıllarda giderek artması ve 2020 yılında dünya çapında ~150 milyon DALY kaybına yükselmesi beklenmektedir. Böylece KVH, üretkenlik kaybının önde gelen somatik nedeni olarak kalmaya devam edecektir.¹

KVH yaşam tarzı, özellikle tütün kullanımı, sağlıksız yeme alışkanlıkları, fiziksel hareketsizlik ve psikososyal stres ile kuvvetli bir ilişki gösterir.² Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tüm KVH ölümlerinin dörtte üçünden fazlasının uygun yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenilebileceğini belirtmektedir. Genel nüfus, politikacılar ve sağlık çalışanları için önemli bir sorun olan KVH'dan korunma, KVH'nın ve KVH ile ilişkili sakatlıkların etkisini yok etmek, ortadan kaldırmak veya en aza indirmek amacıyla, toplumsal ve bireysel düzeyde, eşgüdümlü eylemler bütünü olarak tanımlanır. Korunmanın temeli kardiyovasküler epidemiyolojiden ve kanıt dayalı tıptan kökenlerini almaktadır.³

Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma ile İlgili Avrupa Dernekleri Beşinci Birleşik Görev Grubunun (BGG) 2012 kılavuzunun amacı, hekim ve diğer sağlık çalışanlarına koruyucu kardiyoloji alanında mevcut bilgilerin bir güncellemesini sunmaktır. Belge 2007 kılavuzuna göre çeşitli farklılıklar içermektedir: yeni bilimsel bilgilere daha yoğun odaklanılmıştır. Derecelendirme sistemlerinin kullanımı [Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Önerilerin Ölçme, Geliştirme ve Değerlendirmesinin Derecelendirilmesi (GRADE)] daha fazla kanıt dayalı önerinin klinik uygulamanın gereksinimlerine uyarlanabilmesini sağlamıştır.

Okuyucu KVH'dan korunmanın anahtar sorularına yanıtları beş bölümde bulacaktır: KVH'dan korunma nedir, neden gereklidir, kimler yararlanır, KVH'dan korunma nasıl uygulanır ve harekete geçmek için uygun zaman nedir ve son olarak, korunma programları nerede sunulmalıdır.

Klinik uygulamada kardiyovasküler risk değerlendirmesi ile ilişkili klinik kılavuzlara yönelik bir literatür taramasında >1900 yayın tespit edilmiştir.⁴ Yayınlar Kılavuz Araştırma ve Değerleme Analizi (AGREE) aracı kullanılarak değerlendirildiğinde, sadece yedisi 'ciddi titizlik' düzeyine ulaşabilmiştir. Çok fazla rehberlik ve

çok az etki? EUROASPIRE III gibi yakın zamanda açıklanan araştırmalarda da gösterildiği gibi, güncel bilgiler ve klinik uygulamaya yansımaları arasındaki boşluk derindir.⁵ Aile hekimleri, mesleklerinin geniş alanında sayısız öneriler arasında boğulmuş olabilirler. Yoğun bir birincil basamak merkezinde veya bölge hastanesi kliniğinde çalışırken birçok kılavuzu okumak ve uygulamak için zaman bulmak bunaltıcı bir iş olabilir.

2012 önerilerinin arkasındaki Görev Grubu güncellenen kılavuzun boyutunu önceki BGG yayınlarının özeti uzunluğunda sınırlamaya karar vermiştir. Tüm ilgili kaynak malzemesi ESC'nin sanal ağında KVH'dan Korunma Kılavuzlarına ayrılmış sayfada (www.escardio.org/guidelines) mevcuttur. Uygulamayı teşvik etmek amacıyla, GRADE sistemine göre güçlü kabul edilen önerilerin tümü tek sayfalık bir özette sunulacaktır. Ayrıca günlük klinik kullanım için bir cep sürümü de hazırlanacaktır.

I.2 Kılavuzların hazırlanması

İlk birleşik öneriler (1994), ESC, Avrupa Ateroskleroz Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği tarafından hazırlanmış bir uzlaşma raporuna gereksinimi yansıtmaktaydı ve birincil korumada toplam risk değerlendirmesi ilkesini savunuyordu. Bu üç dernek ile birlikte Avrupa Genel Tıp/Aile Hekimliği Derneği, Avrupa Kalp Ağı (EHN) ve Uluslararası Davranışsal Tıp Derneğinin katılımı ile oluşan ikinci BGG tarafından düzeltilmiş bir baskı 1998 yılında yayımlandı.

Daha geniş bir uzmanlık ağına gereksinim olduğunu görülerek, üçüncü BGG sekiz derneği kapsayacak şekilde genişletildi: Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği ve Uluslararası Avrupa Diyabet Federasyonu gruba katıldı. Üçüncü BGG, kılavuzu koroner kalp hastalığından (KKH) KVH'ya genişletti ve Sistemik Koroner Risk Değerlendirme Projesi (SCORE) veritabanını kullanarak toplam KVH risk değerlendirmesi kavramını ortaya attı.

Düşük ve yüksek riskli ülkeler için SCORE'u temel alan özel risk tabloları oluşturuldu ve Avrupa'da geniş bir kabul gördü. Birincil ve ikincil koruma kavramı, aterosklerozun devamlı bir süreç olduğu görüşü ile yer değiştirdi. Öncelikler dört düzeyde belirlendi: kanıtlanmış hastalığı olan kişiler, KVH ölüm riski yüksek asemptomatik bireyler, erken yaşta KVH öyküsü olan hastaların birinci derece yakınları ve rutin klinik uygulamada karşılaşılan diğer bireyler.

2007 güncellemesinde dördüncü BGG, Avrupa İnme İnisiyatifi'nin gruba katılmasıyla dokuz bilimsel kuruluşun uzlaşmasını yansıttı. ESC'den, Avrupa Kardiyovasküler Korunma ve Rehabilitasyon Birliği epidemiyoloji, korunma ve rehabilitasyon alanlarındaki bilim adamları ile katkıda bulundu. Yenilikler, genel uygulama ve kardiyovasküler hemşirelik girdilerini artırarak korunma uygulamalarında kilit oyuncuların oluşturulmasıydı. Yaşam tarzı danışmanlığına büyük önem verilmiş ve SCORE temelli bir göreceli risk tablosu kullanarak gençlerde KVH riskine yeni bir yaklaşım sergilenmişti.

Beşinci BGG'nin bugünkü güncellemesi, katılan dokuz kuruluşun KVH'dan korunmanın daha geniş cepheleri hakkındaki uzlaşmasını yansıtmaktadır. Daha ayrıntılı kılavuzluk için, katılan derneklerin özel kılavuzlarına başvuru yapılmıştır ki; bu kılavuzlar da eldeki yayın ile tam bir uyum içindedir.

Ortak dernekler, kılavuzların dağıtımı, ulusal düzeyde kabulü ve önerilerin klinik uygulamaya yansımalarını sağlayacak ulusal birliklerin oluşturulmasını hedefleyen Birleşik Dernekler Uygulama Komitesinde işbirliği yapmaktadır. 'Eylem Çağrısı' Programı bu

komitenin çabalarından biridir.⁶

Uygulama Avrupa Kalp Sağlığı Sözleşmesinin Avrupa Parlamentosu'nda Haziran 2007'de tanıtılmasından sonra Avrupa Birliği'nde (AB) politik düzeyde de kabul görmüştür.⁶ AB üye ülkelerinin çoğunluğu tarafından onaylanan bu toplum sağlık bildirisinde sağlıklı kalma eğiliminde olan kişilerin özellikleri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- Sigara kullanmama.
- Yeterli fiziksel aktivite uygulama: haftada beş kez en az 30 dakika.
- Sağlıklı yeme alışkanlıkları.
- Fazla kilolu olmama.
- Kan basıncının 140/90 mmHg'nin altında olması.
- Kan kolesterolünün 5 mmol/L'nin (190 mg/dL) altında olması.
- Normal glukoz metabolizması.
- Aşırı stresten kaçınma.

1.3 Değerlendirme yöntemleri

İyi kılavuzlar, sağlık hizmetleri ve hastaların akıbetinin iyileştirilmesinde temel yöntemlerden biridir.⁷ İnanırdıcı delillere dayalı kılavuzların klinik uygulamada kabul görme olasılığı daha yüksektir.⁸ Bu kılavuz, www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules sayfasında yer alan kılavuz geliştirme konusunda kalite ölçütlerini uygulamıştır.

Kısaca, dokuz kuruluşun uzmanları risk-yarar oranı da dahil olmak üzere, tanı ve tedavi işlemlerinin kapsamlı bir inceleme ve eleştirel bir değerlendirmesini yapmıştır. Tedavi seçenekleri ile ilgili önerilerin kanıt düzeyi ve gücü ESC önerilerine göre tartılmış ve derecelendirilmiştir (Tablo 1 ve 2).

Yazar panelinin çıkar çatışmaları açıklamaları ESC internet sitesinde mevcuttur. Yazım döneminde ortaya çıkan çıkar çatışmaları değişiklikleri belirtilmiştir.

Beşinci BBG raporunun hazırlanması ve yayımlanması finansal olarak, ilaç endüstrisinin herhangi bir katkısı olmadan, ESC tarafından desteklenmiştir. Belge beşinci BGG uzmanları tarafından son haline getirildikten sonra, kapsamlı bir bağımsız dış inceleme sunulmuştur. Bu gözden geçirme ve ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi ile beşinci BGG' de işbirliği yapan kuruluşların onayının ardından belge yayımlanmıştır.

1.4 Değerlendirme yöntemlerinin birleştirilmesi

Kanıtların niteliğinin gözden geçirilmesi ve önerilerin oluşturulmasında önemli bir yenilik, hem ESC' nin önerdiği değerlendirme yönteminin, hem de GRADE dereceleme sisteminin kullanılmasıdır.⁹ 2007 kılavuzunun aksine, BGG her iki sistemle de öneriler oluşturmayı yeğlemiştir. Böylece eski yöntemi bilen okuyucularla GRADE'i tercih edenler birleşik öneri tablolarında bireysel olarak uyarlanmış ama yine de uyumlu bir rehberlik bulacaklardır.

BGG'nin GRADE'i ortaya atmasının nedeni, daha fazla araştırmanın tanınabilirlikle veya girişimin etkileriyle ilgili tahminlerin güvenilirliğini değiştirip değiştirmeyeceği yönünden, mevcut kanıtların niteliğinin değerlendirilmesinde şeffaf ve titiz bir süreç izlemesidir.¹⁰ Özgün kalite göstergeleri şunlardır: çalışmanın sınırlılıkları; bulguların tutarsızlığı; kanıtların dolaylılığı, belirsizlik ve taraflı yayın (Tablo 3). Bu göstergeler, kılavuz grubunun yargısına göre karar vermede kritik öneme sahip olan her sonuç için uygulanmıştır (örneğin klinik olayların azalması genellikle önemlidir, biyokimyasal

değerlerin değişimi genellikle önemli değildir). Kanıt kalitesi daha sonra bu göstergelere dayanarak yüksek (yani daha fazla araştırmayla etkinin tahmini güveninin değişmesi olası değil), orta, düşük ve çok düşük (yani etkinin herhangi bir tahmini çok belirsiz) olarak değerlendirilmiştir. Bu yargılamaya kritik öneme sahip sonuçlar için mevcut kanıtların kalitesini değerlendirmek için yapılmış, karar verme için önemli olmayanlar için uygulanmamıştır.

Bu yeni yaklaşımın önemi, önyargılı, tutarsız veya kesin olmayan sistematik inceleme ya da randomize kontrollü çalışma (RKÇ) kanıtlarının yüksek yerine, orta- veya düşük kaliteli kanıta indirgenbilmesidir. Benzer şekilde, kohort veya olgu-kontrol çalışmalarından elde edilen gözlemsel veriler önyargı olmaması, bulguların tutarlı ve kesin olması durumunda, (eski kanıt düzeyi yaklaşımında tipik olduğu üzere) orta veya düşük düzeyden yükseğe çıkarılabilmektedir. Bu yaklaşım RKÇ yapmanın zor ve yanıltıcı olduğu sağlık davranışları ile ilgili konularda KVH'dan korunma delillerinin değerlendirilmesinde çok yardımcı olur.

GRADE aynı zamanda kanıt kalitesi ile önerinin gücünü ayırmaktadır.⁹ Güçlü kanıt otomatik olarak güçlü bir öneriye yol açmaz. Öneriler kanıtların kalitesi, girişimin yarar-zarar dengesinin belirsizlik derecesi, hastaların değerleri ve tercihleri hakkında belirsizlik ve girişimin kaynakların akılcı kullanımına uygun olup olmadığı konusunda belirsizlik gibi kavramları temel almaktadır. GRADE, öneri sınıfları (örneğin Sınıf I-Sınıf III) yerine, sadece iki kategori -güçlü veya zayıf (yani isteğe bağlı, koşullu) kullanılmaktadır. Güçlü bir önerinin etkileri şunlardır: bilgili hastaların çoğu önerilen girişime uyacaktır (ve önerilmemesi durumunda tartışmak isteyecektir); klinisyenler hastaların çoğunda girişimin uygulanmasını sağlayacaktır ve öneri organize sağlık sistemlerinde politika olarak benimsenecektir. Buna karşılık, zayıf önerilerde, bazı hastalar girişimi isteyecek ama çoğunluğu tercih etmeyecektir; klinisyenler hastalarına değerleri ve tercihlerine uygun seçimler yapmaları konusunda yardımcı olacaktır; politika belirleyiciler girişimin rolüne karar vermek için çeşitli paydaşlar arasında tartışma talep edecektir.

GRADE yaklaşımı, kullanılan kalite ölçütlerinde birkaç küçük değişikliklerle tanı stratejilerine de aynı şekilde uygulanabilir.⁹ Ayrıca, kaynak kullanımı ve maliyet-etkinlik değerlendirmeleri ile birlikte de kullanılabilir.¹⁰ Ancak, Avrupa'da kaynaklar farklı değerlendirildiği için, burada yer verilen girişimlerin ve tanı stratejilerinin kaynak kullanımına uygunluğu hakkında yargıda bulunmak bu kılavuz için mümkün değildir.

2. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma neden gereklidir?

Anahtar mesajlar

- Aterosklerotik KVH, özellikle KKH, dünya genelinde erken ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır.
- KVH hem erkek hem de kadınları etkiler; Avrupa'da 75 yaşından önce gerçekleşen tüm ölümlerin kadınlarda %42, erkeklerde %38'i KVH nedenlidir.
- KVH mortalitesi değişmektedir. Çoğu Avrupa ülkesinde yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları azalırken, doğu Avrupa'da yüksek kalmaktadır.

Tablo 1 Önerilerin sınıfları

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel fikir birliği	Önerilir/gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya fikir ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lenine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtları/fikirlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülmelidir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar veya genel fikir birliği	Önerilmez

Tablo 2 Kanıt düzeyleri

A Düzeyi Kanıtlar	Çok sayıda randomize klinik çalışma veya meta-analizden elde edilen veriler
B Düzeyi Kanıtlar	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
C Düzeyi Kanıtlar	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çaplı çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıtlar

- Korunma işe yarar. KKH ölümlerinde görülen azalmanın %50'si risk faktörlerindeki değişiklikler, %40'ı tedavilerdeki iyileşme ile ilişkilidir.
- Korunma çalışmaları (eğer daha önce başlatılmamışsa) doğumdan yaşlılığa kadar yaşam boyu devam etmelidir.
- Toplum ve yüksek riskli bireyleri koruma stratejileri tamamlayıcı olmalıdır; yüksek riskli kişiler ile sınırlı bir yaklaşım daha az etkili olacaktır; toplum eğitim programlarına hala gereksinim vardır.
- Algılamamızda boşluklar olmasına rağmen, yoğun halk sağlığı ve kişisel koruma çabalarını haklı çıkaracak bol miktarda kanıt bulunmaktadır.
- Risk faktörü kontrolünün iyileştirilmesinde hala önemli açıklar vardır; bu durum çok yüksek risk altındaki kişiler için dahi geçerlidir.

2.1 Sorunun kapsamı

'Koroner kalp hastalığı (KKH) artık dünyada önde gelen ölüm

Tablo 3 GRADE'e kullanılan kanıtların kalitesi⁹

Çalışmanın sınırlılıkları	Katılımın gizlenmemesi, sonuçları ^p değerlendirmesinde körlük olmaması, izlemede yüksek oranda kayıplar, tedavi amaçlı (intention-to-treat) analizin olmaması
Tutarsız bulgular	Çalışma grubuna alınan hastalar, girişim ve değerlendirilen sonuçların farklılığına bağlı değişkenlik
Kanıtların dolaylılığı	Başka baş karşılaştırmalar doğrudandır; girişim A ile kontrol ve girişim B ile kontrol karşılaştırması, A ile B'nin değerlendirmesinde dolaylıdır.
Belirsizlik	Küçük hasta sayıları geniş güven aralıklarıyla sonuçlanır.
Tarafli yayın	Genellikle girişimin hiçbir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar yayımlanmamakta veya endekslere girmeyen yerel dergilerde yayımlanmaktadır.

nedenidir; yükselişe geçmiştir ve sınır tanımayan gerçek bir pandemi haline gelmiştir.' DSÖ'nün¹¹ internet sitesinde 2009 yılında yer alan bu ifade, Yürütme Kurulu tarafından 1969 yılında yayınlanan uyarıdan çok da farklı değildir: 'İnsanoğlunun en büyük salgını: KKH genç bireyleri giderek daha fazla etkileyerek devasa boyutlara ulaşmıştır. Nedenleri ve önlenmesi konusunda yoğun araştırmalarla eğilimi tersine çevirmek mümkün olmazsa, önümüzdeki yıllar insanlığın karşılaştığı en büyük salgın ile sonuçlanacaktır.'¹² İkinci temel KVH -inme- başka bir önemli ölüm ve sakatlık nedenidir. Bu nedenlerle, beşinci BGG kılavuzu toplam aterosklerotik KVH yükünü hedef almıştır.

Toplam aterosklerotik KVH yükünün tercih edilmesi, son 40 yıl içerisinde hiçbir şeyin değişmediği izlenimini yaratabilir; ancak bu

doğru değildir. Aksine, salgın son derece dinamik seyretmiştir ve bu şekilde devam etmektedir. KVH epidemisi hem kardiyovasküler risk faktörlerindeki değişikliklerden, hem de KVH'dan korunma ve tedavide hedefe yönelik girişim olanaklarının artmasından etkilenir. Bu durum, günümüzde olayların büyük oranda olduğu gelişmekte olan ülkeler de dâhil olmak üzere, dünya çapında geniş bir değişkenlik göstererek, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede nispeten kısa sürelerde artış ve azalışlarla sonuçlanır. Epidemiyolojik dinamikleri dünyanın farklı bölgelerinde, model, büyüklük ve zamanlama açısından çok farklıdır.¹³ Avrupa'da toplam yük yüksek kalmıştır: KVH erken ölümlerin ve DALY kaybının -erken ölüm ve hastalıkla yaşamının bir birleşimi- başlıca nedenidir. KVH'nın kadınlarda erken ölümlerin ana nedeni olduğu genel olarak fark edilmemektedir: KVH, Avrupa'lı kadınlarda 75 yaş altı tüm ölümlerin %42'sinden, erkeklerde ise %38'inden sorumludur.¹⁴ Ancak, 1970'ler ve 1990'lar arasında birçok Avrupa ülkesinde yaşa göre ayarlanmış KKH ve KVH mortalitesinde bir azalma gözlenmiş, en erken ve en belirgin azalma daha zengin ülkelerde meydana gelmiştir. Bu gelişme erken ölümlerin önlenmesi ve beklenen sağlıklı yaşam süresinin uzatılabilme potansiyelini yansıtmaktadır. Birçok Doğu Avrupa ülkesinde ise, KVH ve KKH ölüm oranı yüksek kalmıştır.¹⁵

Politika belirleyicilerinin, KVH gibi morbidite ve mortaliteyi oluşturan başlıca etmenlerinin epidemiyolojik seyrini (artış veya azalma gösterdiğini) bilmesi gerekir. Sağlık politikalarını yönlendirmek ve desteklemek için epidemiyolojinin yer, zaman ve bireysel özelliklerinin geçerli ve güncel bir tanımlaması sürekli olarak gereklidir.

Bugün için Avrupa'da KVH morbidite verilerinin standartlaşmış bir kaynağı yoktur. Kardiyovasküler Hastalık Eğilim ve Belirleyicilerinin Çok uluslu İzlemi (MONICA) projesinin sonuçları, Avrupa'da 1980'lerden 1990'lara kadar KKH insidansında heterojen bir eğilim ortaya koymuştur.¹⁶ Bu görüntü değişmiş olabilir; son çalışmaların bulguları mortalite ve morbiditenin özellikle genç erişkinlerde gerçekten düzelmekte olduğunu düşündürmektedir.^{17,18} Ayrıca yaşlanan bir toplum ve akut koroner olaylardan ölüm oranlarının azalmasıyla, KKH ile yaşayan insanların toplam sayısının arttığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastaların büyük çoğunluğu ileri yaşta hastalığa yakalanmakta, böylece morbidite toplumun çok yaşlıları arasında sınırlanıp sağlıklı yaşam süresi uzamaktadır. DSÖ'nün Küresel Sağlık Gözlemevi veritabanı (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) dünyada KVH'ya bağlı ölüm oranları hakkında güncel verileri sağlamaktadır.

2.2 Kardiyovasküler hastalıklardan korunma: Ömür boyu süren bir yaklaşım

KVH'dan korunma ideal olarak gebelikte başlar ve yaşamın sonuna kadar sürer. Günlük uygulamada, koruma çalışmaları tipik olarak kanıtlanmış KVH'sı olan orta yaşlı veya yaşlı erkek ve kadınları (yani ikincil koruma) veya ilk kez kardiyovasküler olay geliştirme riski yüksek olan kişileri [örneğin sigara, yüksek kan basıncı (KB), diyabet veya dislipidemi gibi çoklu risk faktörlerini bir arada bulandıran erkek ve kadınlar (yani birincil korunma)] hedef alır. Gençlerde ve çok yaşlılarda ya da sadece orta veya hafif risk olanlarda KVH'dan korunma hala sınırlıdır, ancak önemli yararları olabilir. Korunma tipik olarak birincil ve ikincil korunma

olarak ikiye ayrılmıştır. Ancak KVH'nın altında yatan aterosklerotik sürecin yavaş gelişmesi nedeniyle ikisi arasındaki ayrım keyfidir. Yıllar önce Geoffrey Rose tarafından tanımlandığından beri, KVH'dan korunma yönündeki iki yaklaşım toplum stratejisi ve yüksek risk stratejisi olarak ayrılmaktadır.¹⁹

Toplum stratejisi, geniş halk kitlelerini hedef alan yaşam tarzı ve çevresel değişikliklerle, toplum düzeyinde, KVH insidansını azaltmayı amaçlamaktadır. Bu strateji, öncelikle geçici politikalar ve topluluklara yönelik girişimler oluşturularak gerçekleştirilir. Sigara yasağı ve gıdalardaki tuz miktarının azaltılması önlemlerden bazılarıdır. Topluma büyük yararlar sağlayabilecek olması avantajıdır, ancak bireysel etkisi az olabilir. Bu tip bir yaklaşımın toplumdaki kardiyovasküler olayların toplam sayısına etkisi büyük olabilir, çünkü tüm bireyleri hedeflemektedir ve olayların çoğu riski sadece orta düzeyde olan kişilerde meydana gelmektedir.

Yüksek risk yaklaşımında, koruyucu önlemler kanıtlanmış KVH'sı olan veya KVH'sı olmayan ama toplam kardiyovasküler risk düzeyi en yüksek risk grubuna giren bireylerde risk faktörleri düzeyini azaltmayı hedef alır. Bu stratejide hedeflenen bireylerin koruyucu girişimlerden yararlanması daha yüksek olasılıklı olmakla birlikte, toplum düzeyindeki etkisi sınırlıdır, çünkü böyle yüksek risk düzeyindeki kişilerin sayısı azdır. Uzun süre toplum stratejisinin yüksek risk yaklaşımından daha fiyat etkin bir yöntem olduğu kabul edilmiştir. Ancak oldukça etkili lipit düşürücü ilaçların ortaya çıkması, sigara bıraktırma programlarının geliştirilmesi ve antihipertansif ilaçların fiyatlarının ucuzlaması sonucunda, yüksek risk yaklaşımının etkinliği artmıştır.²⁰ En büyük koruyucu etkinin bu yöntemlerin birleştirilmesi ile elde edileceği konusunda görüş birliği oluşmuştur.

Önemli olarak, kardiyovasküler riskin (çok) küçük yaşta gelişmeye başladığı yönündeki kanıtlar son yıllarda çoğalmıştır. Risk faktörlerine doğum öncesi dönemde maruz kalma bile yaşam boyu KVH riskini etkileyebilir.²¹ Bu durumun örnekleri İkinci Dünya Savaşında Hollanda'da kıtlık sırasında hamile olan kadınların çocuklarında izlenmiştir.²² Çocuklar KVH geliştirme yönünden çok düşük mutlak risk grubunda olmalarına rağmen, akranları ile karşılaştırıldığında nispeten yüksek risk altında olanların daha sonraki yaşamlarında da kardiyovasküler olay geliştirme riski yüksek kalmıştır, çünkü risk faktörlerinin 'izleri' devam etmektedir (yani, yaşamın erken dönemlerinde bir risk faktörü dağılımının yüksek tarafında bulunanlar, bu dağılımın üst kısmında kalma eğilimini devam ettirmektedir).²³ Bu nedenle, örneğin sağlık eğitimi ile ilgili okul programları veya sigara bıraktırma etkinlikleri gibi önlemlerin KVH insidansına etkisi konusunda randomize çalışmalarla güçlü seviyede kanıtların sağlanması etik ve diğer nedenlerle engellense de, gençlerde sağlıklı bir yaşam tarzı çok önemlidir. Aynı şekilde, yaşlılarda kardiyovasküler korunmaya kısıtlı önem verilmesinin haksızlığı da kanıtlanmıştır. Çalışmalar koruyucu önlemlerin (örneğin KB düşürülmesi ve sigaranın bırakılması) ileri yaşlara kadar yararlı olduğunu göstermektedir.^{24,25} Bu gerçekler KVH'dan korunmanın yaşam boyu süren bir çalışma olması gerektiğinin örnekleridir. Ancak bu yaklaşımın örneğin, ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların insidansının azalması ya da yaşam kalitesinde iyileşme gibi yararlı etkileri, her zaman, özel önlemlerin olası zararları (ilaç yan etkileri ve sağlıklı kişilerin hasta olarak etiketlenmesinin doğuracağı psikolojik etkiler) ve ilgili maliyetler göz önünde bulundurularak tartılmalıdır.

2.3 Kardiyovasküler hastalıklardan korunma işe yarar

KVH epidemisinin dinamiklerini yorumlarken, olgu ölüm oranlarının düşmesi ile klinik olayların önlenmesinin yarattığı değişikliklerin etkisini ayırt etmek önemlidir. Bazı yazarlar, tromboliz, aspirin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, perkütan koroner girişim (PKG) ve koroner arter baypas (KABG) cerrahisi gibi, kanıta dayalı tıbbi tedavilerin daha fazla kullanılmasının etkili olduğuna inanırken,^{26,27} diğerleri sigara, hipertansiyon ve dislipidemi gibi temel risk faktörlerinin yönetiminin iyileşmesini daha fazla önemserler.²⁸

1980 ve 1990'larda yürütülen MONICA projesi, koroner olay oranlarının zamansal eğilimlerindeki değişkenliğin sadece bir kısmının risk faktörlerindeki eğilimler tarafından öngörülebileceğini göstermiştir.¹⁶ Risk faktörü puanlarındaki değişiklikler ve olay oranlarındaki değişimin arasındaki ilişki önemlidir ve risk faktörlerindeki değişiklikler erkeklerde olay oranları değişkenliğinin neredeyse yarısını, ancak kadınlarda daha az bir kısmını açıklamaktadır.

Ayrıca, tedavi değişiklikleri ve olgu ölümleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Böylece hem birincil korunma hem de kardiyovasküler olayların tedavisinin mortaliteyi etkilediği sonucuna varılmıştır. Birçok MONICA merkezinde, 10 yıl gibi kısa sürede, KVH olaylarında azalma veya artma şeklinde oldukça büyük değişiklikler olmuştur. Tek mantıklı açıklama, hem özellikle yaşam tarzı ile ilgili çevresel değişikliklerin, hem de gelişen tedavi yöntemlerinin önemli olduğudur.

Kardiyovasküler mortalite ve insidans oranlarındaki değişiklikleri anlamak için başka bir yaklaşım, IMPACT mortalite modeli gibi modellerin uygulanmasıdır.²⁹ IMPACT, farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği ile ilgili RKÇ'lerin sonuçlarından elde edilen koroner risk faktörleri ve tedavi değişiklikleri hakkındaki bilgilere dayanarak, yaş ve cinsiyete göre KKH mortalitesi üzerinde beklenen etkileri tahmin eder. Bu model, farklı ülkelerde uygulanmıştır: Şekil 1'de özetlendiği gibi, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar oldukça tutarlı ve aynı konudaki diğer çalışmalarda gözlenenlere benzerdir. Temel risk faktörlerindeki -özellikle sigara, KB ve kolesterol- olumlu azalma KKH ölümlerindeki azalmanın yarısından fazlasından sorumludur, ancak obezite ve tip 2 diyabet prevalansındaki artış bu olumlu etkileri azaltmaktadır; KKH ölüm oranlarındaki düşüşün ~%40'ı akut miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği ve diğer kalp hastalıklarının daha iyi tedavi edilmesine atfedilmektedir. Klinik araştırmalar ve doğal deneylerin sonuçları da, KKH mortalitesinde azalmanın bireysel veya toplum düzeyindeki diyet veya sigara değişiklikleri sonrasında hızla gerçekleşebileceğini göstermektedir.³⁰

Sağlıklı yaşam tarzları, klasik risk faktörlerinin uygun yönetimi ve kalbi koruyucu ilaçların doğru kullanımına dayalı korumanın gücü aşıkardır. Yakın zamanda Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE)³² KVH'dan korunma lehine insani ve ekonomik kanıtları, 'karşı konulmaz derecede olumlu' olarak tanımlamıştır ve başka ülkelerin kurullarının çoğu da aynı görüştedir.³³ NICE'in raporuna göre toplum yaklaşımının uygulanması sayısız yarar ve ekonomik tasarruf getirebilir:

- Sağlıkta eşitsizliklerin azaltılması
- KVH olay sayısının azalması ile edilecek tasarruf

- Kanser, akciğer hastalıkları ve tip 2 diyabet gibi diğer hastalıkların önlenmesi
- İlaçlar, birinci basamak ve poliklinik muayeneleri gibi KVH ile ilişkili maliyetlerden tasarruf
- Çalışma çağındaki kişilerde hastalık nedeniyle üretim kaybının azaltılması, azalmış ödemeler, hastalık nedeni ile erken emekli olan insanların emeklilik maliyetlerinin azalması sonucu daha geniş ekonomik tasarruflar
- İnsan ömrünün süre ve kalitesinin düzelmesi

2.4 İyileştirilecek alanlar

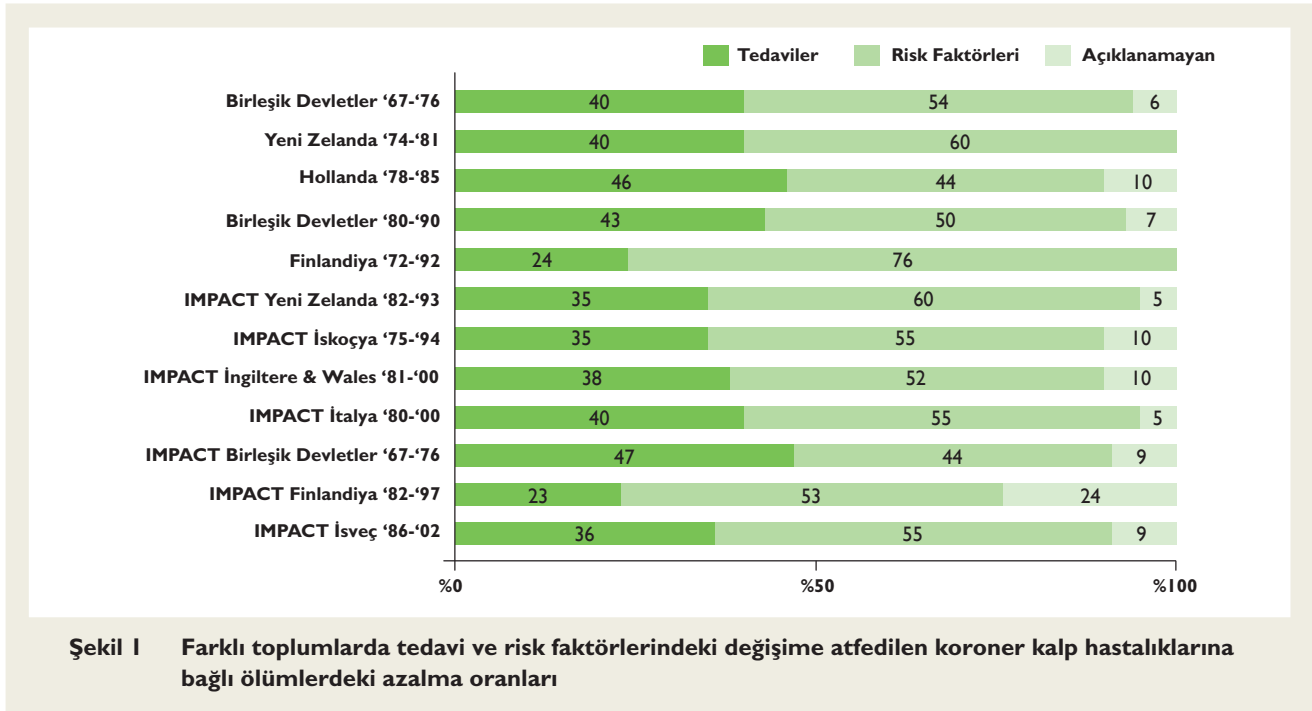
ESC'nin KVH'nın önlenmesi konusundaki kapsamlı programı çerçevesinde, kılavuzlara klinik uygulamada ne kadar uyulduğunu belgelemek amacıyla anket araştırmaları yapılmaktadır. Bu araştırmalara EUROASPIRE adı verilmiştir: EUROASPIRE III'ün³³ hastanede kolunda (2006-2007) 22 Avrupa ülkesinde bilinen KKH'sı olan 8966 hastadan elde edilen sonuçlar hastaların büyük bir çoğunluğunun hala üçüncü BGG tarafından 2003 yılında belirlenen yaşam tarzı, risk faktörü düzeyleri ve tedavi hedeflerine ulaşamadıklarını göstermiştir. Farklı öneriler ve risk faktörü yönetimi için hedefe ulaşmış hastaların oranları Tablo 4'te verilmiştir. İdeal koşullarda, hastaların %100'ünün hedefte olması gerekir ama uygulamada yarısından azı hedeflere ulaşabilmektedir.

Ayrıca, EUROASPIRE I (1996) ve EUROASPIRE III arasındaki değişiklikler, sigara içenlerin oranının fark etmediğini ve kan basıncı kontrolünün, antihipertansif ilaç kullanımının artmasına rağmen, düzelmeyeceğini ortaya koymaktadır; buna karşılık (santral) obezitesi olan kişilerin sayısı artmaya devam etmiştir. Diğer taraftan, lipit kontrolü önemli ölçüde artmıştır.⁵ EUROASPIRE III'de, asemptomatik yüksek riskli bireyler birincil korunma koluna dâhil edilmiştir; önerilen yaşam tarzlarına uyum, kan basıncı, lipitler ve kan şekeri hedeflerine ulaşma oranları çok daha kötüdür.³⁴

Bu bulgular, hem hasta hem de ailelerini içeren kapsamlı ve çok disiplinli programları gerektirmektedir. Bu tür programların etkinliği ve güvenilirliği, önerilen yaşam tarzı değişiklikleri ve hedeflenen kardiyovasküler risk faktörleri yönetiminin, günlük klinik uygulamada gerçekleştirilebilir ve sürdürülebilir olduğunu gösteren bir ESC kanıt projesi olan, EUROACTION projesinde gösterilmiştir.³⁵

Kanıtlardaki boşluklar

- Toplum ve bireylerin davranış değişikliklerinin nedenlerini anlamada eksiklerimiz vardır.
- Davranış değişikliklerinin hangi mekanizmalarla hastalık tiplerindeki değişikliklere yansıtıldığı tam olarak anlaşılammıştır.
- Bu nedenle, en etkili korunma önlemlerinin denetlenmesi ve çalışılması zordur.
- KVH'dan korunma alanında yaşamın erken dönemlerinde, hatta fetal gelişim sırasında başlayan, daha fazla sayıda araştırmaya gerek vardır.
- Koruyucu çalışmalarla KVH'nin sadece ertelendiği mi, yoksa tamamen önlenilebilir mi olduğu belirsizdir.
- Tüm dünyada KVH morbidite ve mortalitesinin güncel ve doğru bir tanımlanmasına duyulan gereksinim devam etmektedir.



3. Bundan kimler yararlanır?

3.1 Stratejiler ve risk değerlendirmesi

Anahtar mesajlar

- Görünürde sağlıklı kişilerde, kardiyovasküler hastalık riski en sık birden çok risk faktörünün etkileşmesinin sonucudur.
- SCORE gibi bir risk tahmini sistemi mantıklı tedavi kararları almada yardımcı olabilir ve gereğinden fazla veya eksik tedavinin önlenmesine yardımcı olabilir.
- Bazı bireyler risk puanlamasına gerek kalmadan yüksek kardiyovasküler risk altındadır ve tüm risk faktörleri için acil müdahale gerektirirler.
- Genç kişilerde, düşük bir mutlak risk çok yüksek bir göreceli riski gizliyor olabilir ve göreceli risk tablosu veya 'riskli yaşı' hesabının kullanılması bu kişilere yoğun yaşam tarzı önlemlerinin gereği konusunda önerilerde bulunulması için yardımcı olabilir.
- Kadınlar erkeklerden daha düşük KVH riski altında görünüyorsa da, bu yanıltıcıdır, çünkü risk yok olmamış, sadece 10 yıl ertelenmiştir.
- Tüm risk değerlendirme sistemleri yeterince olgunlaşmamış durumdadır ve araştırma aşamasında olan ifadelere dikkat edilmesi gerekir.
- Riski etkileyen ek faktörler HeartScore gibi elektronik risk değerlendirme sistemlerine uyarlanabilir (www.heartscore.org).
- Toplam risk yaklaşımı esneklik sağlar: Bir risk faktöründe istenen mükemmel kontrol elde edilemez ise, risk diğerlerini daha da düzelterek azaltılabilir.

3.1.1 Giriş

Hastanın tedavisini yönlendirmek için önemli bir araç olarak toplam risk hesabı kullanımının teşvik edilmesi, ilk baskısından beri kılavuzların temel unsurlarından biri olmuştur.³⁸ Bunun nedeni,

klinisyenlerin (tek tek risk faktörlerini değil), insanları bir bütün olarak tedavi etmeleridir ve insanların kardiyovasküler riski genellikle çeşitli risk faktörlerinin bazen katlanarak etkileşime girmesi sonucu oluşur. Bunu söylemekle birlikte, diğer stratejilerle karşılaştırıldığında klinik sonuçları daha iyi etkileyeceği mantığından yola çıkılmış olsa da, toplam risk değerlendirmesinin yeterince test edilmediği de unutulmamalıdır.

Klinisyenler bir girişim başlatmayı gerektirecek eşik değerlerin ne olduğunu sıkça sorsalar da, bu sorunun yanıtı kolay değildir, çünkü risk aralıksız bir süreçtir ve örneğin bir ilacın otomatik olarak endike olduğu kesin bir üst değer olmadığı gibi, yaşam tarzı önerilerinin verilmesini gerektirmeyecek bir alt değer de yoktur. Bu sorun, bu kılavuzda daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır; ayrıca düşük mutlak riske ancak göreceli yüksek riske sahip gençlere nasıl tavsiyelerde bulunulacağı ve tüm yaşlı insanların önünde sonunda yüksek ölüm riskine sahip olacağı ve aşırı ilaç tedavisine maruz kalabilecekleri gerçeği de tartışılmıştır.

Bu bölümde önerilen öncelikler, hekimlere bireysel insanlar ve hastalarla ilgilenirken yardımcı olmak içindir. Bu anlamda, risk faktörü yönetiminden en fazla kazancı üst düzeyde riskli bireylerin elde etmesi beklenir. Ancak, başka yerlerde de belirtildiği gibi, bir toplulukta ölümlerin çoğunluğu risk düzeyi düşük olanlardan kaynaklanır, çünkü onların sayıları daha çoktur.¹⁹

3.1.2 Stratejiler

Bu kılavuzun içeriğinde bahsedilen kardiyovasküler risk, tanımlanmış bir zaman dilimi içinde bir kişinin bir aterosklerotik kardiyovasküler olay geliştirme olasılığı anlamına gelir.

'Toplam risk' temel faktörlerin etkisi dikkate alınarak yapılan risk tahmini anlamına gelir: yaş, cinsiyet, sigara, KB ve lipit düzeyleri. Terim yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir; ancak, 'toplam risk' kapsamlı bir kavram değildir, çünkü diğer risk faktörlerinin etkileri, kanıtlanma aşamasında bir risk faktörü olmadıkça, değer-

Tablo 4 EUROASPIRE III'de bilinen koroner kalp hastalığı olan hastalarda kılavuz önerileri ve ulaşılma oranları

Kılavuz önerileri	Hedeftekilerin oranı
Sigara içenlerin sigarayı bırakması	48
Düzenli fizik aktivite	34
BKİ <25 kg/m ²	18
Bel çevresi < 94 cm (erkekler) < 80 cm (kadınlar)	25 12
Kan basıncı <140/90 mmHg	50
Toplam kolesterol <4.5 mmol/L (175 mg/dl)	49
LDL kolesterol <2.5 mmol/L (100 mg/dl)	55
Tip 2 diyabeti olan hastalarda: Açlık glisemisi <7.0 mmol/L (125 mg/dl) HbA1c <%6.5	27 35

BKİ: Beden kitle indeksi; HbA1c: Glikozile hemoglobin; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

lendirmeye alınmamaktadır.

Tedavi kararı almadan önce toplam risk değerlendirmesi yapmanın önemi Tablo 5 ve Şekil 2'de gösterilmektedir. Şekil, başka türlü düşük riskli olan bir kadında lipit düzeylerinin riske etkisinin orta derecede olduğunu göstermektedir. Sigara içen ve hafif hipertansiyonu olan bir kişide ise kadın olmanın risk avantajı kalmamaktadır. Tablo 5'te kolesterol düzeyi 8 mmol/L (310 mg/dl) olan bir kişinin, kolesterolü 5 mmol/L (190 mg/dl) olan, ancak sigara içicisi, hipertansif, erkek olan birinden 10 kat daha düşük riske sahip olabileceği gösterilmektedir. Tek risk faktörüne ait RKÇ'ler bu durumla ilgili yeterli veri sağlamamaktadır. EUROASPIRE^{5,38,39} gibi denetleyiciler çok yüksek riskli bireylerde risk faktörleri yönetiminin yetersizliğini gösterse de, vasküler bir olay geçirmemiş düşük riskli kişiler bağlamında, çoğunlukla yüksek riskli erkeklerde yürütülen çalışmaların sonuçlarının düşük riskli bireylere uygunsuz uyarlaması sonucu ilaçların fazla kullanıma potansiyeli vardır. Genel olarak, bugüne kadar kılavuzlara bilgi sağlayan klasik ilaç çalışmalarında kadın, yaşlı ve genç bireyler yetersiz temsil edilmiştir.

Klinisyenler için, akılcı tedavi kararları almalarını sağlayacak şekilde, riski hızlı ve yeterli doğrulukta değerlendirebilmeleri esastır. Bu durumun fark edilmesi, 1994 ve 1998 kılavuzlarında kullanılan risk tablosunun geliştirilmesine yol açmıştır.^{38,40} Anderson ve arkadaşlarının⁴¹ öncülük ettiği bir yaklaşımdan yola çıkarak geliştirilen bu tablo, yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, toplam kolesterol ve sistolik kan basıncını (SKB) kullanarak 10-yıllık ilk ölümcül veya ölümcül olmayan KKH olay riskini tahmin etmekteydi. Dördüncü BGG korunma kılavuzunda³⁷ da belirtildiği gibi, bu tabloda çeşitli aksaklıklar vardı ve bu nedenle şu anda önerilen risk değerlendirme sistemi SCORE geliştirildi.

3.1.3 Risk değerlendirmesi

Toplam riski ne zaman değerlendireyim?

'Öncelikler' bölümünde belirtildiği gibi, kanıtlanmış KVH'sı olan kişiler zaten çok yüksek yeni olay geliştirme riski altında olduğu için, tüm risk faktörleri açısından acil girişim gerektirirler, buna karşılık görünüşte sağlıklı kişilerin toplam riskinin SCORE sistemi kullanılarak değerlendirilmesi gerekir.

İdeal senaryo tüm yetişkinlerin KVH riskinin değerlendirilmesi olmasına rağmen, bu birçok dernek için uygulanabilir olmayabilir. Bu karar, her ülke tarafından bireysel olarak alınmalıdır ve ülkenin kaynaklarına bağlı olacaktır. Lipit profili dahil olmak üzere, risk faktörü taramasının >40 yaşında yetişkin erkeklerde ve >50 yaş veya menopoz sonrası kadınlarda düşünülmesi önerilir.⁴²

Çoğu insan aile hekimini 2 yıllık dönemde en az bir kez ziyaret edecektir ki, bu da risk değerlendirmesi için bir fırsat yaratabilir. Genel uygulama veritabanları, risk faktörü verilerini depolamak ve yüksek riskli kişileri işaretlemek için yararlı olabilir. Bir muayene sırasında toplam risk değerlendirmesinin şu durumlarda teklif edilmesi önerilmektedir:

- Kişi bunu talep ederse,
- Sigara, kilo fazlalığı veya hiperlipidemi gibi bilinen bir veya daha fazla risk faktörü varsa,
- Erken KVH veya hiperlipidemi gibi temel risk faktörlerine dair aile öyküsü varsa,
- KVH düşündürülen belirtiler varsa.

Yoğun risk faktörü yükü taşıma olasılığı olan sosyal olarak yoksun bireyleri değerlendirmek için özel çaba sarf edilmelidir.⁴³

2003 kılavuzu,⁴⁴ risk değerlendirmesinde 12 Avrupa kohort çalışmasının verilerine dayanan SCORE tablolarını⁴⁵ kullanmıştır: bu çalışmalara ilk incelemeleri 1970 ve 1988 yılları arasında yapılmış, 2.7 milyon yıl izlemi ve 7934 kardiyovasküler ölümü olan 205 178 hasta alınmıştır.

SCORE gibi risk tabloları sağlıklı görünen kişilerde risk tah-

Risk değerlendirmesine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kaynaklar
Çoklu risk faktörleri kullanarak toplam risk hesaplaması (SCORE gibi) KVH olmayan asemptomatik yetişkinlerde önerilir.	I	C	Güçlü	36
Yüksek riskli bireyler, kanıtlanmış KVH, diabetes mellitus, orta - ileri böbrek hastalığı, tekli risk faktörlerinin çok yüksek düzeylerde olması veya yüksek bir SCORE değeri ile tespit edilebilir. Bu kişiler tüm risk faktörleri hakkında yoğun tavsiyeler alma konusunda yüksek önceliğe sahiptir.	I	C	Güçlü	36, 37

KVH: Kardiyovasküler hastalık

^aÖneri sınıfı^bKanıt düzeyi

minini kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Akut koroner sendrom (AKS) veya inme gibi klinik bir olay geçiren hastalar otomatik olarak yoğun risk faktörü değerlendirilmesi ve tedavisini hak ederler.

SCORE çeşitli önemli açılardan daha önceki risk tahmini sistemlerinden farklıdır ve bu kılavuz için bir şekilde tekrar düzenlenmiştir. Bu düzenlemelerin ayrıntıları aşağıdadır:

SCORE sistemi 10-yıllık ilk ölümcül kalp krizi, inme, aort anevrizması veya diğer aterosklerotik olay riskini değerlendirir. Aterosklerotik olarak kabul edilmesi makul olan bütün ICD (Uluslararası Hastalık Sınıflaması) kodları dâhil edilmiştir. Diğer sistemlerin çoğu sadece KKH riskini değerlendirmektedir.

Toplam (ölümcül+ölümcül olmayan) olaylar yerine KVH mortalitesinin seçimi evrensel olarak kabul görmüş olmasa da, kasıtlıdır. Ölümcül olmayan olay oranları, olayın nasıl tanımlandığına ve tespit yöntemlerine önemli ölçüde bağlıdır. SCORE kohortu toplandığından beri tanı testleri ve tedavilerde çarpıcı değişiklikler meydana gelmiştir. Önemli olarak, ölümün kullanımı kardiyovasküler mortalitedeki zamansal eğilimlere uyum sağlamak için yeniden kalibrasyona elverişlidir. Herhangi bir risk değerlendirme sistemi ölüm oranı azalmış ülkelerde oranı fazla gösterecek, artmış olanlarda düşük tahminde bulunacaktır. Kaliteli, güncel mortalite ve risk faktörü prevalansı verileri varsa, uzun süreli değişikliklere izin verecek şekilde yeniden kalibrasyon yapılabilir. Veri kalitesi ölümcül olmayan olaylar için buna izin vermez. Bu nedenlerle, KVH mortalite tabloları üretilmiş ve birçok Avrupa ülkesi için yeniden kalibre edilmiştir. Kıbrıs, Çek Cumhuriyeti, Almanya, Yunanistan, Polonya, Slovakya, İspanya ve İsveç için, kalibre edilmiş ülkeye özgü uyarlamaları mevcuttur; Bosna ve Hersek, Hırvatistan, Estonya, Fransa, Romanya, Rusya Federasyonu ve Türkiye için ülkeye özgü uyarlamalar da www.heartscore.org'da bulunabilir. Her şeye rağmen, toplam risk sorununa değinmek için risk skorlaması elzemdir.

2003 kılavuzunda,⁴⁴ 10 yıllık KVH ölüm riskinin $\geq 5\%$ olması, keyfi olarak yüksek risk şeklinde tanımlanmıştır. Ancak, bu oran 10 yıl içinde kardiyovasküler olaylardan ölmeme şansının $\%95$ olduğu anlamına gelir ki, hastalara öğüt verme aşamasında pek

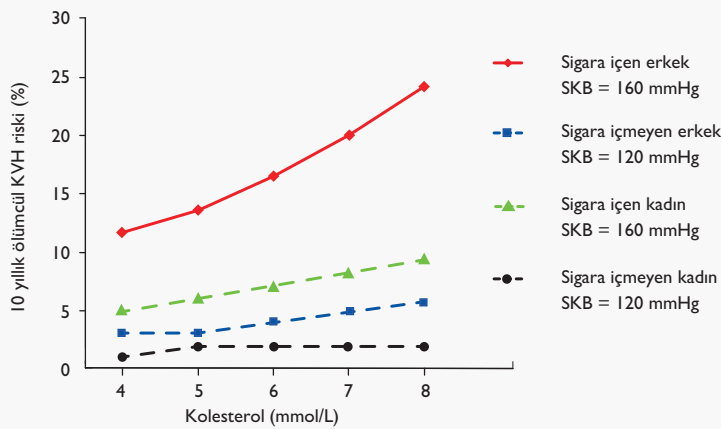
etkileyici olmaz. 2007 kılavuzunda yeni isimlendirme 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski $\geq 5\%$ olan herkesin artmış riski vardır şeklindeydi. Elbette, toplam ölümcül ve ölümcül olmayan olayların riski daha da yüksektir ve hekimler doğal olarak bunun sayısal olarak ifade edilmesini isterler. Yüksek risk SCORE tablolarına en büyük katkısı MONICA projesinin Finlandiya ayağı FINRISK sağlamıştır ve FINRISK'te MONICA projesine göre tanımlanan ölümcül olmayan olaylar hakkında veri vardır.⁴⁷ FINRISK ile toplam olay oranları hesaplandığında, yoğun risk yönetimi önerisinde bulunulan düzeyde ($\%5$) toplam olay riskinin $\sim 15\%$ olduğu görülmektedir. Bu üç katlık oran, ilk olayın ölümcül olma olasılığı daha yüksek olan yaşlı kişilerde biraz daha küçüktür. Framingham toplam KVH olay riski değerlendirmesinin bir incelemesi de benzer sonuçlar vermiştir: $\%5$ 'lik bir SCORE KVH ölüm riski, hangi tip Framingham formülünün kullanıldığına bağlı olarak, $\%10-25$ 'lik Framingham toplam KVH riskine eşittir. Yine aralığın alt ucu yaşlı insanlar için geçerlidir.

Özet olarak, ölümcül+ölümcül olmayan KVH yerine ölüm ris-

Tablo 5 Risk faktörleri kombinasyonunun 10-yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık SCORE riski üzerine etkisi

Cins	Yaş (yıl)	KOL (mmol/L)	SKB (mmHg)	Sigara	Risk (%) ^a
K	60	8	120	Hayır	2
K	60	7	140	Evet	5
E	60	6	160	Hayır	8
E	60	5	180	Evet	21

KOL: Kolesterol; SKB: Sistolik kan basıncı
^a10 yıllık SCORE risk; 5 mmol/L=190 mg/dL, 6 mmol/L=230 mg/dL, 7 mmol/L=270 mg/dL, 8 mmol/L=310 mg/dL.



KVH: Kardiyovasküler hastalık;
 HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein;
 SKB: Sistolik kan basıncı;
 TK: Toplam kolesterol.

Şekil 2 SCORE projesinden elde edilen risk değerlerine göre, 60 yaşında, risk faktörleri olan ve olmayan kadın ve erkeklerde, toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı ile 10 yıllık ölümcül KVH olayları ilişkisi

kini değerlendiren bir sistemin kullanılmaya devam edilmesinin nedenleri şunlardır:

- Ölüm sert ve tekrarlanabilir bir son noktadır; ölümcül olmayan bir olay değişkendir ve tümü zaman içinde değişebilen tanımlara, tanı kriterlerine ve tanı testlerine bağlıdır. Bu nedenle, çoğu kılavuzda yüksek riski tanımlayan '20'lik toplam KVH (veya KKH) riski' olasılıkla değişken, zaman içerisinde istikrarsız ve geçerliliğinin denetlenmesi güçtür.
- Yüksek bir KVH ölüm riski otomatik olarak yüksek bir toplam olay riskini gösterir.
- Ölümcül KVH riskini toplam riske dönüştüren çarpan da benzer şekilde istikrarsız ve çoğu zaman klinisyenlerin beklentilerinden daha düşüktür, çünkü izlem tüm mevcut sistemlerde ilk olayla birlikte sona erdirilir ve sonraki ölümcül veya ölümcül olmayan olaylar sayılmaz.
- Sonlanım noktası olarak ölümcül KVH'nın kullanımı, mortalite ve risk faktörü prevalansının zamansal eğilimlerine uygun olarak, diğer ülkelere ve kültürlere uygun yeniden kalibrasyonu sağlar; bu da Avrupa'daki farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda önemli bir karardır.

Girişte de belirtildiği gibi, belli girişimleri uygulamak için eşik değerler belirlemek güçtür, çünkü risk devamlı bir süreçtir ve örneğin bir ilacın otomatik olarak endike olduğu bir eşik değer yoktur. Özel bir problem risk faktörlerinin düzeyi yüksek olan gençlerdir: düşük bir mutlak risk yoğun yaşam tarzı önlemleri önerilmesini gerektirecek yüksek bir göreceli riski gizleyebilir. 2003 kılavuzunda⁴⁴, eğer koruyucu önlemler alınmazsa, yüksek bir mutlak riskin oluşacağını vurgulamak amacıyla, riskin 60 yaşına yansıtılması önerilmiştir. Metnin bu parçası yeniden ele alınmıştır ve özellikle genç insanlarda yaşam tarzı değişikliklerinin -yaşlanmanın getireceği riskler de dahil olmak üzere- riski önemli ölçüde azaltabileceğini göstermek için, mutlak risk tablolarına bir göreceli risk tablosu eklenmiştir. Bu kılavuzda bu soruna yeni bir yaklaşım olan kardiyovasküler risk yaşı bu bölümün ilerleyen kısımlarında irdelenmiştir.

Bir başka sorun yaşlı insanlar ile ilgilidir. Bazı yaş kategorilerinde çoğu kişide, özellikle erkeklerde, diğer kardiyovasküler risk faktörü düzeyleri nispeten düşük olsa bile, hesaplanan kardiyovasküler ölüm riski sadece yaş (ve cinsiyet) nedeniyle %5-10 düzeyini aşacaktır. Bu da, yaşlılarda ilaçların aşırı kullanımına neden olabilir. Bu sorun, bu bölümde daha sonra ele alınmıştır.

Risk değerlendirmesinde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün rolü SCORE veritabanı kullanılarak sistematik şekilde yeniden incelenmiştir.^{48,49} Bu çalışma, HDL kolesterolün, bağımsız bir değişken olarak girilirse, risk değerlendirmesine önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Örneğin, HDL kolesterol SCORE kolesterol tablolarından hesaplanan riski her düzeyde değiştirmektedir.⁵⁰ Dahası, bu etki yaşlı kadınlar da dahil olmak üzere, her iki cinsten ve tüm yaş gruplarında görülmektedir.⁵⁴ Bu durum, özellikle yoğun bir risk düzenlemesi için eşik değer olan %5 sınırının hemen altındaki risk seviyelerinde önemlidir. Bu kişilerin birçoğu HDL kolesterolleri düşük ise yoğun uyarıları hak edecektir.⁵⁰ SCORE'un elektronik, interaktif sürümü olan HeartScore (www.heartscore.org adıyla mevcuttur) halen HDL kolesterolün etkisinin toplam riske ayarlanması için düzenlenmektedir.

Yüksek plazma trigliseritlerinin bir KVH göstergesi olarak rolü

yıllardır tartışılmaktadır. Açlık trigliseritleri tek değişkenli analizlerde riskle ilişkilidir, ama etkisi diğer faktörler, özellikle HDL kolesterolün ayarlanmasıyla azalır. HDL kolesterol için ayarlama yapıldıktan sonra, trigliseritler ve KVH arasında anlamlı bir ilişki izlenmemektedir.⁵² Daha yakın zamanda, dikkatler HDL kolesterolün etkilerinden bağımsız olarak risk ile daha güçlü ilişkili olması muhtemel tokluk trigliseritleri üzerine odaklanmıştır.⁵³⁻⁵⁵

Kalp hızının genel toplumda KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{56,57} Ani kardiyak ölüm, özellikle yüksek istirahat kalp hızı ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁷ İstirahat kalp hızı ölçümü 5 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda yapılmalıdır ve kardiyovasküler riski değerlendirmede rutin fizik muayenenin bir parçası olmalıdır.

İki büyük gözlemsel çalışma, istirahat kalp hızı zaman içinde artan kişilerde kardiyak olay riskinin de arttığını göstermiştir.^{58,59} Ancak tersi, kalp hızı zaman içinde azalan kişilerde KVH riskinin azaldığı bulgusu, bu çalışmaların sadece bir tanesinde gözlenmiştir.⁵⁸ Bugüne kadar, sağlıklı bir toplumda KVH'dan korunmak için kalp hızı düşürücü hiçbir çalışma yapılmamıştır; bu nedenle, birincil koruma amacıyla kalp hızının farmakolojik olarak düşürülmesi tavsiye edilemez.

Yüksek kalp atım hızının, kanıtlanmış KVH olanlarda artmış yeni kardiyak olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{60,61} Miyokart enfarktüsü geçirmiş ve kalp yetersizliği olan hastalarda, dikkatle titre edilmiş dozlarda beta-bloker kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir.^{62,63} Daha yakın zamandaki çalışmalarda, istirahat kalp hızları ≥ 70 dak ve sol ventrikül işlevleri azalmış (koroner arter hastalığı veya kalp yetersizliği) hastalarda saf kalp hızı azaltılmasında fayda olduğu gösterilmiştir.^{64,65} Şu anda, bir hedef kalp hızı önermek için yeterli delil yoktur.

HDL kolesterol, vücut ağırlığı, aile öyküsü ve yeni risk belirteçleri gibi ek risk faktörlerinin etkisi ile, bir kağıt tablonun kısıtlı olanakları içinde uğraşmak zordur. SCORE'un elektronik sürümü olan HeartScore'un olanakları daha az kısıtlıdır. Şu an için SCORE'un elektronik formatta çoğaltılması şeklinde olsa da, HDL kolesterolde olduğu gibi, SCORE'un kontrol edilmiş ve doğrulanmış yeni analizlerini içerecek şekilde kullanılacaktır. Ancak, mevcut risk işlevlerine dahil edilen birkaç risk faktörü dışında pek çok risk faktörü [örneğin, C-reaktif protein (CRP) ve homosistein düzeyleri gibi] olmasına rağmen, bireysel hastaların mutlak kardiyovasküler risk değerlendirmesine (geleneksel risk faktörlerine ek olarak) katkılarının genellikle az olduğu da vurgulanmalıdır.⁶⁶

Kişilerin kendilerinin bildirdiği diyabetin etkisi yeniden incelenmiştir. Kohortlar arasında farklılıklar olsa da, genel olarak, diyabetin riske etkisi Framingham kohortunda tahmin edilenden daha fazla olup, kadınlarda ~5 kat, erkeklerde 3 kat göreceli risk artışına neden olmuştur.

Risk tabloları kullanmanın bazı yararları şu şekilde özetlenebilir:

SCORE risk tabloları, bir göreceli risk tablosu da dahil olmak üzere, Şekil 3-5'de gösterilmiştir. Kullanım kılavuzu ve niteleyiciler aşağıdadır.

Lütfen Şekil 5'te tablonun mutlak değil, göreceli riski gösterdiğine dikkat edin. Bu nedenle, sağ üst köşedeki kutuda yer alan bir kişi sol alttaki bir kişiden 12 kat daha yüksek bir risk taşır. Düşük mutlak riskli, ancak yüksek göreceli risk taşıyan genç bir kişiye yaşam

tarzı değişikliği gereksinimini öğütlerken bu tablo yararlı olabilir.

Kardiyovasküler risk yaşı

Çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri olan bir kişinin risk yaşı, aynı risk düzeyinde, ancak risk faktörleri ideal değerlerde olan bir kişinin yaşıdır. Böylece 40 yaşında yüksek riskli bir kişinin risk yaşı ≥ 60 yaş olabilir. Risk yaşı, koruyucu önlemler alınmazsa, düşük bir mutlak risk ancak yüksek bir göreceli kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bir gencin maruz kalacağı yaşam beklentisinde olası azalmayı gösteren sezgisel ve kolay anlaşılır bir yoldur.

Risk yaşı SCORE tablosuna bakarak (Şekil 6'da gösterildiği gibi) görsel olarak tahmin edilebilir. Bu tabloda, riskli yaşı, ideal bir risk faktörü düzeylerine sahip, yani sigara içmeyen, toplam kolesterolü 4 mmol/L (155 mg/dl) ve kan basıncı 120 mmHg olan birisi ile karşılaştırılarak hesaplanır.⁶⁷ Risk yaşı, HeartScore'un en son düzenlemesinin bir parçası olarak (www.HeartScore.org) otomatik hesaplanmaktadır.

Risk yaşının kullanılan kardiyovasküler sonlanım noktalarından bağımsız olduğu gösterilmiştir.⁶⁷ Bu şekilde, KVH mortalitesi yerine daha çekici ama daha az güvenilir son nokta olan toplam KVH olaylarına dayalı bir risk değerlendirme sistemini kullanmak ikilemi atlanmış olur. Risk yaşı, herhangi bir toplumda, bazal risk ve uzun dönemdeki mortalite değişikliklerinden bağımsız olarak kullanılabilir ve bu nedenle yeniden kalibrasyon gerektirmez.⁶⁸ Bugün için, risk yaşının iletişim amaçlı, özellikle düşük mutlak riskli ama yüksek göreceli riskli genç kişilerle görüşürken kullanılması önerilmektedir. Risk yaşını temel olarak tedavi düzenlenmesi şu anda önerilmemektedir.

Düşük riskli bir ülke nedir? (Şekil 4'teki ülkeler)

KVH mortalitesinin birçok Avrupa ülkesinde azaldığı gerçeği daha fazla ülkenin artık düşük risk kategorisine girmesi anlamına gelir. Her türlü kestirim noktası keyfi ve tartışmaya açık olsa da, bu kılavuzda kestirim noktaları 2008 yılının 45-74 yaş grubundaki KVH artı diyabet mortalitesine (erkeklerde 220/100 000, kadınlarda 160/100 000) dayanmaktadır.⁶⁹ Bu 21 ülkeyi tanımlamakta ve 22. ülkeden (Çek Cumhuriyeti) önce kayda değer bir açıklık olan bir noktaya işaret etmektedir.

Liste ESC üyesi olan Avrupa ülkelerini temel almaktadır. Ancak, bazı Avrupa ülkeleri, ya ulusal bir kardioloji derneği olmaması veya boyutlarının küçüklüğü nedeniyle ESC üyesi değildir. Ek olarak, BGG DSÖ terminolojine göre kesin 'Avrupalı' olmayan ama ESC üyesi olan Akdeniz ülkelerine de bakmanın mantıklı olduğunu düşünmüştür.

Çok yüksek riskli ülkeler

Bazı Avrupa ülkelerinde risk düzeyi, düşük riskli ülkeleri tanımlamak için kullanılan erkeklerde 220/100 000 kardiyovasküler mortalite oranının iki katından fazladır. Erkek: kadın oranı düşük riskli ülkelere göre daha küçüktür ki, bu da kadınlar için büyük bir sorun olduğunu düşündürür. Yüksek risk tabloları dahi, bu ülkelerdeki risk olduğundan düşük gösterebilir. KVH mortalite riski erkeklerde 500/100 000, kadınlarda 250/100 000 olan ülkeler çok yüksek risk altındadır ve Şekil 3'te listelenmiştir. Bu listenin dışında kalan ülkelerin tümü yüksek riskli ülkelerdir.

Risk değerlendirme tabloları nasıl kullanılır?

- Düşük risk tablosunun kullanımı Şekil 4'te listelenen ülkeler

için önerilmektedir. Bu listenin dışında kalan bütün Avrupa ve Akdeniz ülkeleri için yüksek risk tablolarının kullanılması önerilir. Birçok ülkede ölüm ve risk faktörü dağılımının zaman içindeki gidişine uyum sağlamak için yeniden ulusal kalibrasyonlar gerçekleştirildiğini unutmayınız. Bu tür tablolar olasılıkla güncel risk düzeylerini daha iyi temsil etmektedir.

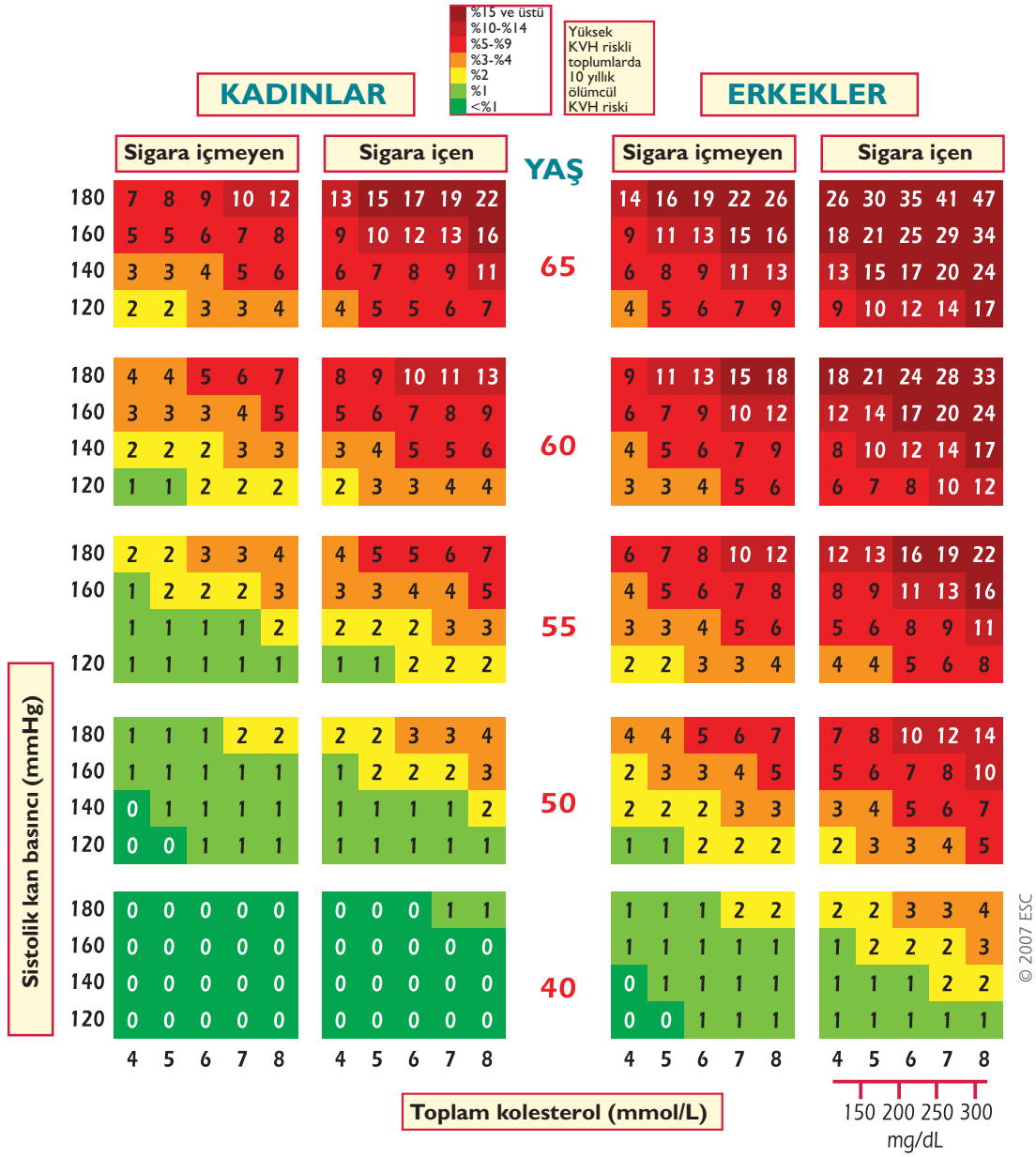
- Bir kişinin 10 yıllık KVH ölüm riskini tahmin etmek için, cinsiyet, sigara içme durumu ve yaş için doğru tabloyu bulunuz.
- Tablo içinde kişinin KB ve toplam kolesterol veya kolesterol: HDL kolesterol oranına en yakın hücreyi bulunuz. Kişi, bir sonraki yaş kategorisine yaklaştıkça risk tahmininin daha yüksek düzeylere doğru ayarlanması gerekecektir.
- Düşük riskli kişilere, düşük riskli durumlarını korumak için öğütler verilmelidir. Evrensel olarak uygulanabilen hiçbir eşik değer olmamasına rağmen, öğütlerin yoğunluğu artan risk düzeyine paralel olarak artırılmalıdır. Genel olarak, kardiyovasküler ölüm riski $\geq 5\%$ olan kişiler yoğun öğüt verilmesini hak ederler ve ilaç tedavisinden yararlanabilirler. Risk düzeyi $> 10\%$ ise, daha sıklıkla ilaç tedavisi gerekir. Eşik değerler 60 yaşından büyük kişilerde daha yumuşak bir şekilde yorumlanmalıdır, çünkü bu kişilerin kardiyovasküler risk faktörü düzeyleri 'normal' olsa bile, yaşa özgü riskleri normal olarak bu seviyeler civarındadır.
- Gençlerde, mutlak risk düzeyleri düşük olsa bile, göreceli risk tabloları riski belirleme ve öğüt vermede yardımcı olabilir.
- Tablolar risk faktörlerini azaltmanın etkisi hakkında bazı ön fikirler verebilir, çünkü risk azalana kadar belli bir zamana ihtiyaç vardır ve RKÇ'lerin sonuçları genellikle yararı daha iyi tahmin etmektedir. Sigarayı kesenler genel olarak risklerini yarı yarıya azaltırlar.

Niteleyiciler

- Tablolar risk değerlendirmesi ve yönetiminde yardımcı olabilirler, ancak özellikle bölgesel koşullar göz önünde bulundurulurken, hekimlerin bilgi ve deneyimleri ışığında yorumlanmalıdır.
- Risk KVH mortalitesi azalan ülkelerde olduğundan fazla, mor-

Risk tablosu kullanmanın yararları

- Anlaşılır, kullanımı kolay bir araçtır.
- Kardiyovasküler hastalığın çok faktörlü yapısını dikkate alır.
- Ideal bir risk faktörü düzeyi elde edilemiyorsa yönetiminde esneklik sağlar; toplam risk diğer risk faktörleri azaltılarak yine de azaltılabilir.
- Zaman içinde riskin daha objektif değerlendirmesini sağlar.
- Klinisyenler için ortak bir risk dili oluşturur.
- Riskin yaşla birlikte nasıl arttığını gösterir.
- Yeni göreceli risk tablosu düşük bir mutlak riskli olan genç bir insanın, nasıl oldukça yüksek ve azaltılabilir bir göreceli risk altında olduğunu göstermek için yardımcı olur.
- Bir bireyin 'riskli yaşının' hesaplanması da bu durumda kullanışlı olabilir.



Yüksek KVH riskli ülkelerin tümü düşük risk tablosu (Şekil 4) altında listelenenlerin dışında kalanlardır. Bazıları çok yüksek risk altındadır ve yüksek risk tablosu bunlarda riski olduğundan düşük gösterebilir. Bu ülkeler Ermenistan, Azerbaycan, Belarus, Bulgaristan, Gürcistan, Kazakistan, Kırgızistan, Letonya, Litvanya, Makedonya, Moldova, Rusya, Ukrayna ve Özbekistan' dir.

Şekil 3 SCORE tablosu: Aşağıdaki risk faktörlerine göre yüksek kardiyovasküler riskli ülkelerde 10-yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık (KVH) riski: yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve toplam kolesterol.

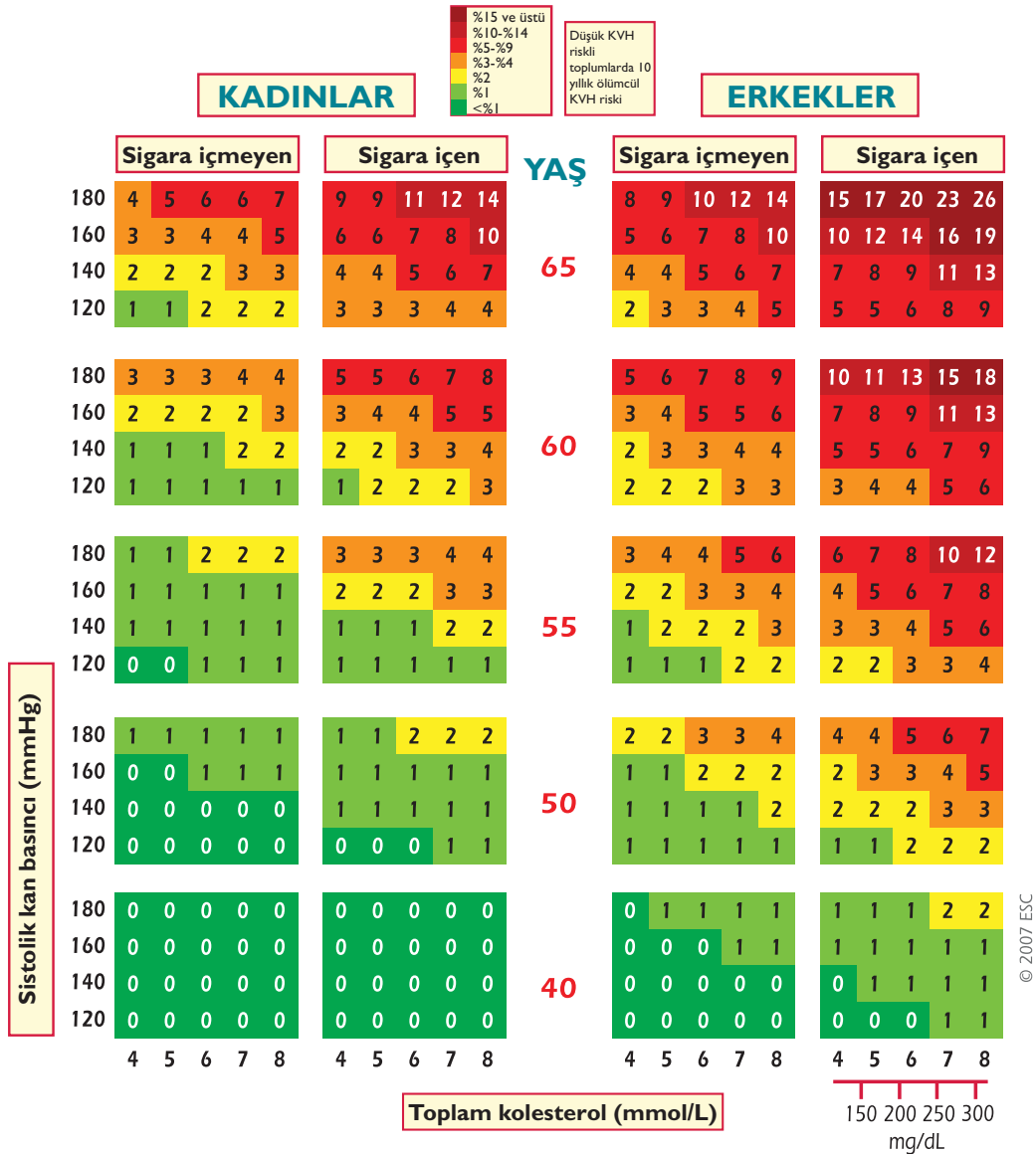
- talitesi artan ülkelerdeyse olduğundan az bulunacaktır.
- Her yaş döneminde, risk değerleri kadınlarda erkeklerden düşüktür. Tabloların incelenmesiyle kadınlarda riskin sadece erkenleşmiş olduğu, 60 yaşındaki bir kadınla 50 yaşındaki bir erkeğin risklerinin benzer olduğu görülür.

Risk bazı kişilerde tablolarla belirtildiğinden yüksek olabilir:

- Sedanter bireyler ve santral obezitesi olanlar. Bu özellikler

riskini aşağıda listelenenlerden farklı birçok cephesini belirler. Genç bireylerde kilo fazlalığının getirdiği risk artışı yaşlılardan daha fazladır.

- Sosyal açıdan yoksun bireyler ve etnik azınlıklara mensup olanlar.
- Diyabetik bireyler. SCORE tabloları yalnızca hedef organ hasarı olmayan tip I diyabetiklerde kullanılmalıdır. Risk, aşikâr diyabet ortaya çıkmadan önce, artan kan şekeri düzeyi ile yükselir.



Düşük KVH riskli ülkeler Andorra, Avusturya, Belçika, Kıbrıs, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İzlanda, İrlanda, İsrail, İtalya, Lüksemburg, Malta, Monako, Hollanda, Norveç, Portekiz, San Marino, Slovenya, İspanya, İsveç, İsviçre ve İngiltere' dir.

Şekil 4 SCORE tablosu: Aşağıdaki risk faktörlerine göre düşük kardiyovasküler riskli ülkelerde 10-yıllık ölümcül kardiyovasküler hastalık (KVH) riski: yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve toplam kolesterol. Toplam (ölümcül + ölümcül olmayan) kardiyovasküler olay riskinin verilen rakamlardan yaklaşık üç kat daha yüksek olacağını unutmayın.

- Düşük HDL kolesterolü, özellikle ailesel hiperkolesterolemi ile birlikte, yüksek trigliserit, fibrinojen, apolipoprotein B (apo B) ve lipoprotein (a) [Lp (a)] düzeyleri ve belki de artmış yüksek duyarlılık CRP'si (hsCRP) olan kişiler. Özellikle, düşük bir HDL düzeyi her iki cinsiyette, tüm yaş grupları ve risk düzeyinde riskin daha yüksek bir seviyede olduğunu gösterecektir.⁵¹
- Karotis ultrasonografide plak gibi, aterosklerozun klinik öncesi kanıtları olan asemptomatik bireyler
- Orta-ileri kronik böbrek hastalığı olanlar [glomerül filtrasyon

oranı (GFR) <60 mL/dk/1.73 m²].

- Erken KVH aile öyküsü varlığı

Öncelikler

Risk yükseldikçe koruma önlemlerinin yararı artar. Bu durum aşağıdaki önceliklere kılavuzluk eder.

I. Çok yüksek risk

Aşağıdakilerden herhangi biri olan bireyler:

- İnvaziv veya non-invaziv testlerle (örneğin koroner anjiyog-

rafi, nükleer görüntüleme, stres ekokardiyografi, ultrasonda karotis plağı) kanıtlanmış KVH, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, AKS, koroner revaskülarizasyon (PKG, KABG) ve diğer arteriyel revaskülarizasyon işlemleri, iskemik inme, periferik

atardamar hastalığı (PAH).

- Bir veya daha fazla KV risk faktörü ve/veya hedef organ hasarı (örneğin mikroalbüminüri: 30-300 mg/24 saat) olan diabetes mellitus (tip I veya tip 2).
- İleri kronik böbrek hastalığı (KBH) (GFH <30 mL/dk/1.73 m²)
- Hesaplanan SCORE puanı ≥%10.

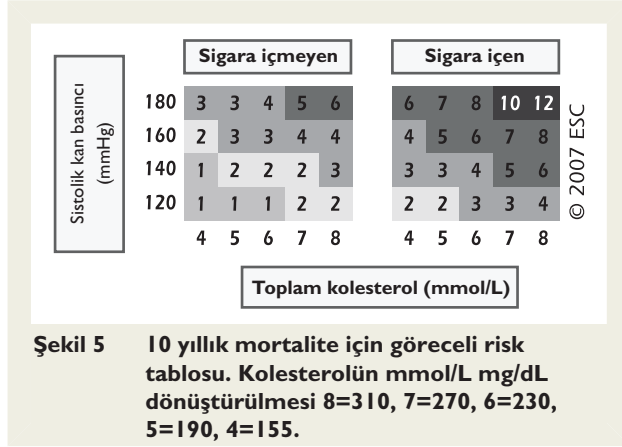
2. Yüksek risk

Aşağıdakilerden herhangi biri olan bireyler:

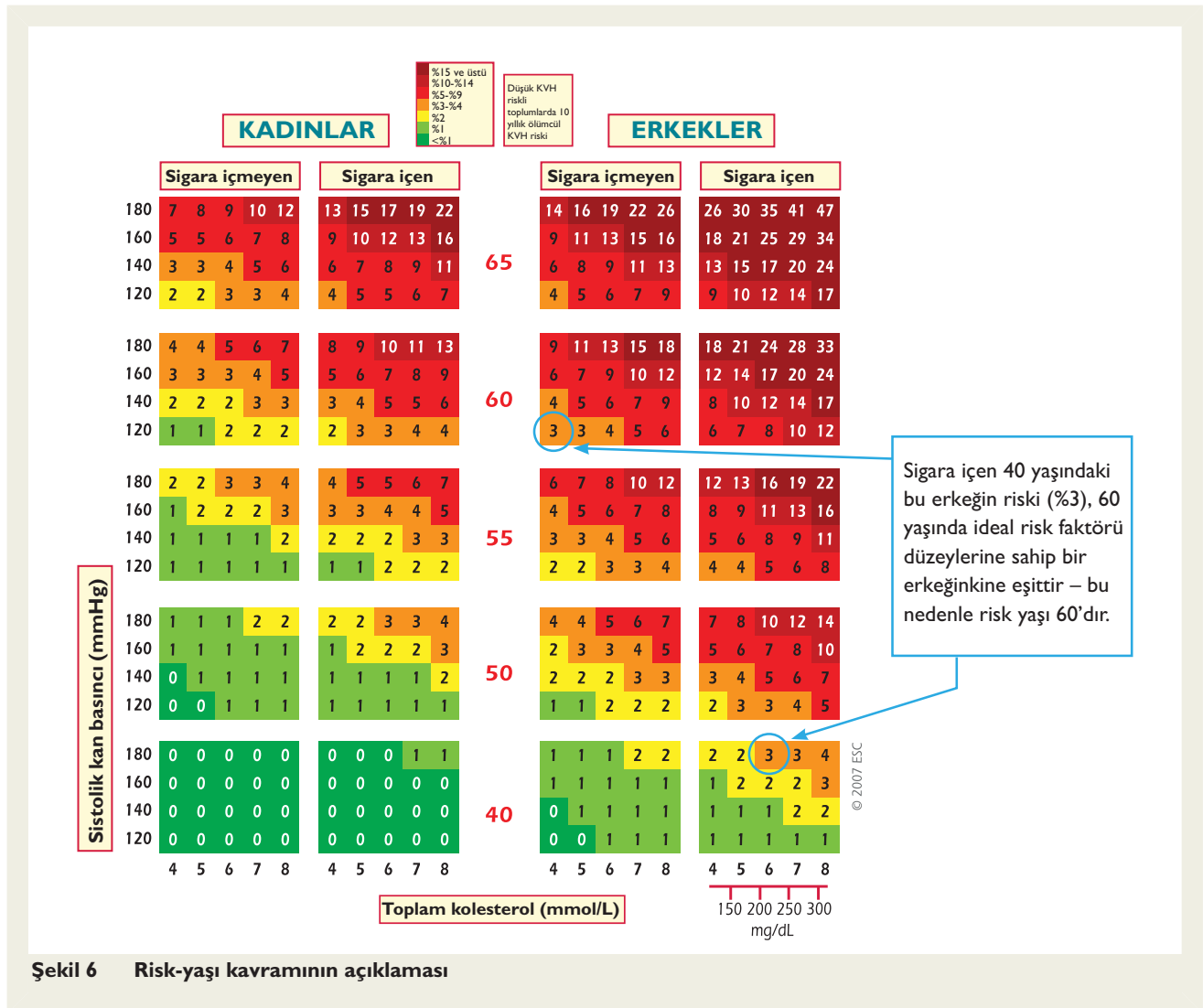
- Ailevi dislipidemi ve ciddi hipertansiyon gibi tek bir risk faktörünün belirgin derecede yükselmiş olması
- KV risk faktörleri veya hedef organ hasarı olmayan diabetes mellitus (tip I veya tip 2)
- Orta derecede kronik böbrek hastalığı (GFH 30-59 mL/dk/1.73 m²).
- 10 yıllık ölümcül KVH riski için hesaplanan SCORE puanı ≥%5 ve <%10.

3. Orta risk

Olgular eğer 10 yıllık SCORE risk puanları ≥%1 ve <%5 ise orta



Şekil 5 10 yıllık mortalite için göreceli risk tablosu. Kolesterolün mmol/L mg/dL dönüşürmesi 8=310, 7=270, 6=230, 5=190, 4=155.



Şekil 6 Risk-yaşı kavramının açıklaması

riskli kabul edilirler. Birçok orta yaşlı olgu bu kategoriye dahildir. Yukarıda belirtilen faktörlerle risk daha da değişir.

4. Düşük risk

Düşük risk grubu SCORE puanı <%I olan ve orta risk grubuna girecek niteleyicilere sahip olmayan bireyler için geçerlidir.

Bu risk kategorileri birleşik Avrupa Ateroskleroz Derneği/ESC lipit kılavuzundakilerle uyumludur.⁷⁰ Birleşik kılavuzlar bu risk kategorilerini temel alarak lipit tedavisi konusunda öneriler vermektedir.

Sonuçlar

Toplam riskin değerlendirilmesi bu kılavuzun temel kısmıdır. SCORE sistemi hem toplam KVH riskini hem de KVH ölüm riskini tahmin edebilecek şekilde güncellenmiştir. Diyabet konusundaki yeni bilgiler eklenmiştir. Düşük mutlak riski, önemli ve değiştirilebilir bir yaşa bağlı riski gizleyebilecek genç kişilere önerilerde bulunurken yardımcı olması amacıyla hem göreceli hem de mutlak risk konusunda bilgi eklenmiştir.

Bu bölümde tanımlanan öncelikler klinik kullanım içindir ve en yüksek KVH olay riskine sahip olanların aynı zamanda koruyucu önlemlerden en fazla yararlananlar olduğu gerçeğini yansıtır. Bu yaklaşım, toplumun risk faktörü düzeylerini azaltmayı ve sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmeyi amaçlayan halka yönelik eylemleri tamamlamalıdır.

Risk değerlendirmesinin kuralları ve önceliklerin tanımı karmaşık sorunları basitleştirme ve ulaşılabilir hale getirme çabasını yansıtmaktadır, ancak hem hekimlerin hastaları hakkındaki ayrıntılı bilgileri hem de yerel kılavuz ve koşulların ışığında yorumlanmalıdır.

Kanıtlardaki boşluklar

- Günümüz kanıt derecelendirme sistemleri en fazla ağırlığı RKÇ'lere vermektedir. Bu yaklaşım uygun olmakla birlikte, birçok yaşam tarzı önlemleri bu tip bir değerlendirmeye ilaç tedavileri kadar elverişli değildir. Bu nedenle ilaç tedavileri daha yüksek dereceli kanıt düzeyleri elde edebilmektedir. GRADE sistemi bu soruna parmak basmayı hedeflemişse de, daha fazla tartışma gereklidir.
- Yakın zamanda toplam risk yaklaşımı ile (i) riski değerlendiren veya (ii) risk yönetimi yapan RKÇ yoktur.
- Gençler, kadınlar, yaşlı kişiler ve etnik azınlıklar klinik çalışmalarda yetersiz temsil edilmeye devam etmektedir.
- Güncel uluslararası kılavuzların uzlaştıkları alanları ve ayrışma nedenlerini tanımlayacak sistematik bir karşılaştırma gereklidir.

3.2 Genetik

Anahtar mesajlar

- Erken başlayan KVH'nın ailevi prevalansının önemi klinik uygulamada henüz yeterince anlaşılmamıştır. Aterosklerotik hastalık veya majör risk faktörlerinin (yüksek kan basıncı, diyabet, hiperlipidemi) ailesel prevalansı, her 55 yaşından önce etkilenmiş erkek ve 65 yaşından önce etkilenmiş kadın hastanın birinci derece akrabalarında sistematik olarak aranmalıdır.⁷³ Bu öneri yeterince uygulanmamaktadır. SCORE'da, aile öyküsünün değerlendirilmesi olasılıkla çok kaba ve kesinlikle yetersizdir. Aile öyküsü genetik ve paylaşılan çevrenin değişken bir birleşimidir. Birçok kardiyovasküler risk faktöründe güçlü ka-

litimin kanıtları mevcuttur.

Çok sayıda genetik polimorfizm (>%I sıklığında görülen sekans varyantları) toplum düzeyinde risk üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili görünmektedir. En yaygın KVH'ların poligenik ve polifaktöryel belirleyicileri olması nedeniyle, tek bir polimorfizminin etkisi oldukça mütevazı kalmaktadır. Genetik testler, bireysel KVH risk faktörleri, KKH veya inme riski ile ilişkili varyantları belirleyebilir. Yakın zamanda, doğrudan tüketiciye hizmet veren testler de dahil olmak üzere, bir bireyin genetik riskini tahmin etmeye yönelik ticari testler piyasaya çıkmıştır. Ticari testlerin klinik yararları henüz kanıtlanmamıştır.⁷⁴

Ailesel hiperkolesterolemi örneğinde olduğu gibi, bazı durumlarda risk altındaki hastaları belirlemek ve etkilenen yakınlarını zamanında tedavi edebilmek amacıyla, genetik danışmanlık süreci en yararlı şekilde kullanılabilir ve kaskat tarama ile genişletilebilir.^{72,75}

3.3 Yaş ve cinsiyet

Anahtar mesajlar

- KVH kadınlarda en büyük ölüm nedenidir.
- Kadınlarda KVH riski, erkeklerde olduğu gibi, sigara içmeyecek, aktif yaşayarak, kilolu olmaktan kaçınarak ve bir kan basıncı ve kan kolesterol kontrolü yaptırarak (ve yüksekse müdahale ederek) azaltılabilir.

Artan yaş ve erkek cinsiyet KVH riskini artırır ve risk değerlendirmesinde sınıflandırmada kullanılan 'sabit' özelliklerdendir.⁴⁵ Kombine düşük doz antihipertansif, statin ve aspirin hapı ile farmakolojik girişim gereksinimini belirlemede tek risk faktörü olarak yaşın 55+ olmasının ölçüt alınması savunulmaktadır. Ancak, sık görülen risk faktörlerine maruz kalma da, yaşla birlikte artar ve Finlilerde KKH riskinde yaş grupları arasındaki farkların üçte biri ile yarısı (25-49 yaşa karşı 50-59 ve 60-64 yaş) sigara, HDL:toplam kolesterol oranı, SKB, beden kitle indeksi (BKI) ve diyabet ile açıklanmıştır.⁷⁶ Fiziksel hareketsizlik ve düşük sosyoekonomik düzey gibi diğer risk faktörlerinin de riskteki yaş farkına katkıda bulunmaları olasıdır.

Yaş bilinen ve bilinmeyen KKH risk faktörlerine maruz kalma süresinin iyi bir göstergesidir. Nispeten genç kişilerde risk faktörlerinin tamamı mevcut olsa bile, izleyen 10 yıl içinde mutlak bir KVH olayı riski düşüktür. Örneğin, sigara içen, SKB 180 mmHg ve kan kolesterolü 8 mmol/L olan 45 yaşında bir adamın 10 yıllık ölümcül KVH riski (SCORE tabloları) sadece %4'tür ki, bu oranda ilaç tedavisine gerek olmadığı düşünülebilir. Ancak, göreceli risk tablosu (Şekil 5) bu kişinin riskinin hiçbir risk faktörü olmayan bir adama göre çoktan 12 kat daha yüksek olduğunu gösterir. Beş yıl sonra, 50 yaşına ulaştığında, riski 10 yılda %14'lük tehlike bölgesine yükselecek ve tedavi gerektirecektir. Benzer değerlendirmeler genç yaşlarda düşük mutlak riske ve yüksek düzeyde özgül risk faktörlerine sahip kadınlar için de geçerlidir. Bu koşullar altında, klinik yargı gereklidir -risk puanları rehberlik eder ama tedavi kararlarını zorla kabul ettirmez. Koroner kalsiyum skorunu elde etmek için bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapmak gibi ek ölçümlere yatırım yapmak yardımcı olabilir,⁷⁹ ancak risk faktörü puanlamasının maliyet ve aldığı zamanı önemli ölçüde artırır ve yararı da henüz kanıtlanmamıştır.⁸⁰

KVH tüm Avrupa ülkelerinde kadınlarda ölümlerin en önemli nedenidir; 75 yaş altında kadınların %42'si KVH'dan ölmektedir.

Bu oran erkeklerde %38'dir.¹⁴ Kadınlarda-inmeden değil ama-KKH'dan ölüm oranının düşük olması endojen östrojenin koruyucu etkisi olarak yorumlanabilir. Ancak, zaman içinde ve ülkeler arasında gelişmelerin araştırması bu ilişkinin değişken olduğunu göstermektedir ki, bu açıklamanın inandırıcılığını ortadan kaldırır.⁸¹ Diyetteki yağ alımının cinsiyetler arasında farklı olması (erkeklerde sigara kullanım oranının yüksekliğinden de daha fazla) bu durumdan sorumlu olabilir.⁸¹ KVH mortalitesi menopoz sonrası kadınlarda hızlanmaz, bu da kadınlarda riskin tamamen ortadan kalkmak yerine, ertelendiğini gösterir. Amerikan Kalp Derneği (AHA), kadınlarda KVH'dan korunma kılavuzunun bir güncellemesini yayınlamış,⁸² önerilerin birkaç istisna dışında, kadın ve erkekler için aynı olması gerektiğini vurgulamıştır. Framingham risk skorunun kullanılması önermiş, ama yeni olarak artmış risk faktörlerinin yokluğu şeklinde tanımlanan -BKİ <25 kg/m², düzenli orta-ağır fizik aktivite ve sağlıklı bir diyeti içeren- 'ideal kardiyovasküler sağlık' şeklinde bir kategori eklemiştir. ABD Kadın Sağlığı Girişiminde, kadınların sadece %4'ü bu ideal gruba girmekte, ek %13'lük bir grupta risk faktörü olmamakla birlikte sağlıklı bir yaşam tarzı izlenmemektedir.⁸³ Majör KVH olaylarında hiçbir risk faktörü olmayan gruba göre ideal yaşam tarzı grubunun lehine %18 fark vardır; sırasıyla 10 yılda %2.6 ve %2.2.

En önemli yeni bilgiler

- Asemptomatik kadınlar ve yaşlı kişiler tedaviye karar verme adına risk skorlamasından yararlanırlar.

Kanıtlardaki boşluklar

- Risk faktörlerinin düzeyi yüksek olan genç insanlarda tedavi kararlarına yardımcı olmak için klinik inceleme yapmanın daha fazla araştırılması gerekmektedir.

3.4 Psikososyal risk faktörleri

Anahtar mesajlar

- Düşük sosyo-ekonomik düzey, sosyal destek eksikliği, iş stresi,

aile yaşamında depresyon, anksiyete, düşmanlık ve D tipi kişilik hem KVH gelişme riskine, hem de KVH'nın klinik seyri ve prognozunun kötüleşmesine katkıda bulunur.

- Bu faktörler, hem tedavi uyumu ve yaşam tarzını iyileştirme çabalarına, hem de hasta ve toplumlarda sağlık ve refah düzeyinin yükselmesine engel olurlar. Ek olarak, doğrudan KVH patogenezinde etkili olan farklı psikobiyojik mekanizmalar da saptanmıştır.

3.4.1 Risk faktörleri

Düşük sosyo-ekonomik düzey

Birçok prospektif çalışma, düşük eğitim düzeyi, düşük gelir, düşük statü iş sahibi olma veya yoksul bir yerleşim bölgesinde yaşama şeklinde tanımlanan düşük sosyo-ekonomik düzeyin kadın ve erkeklerde hem tüm nedenli, hem de KVH'ya bağlı mortalite riskini artırdığını göstermiştir [göreceli risk (RR) ~1.3–2.0].⁸⁷⁻⁹¹

Sosyal izolasyon ve sosyal destek eksikliği

Son sistematik derlemeler, başkalarından izole veya bağlantısı olmayan kişilerin zamanından önce KVH'dan ölme riski taşıdığını onaylamaktadır. Aynı şekilde, sosyal destek eksikliği KVH klinik belirtileri olan kişiler arasında azalmış sağkalım ve kötü prognoza yol açar (RR ~1.5-3.0).^{92,93}

İş ve aile yaşamında stres

Yakın zamandaki bir derlemeye göre, erkeklerde işe bağlı stresin (örneğin yüksek psikolojik talepler, sosyal destek eksikliği ve iş gerginliği) KVH gelişimi için bir risk faktörü olduğuna dair orta kuvvette kanıtlar mevcuttur [odds oranı (OR) 1.5].^{94,95} Kadınlar ile ilgili çalışmalar kesin bir sonuca ulaşılması için çok azdır.⁹⁴ Çatışmalar, krizler ve aile yaşamında uzun süreli stresli durumların da KKH riskini artırdığı gösterilmiştir [hazard oranı (HR) ~2.7-4.0], özellikle kadınlarda (RR ~2.9–4.0).^{96,97}

Depresyon

Çeşitli sistematik derleme ve meta-analizler, klinik depresyon ve depresif belirtilerin KKH gelişimini öngördüğünü (RR 1.6 ve 1.9),⁹⁸⁻¹⁰⁰ ve prognozu kötüleştirdiğini (OR 1.6 ve 2.4) göstermiştir.¹⁰⁰⁻¹⁰² Sosyal desteğin birey tarafından algılanması, depresyonun olumsuz etkisini ortadan kaldırabilir,¹⁰³ buna karşılık destek eksikliği olumsuz etkileri güçlendirmektedir.¹⁰⁴

Anksiyete

Büyük epidemiyolojik çalışmalar panik atakların kardiyovaskü-

Genetik tetkik için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Yaygın genetik polimorfizmler için DNA temelli testler halen tanı, risk tahmini veya hasta yönetiminde anlamlı katkı sağlamamaktadır ve önerilemez.	III	B	Güçlü	71
Genotiplemenin akrabalarda riskin daha iyi yönetimi ve erken korunma için bir alternatif olarak veya fenotiplemeye ek olarak katkısı sınırlıdır ve önerilemez.	III	B	Güçlü	72

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Yaş ve cinsiyet ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Kadınlarda ve yaşlı insanlarda özel tedavi gereksinimini belirlemek için diğer gruplarla aynı şekilde KVH risk değerlendirilmesine dahil edilmelidir.	I	B	Güçlü	76,77

KVH: Kardiyovasküler hastalık

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

ler olay riskini artırdığını göstermektedir (HR sırasıyla 1.7 ve 4.2).^{105,106} Yaygın (jeneralize), fobik anksiyete ve panik ataklar mevcut KVH'nın seyrini daha da kötüleştirir (OR sırasıyla 1.01 ve 2.0).¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Bu bulguların aksine, büyük bir prospektif kohort çalışmasının son post-hoc analizlerinden birinde, anksiyetesi olan KVH hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük olduğu bulunmuştur (HR 0.7). Daha yüksek bir mortalitenin sadece düşük sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan post-miyokart enfarktüsü hastalarında görülmesi (HR 1.3), farklı KVH hasta alt gruplarında anksiyetenin tam tersi etkileri olabileceğini düşündürmektedir.¹¹⁰ Ancak, son iki meta-analiz anksiyetenin yeni KKH (HR 1.3)¹¹¹ ve miyokart enfarktüsü sonrası istenmeyen olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu doğrulamıştır (sırasıyla OR 1.5 ve 1.7).¹¹²

Düşmanlık ve öfke

Düşmanlık, yoğun güvensizlik deneyimi, öfke, kızgınlık ve saldırgan, uyumsuz sosyal ilişkilere girme eğilimi ile karakterize bir kişilik özelliğidir. Yeni bir meta-analiz, öfke ve düşmanlığın hem sağlıklı hem de KVH'sı olan kişilerde artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (HR 1.2).¹¹³ Kızgınlıkların ifade edilememesi de önemli olabilir, çünkü öfkelerini bastıran KVH hastalarında istenmeyen kardiyak olay riski artmıştır (OR 2.9).¹¹⁴

D tipi kişilik

Sıklıkla ataklar şeklinde ortaya çıkan izole depresif ve anksiyöz belirtilerin aksine, D tipi ('distressed', sıkıntılı) kişilik yapısı daha geniş yelpazeli olumsuz duygular yaşamaya (negatif duygulanım) ve başkaları ile ilişkilerde kendini ifade etmeyi engellemeye (sosyal inhibisyon) yönelik kalıcı bir eğilimi içerir. D tipi kişiliğin KVH hastalarında, depresif belirtiler, stres ve öfkeye göre ayarlama yapıldıktan sonra dahi, kötü prognozu öngördüğü gösterilmiştir (OR 3.7).¹¹⁵

3.4.2 Psikososyal risk faktörleri ve biyo-davranışsal mekanizmaların kümelenmesi

Çoğu durumda, psikososyal risk faktörleri aynı kişi ve gruplarda kümelenir. Örneğin, sosyo-ekonomik düzeyi düşük ve/veya kronik stresi olan kadın ve erkeklerin, depresif, düşmanca ve sosyal olarak izole olmaları daha olasıdır.^{116,117}

Psikososyal faktörlerle artmış KVH riski arasındaki bağlantının mekanizmaları, sağlıklı yaşam tarzı (daha sık sigara içmek, sağlıklı yiyecek seçimi ve daha az fizik egzersiz), artan sağlık hizmeti kullanımı ve davranış değişikliği önerilerine veya kalp ilaçlarına daha az uyumu içermektedir.^{88,90,116-119} Sağlık hizmetlerine ulaşmada maddi engellerin de miyokart enfarktüsü sonrası olumsuz gidişi öngördüğü gösterilmiştir.⁹¹

Ayrıca, depresyon ve/veya kronik stresi olan kişiler ve hastalar otonom işlevlerde (kalp hızı değişkenliği de dahil olmak üzere), hipotalamo-pitüiter aksta ve diğer endokrin belirteçlerde değişiklikler gösterirler. Bu değişiklikler hemostatik ve enflamatuvar süreçleri, endotel işlevlerini ve miyokart perfüzyonunu etkiler.^{117,118,120} Depresyonu olan hastalarda artmış risk kısmen trisiklik antidepressanların yan etkilerine bağlı olabilir.^{121,122}

3.4.3 Psikososyal risk faktörlerinin değerlendirilmesi

KVH risk faktörleri olan hastalarda ve kişilerde psikososyal faktörlerin değerlendirilmesi, hastanın bireysel risk profiline göre düzenlenecek önleme çalışmalarını sınıflandırmada bir araç ola-

rak önemlidir. Depresyon, anksiyete, düşmanlık, sosyo-ekonomik düzey, sosyal destek, psikososyal stres ve D tipi kişilik için standartlaştırılmış ölçümler birçok dilde ve ülkede mevcuttur.^{115,123} Alternatif olarak, psikososyal faktörlerin bir ön değerlendirmesi, Tablo 6'da ayrıntıları belirtildiği üzere, hekimlerin klinik görüme-

Psikososyal faktörlere ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Psikososyal risk faktörleri klinik görüşme veya standart anketlerle değerlendirilmelidir. KKH prognozunu ve yaşam kalitesini artırmak için, kişiye özel tasarlanmış klinik yaklaşım düşünülmelidir.	IIa	B	Güçlü	84-86

KKH: Koroner kalp hastalığı

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

leri sırasında da yapılabilir.

Zorunlu eğitimin ötesinde eğitim alınmamış olması ve/veya bir ya da daha fazla öğeye 'evet' yanıtı verilmesi, SCORE araçları ile değerlendirilen veya öncelikli risk grubundan daha yüksek bir riski gösterir. Psikososyal faktörlerin yaşam kalitesi ve tıbbi gidiş için önemi hasta ile tartışılmalı ve gerekiyorsa daha özelleştirilmiş bir klinik yaklaşım düşünülmelidir (Bölüm 4.5). Depresyonun rutin taranması, güncel kardiyovasküler bakım modellerinde değişiklikler olmaması durumunda kardiyak prognozu iyileştirmez.¹²⁴

En önemli yeni bilgiler

- Son meta-analizler, anksiyete belirtileri ve D tipi kişilik yapısının KVH riskini artırdığını ve kötü klinik gidişe katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Psikososyal risk faktörlerinin rutin taramasının daha az kardiyak olay gelişimine katkıda bulunacağı yönünde sınırlı kanıt mevcuttur, çünkü henüz bu yönde bir tarama sağlık hizmeti modellerinde iyileşmeye dönüşmemiştir.

3.5 Diğer risk biyobelirteçleri

Anahtar mesajlar

- Yeni biyobelirteçlerin SCORE algoritması ile KVH risk değerlendirmesine eklenmesi sadece sınırlı ek değere sahiptir.
- Yüksek duyarlılık CRP ve homosistein orta dereceli KVH riskine sahip kişilerde kullanılabilir.
- Olası yeni risk belirteçlerinin sayısı her yıl sürekli artıyorsa da, olası adayların klinik kanıt derecelendirme sürecinden geçmesinden sonra, bu sayı mevcut sayıya yakın bir seviyeye düşmektedir. Yayınlanan veriler arasından gelecek vadede biyobelirteçler, eğer 10 yıllık kardiyovasküler morbidite veya mortaliteyi tahmin etme veya düzenleme yeterlilikleri klasik risk faktörlerine alter-

natif olarak veya onlara ek olarak değerlendirilmişse seçilmiştir. Bu kılavuzda sadece standardize edilmiş ve onaylanmış yöntemlerle değerlendirilmiş (ve klinik uygulamaya geçmeye değer risk faktörü olarak tanımlanmış) sistemik dolaşımdaki biyobelirteçler, genel toplumda bireysel risk değerlendirilmesinin maliyet-etkinliği bağlamında, ele alınmıştır.

Özel bölümlerde yer alan (bkz. Bölüm 4), glikoz metabolizması, lipit metabolizması ile ilgili veya organa özgü yeni biyobelirteçler çıkarıldıktan sonra, KVH risk değerlendirmesi ile ilgili iki grup sistemik biyobelirteç belirlenmiştir:

- Enflamatuar: hsCRP, fibrinojen.
- Trombotik: Homosistein, lipoproteinle-ilişkili fosfolipaz (LpPLA2).

3.5.1 Enflamatuar: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, fibrinojen

Yüksek duyarlıklı CRP, klasik temel risk faktörlerine eşdeğer büyüklükte etkiyle, kararsız aterosklerotik plak oluşumunun altında yatan birden fazla metabolik ve düşük dereceli enflamatuar faktörü birleştiren bir risk faktörü olarak büyük prospektif çalışmalarda tutarlılık göstermiştir. Bu belirteç temel KVH risk faktörlerinin klinik değerlendirmesinde orta seviyede risk grubuna giren bireylerde kullanılmıştır.^{125,126} Ancak, risk değerlendirmesine bu yeni biyobelirteci katmada bazı zayıf noktalar vardır:

- Etkenlerin çokluğu: diğer klasik majör risk faktörlerine bağımlılık.
- Kesinlik eksikliği: hsCRP düzeyi ve KVH riski için dar tanısal pencere.
- Özgüllük eksikliği: diğer kardiyovasküler olmayan nedenlerle benzer düzeyde morbidite ve mortalite riski (örneğin diğer düşük dereceli enflamatuar hastalıklar).
- HsCRP düzeyindeki değişikliklerle KVH riski arasında doz-etki ya da nedensellik ilişkisinin eksikliği.
- Dolaşımdaki CRP'yi hedefleyen ve KVH insidansında azalma gösteren özgün tedavi stratejileri veya ajanların eksikliği.
- Testin klasik biyolojik risk faktörleri (örneğin kan şekeri ve lipit) ile karşılaştırıldığında yüksek maliyeti.
- Benzer ifadeler fibrinojen için de geçerlidir.¹²⁷

3.5.2 Trombotik

Homosistein

Homosisteinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Risk üzerindeki etkisinin büyüklüğü mütevası düzeydedir ve beslenme, metabolik (örneğin böbrek hastalığı) ve yaşam tarzı etkenleri nedeniyle tutarlılığı genellikle eksiktir.¹²⁸ Ek olarak, plazma homosisteinini azaltmak için B vitaminleri kullanan girişimsel çalışmalar, KVH riskini azaltmada yetersiz olduğunu kanıtlamıştır.¹²⁸ Testin maliyeti de göz önünde bulundurulduğunda, homosistein KVH riskini değerlendirmede 'ikinci basamak' bir belirteç olarak kalmıştır.

Lipoproteinle-ilişkili fosfolipaz 2

LpPLA2 yakın zamanda plak rüptürü ve aterotrombotik olaylar için bağımsız bir risk faktörü olarak yüksek tutarlılık ve hassas bir gösterge olarak ortaya çıkmıştır. Risk üzerindeki etkisinin büyüklüğü genel toplum düzeyinde fazla değildir; çalışma sınırlılıkları veya taraflılık mevcuttur. Test maliyeti de göz önünde bulundurulduğunda, LpPLA2 KVH riskini değerlendirmede 'ikinci basamak'

bir belirteç olarak kalmıştır.¹²⁹

En önemli yeni bilgiler

- Genel olarak, gelişmekte olan onaylanmış biyobelirteçler, özellikle orta, alışılmadık veya tanımlanmamış düzeyde risk taşıyan hastalar gibi özgün altgruplarda (örneğin, çoklu temel klasik risk faktörlerini taşımayan ancak aterosklerozla ilişkili nadir bir metabolik, enflamatuar, endokrin veya sosyal bir durumu olan veya ateroskleroz ilerlemesi belirtileri gösteren asemptomatik hastalarda), özel uygulama bağlamında, KVH riskinin belirlenmesine değer katabilir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Hem gelecekte ortaya çıkacak hem de bugün için oturmuş yeni biyobelirteçler için, özellikle erken birincil korumada, bu biyobelirteçlerin kullanımından en çok yararlanacak özel alt grupların (ara, tanımlanmamış veya olağandışı KVH riski) yeniden tanımlanmasına gereksinim vardır.

3.6 Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada görüntüleme yöntemleri

Anahtar mesaj

- Görüntüleme yöntemleri orta riskli bireylerde kardiyovasküler risk değerlendirmesinde anlamlı olabilir. Koroner aterosklerozun sonuçları, noninvaziv olarak bisiklet

Tablo 6 Klinik uygulamada psikososyal risk faktörlerinin değerlendirilmesi için temel sorular

Düşük sosyoekonomik düzey	En yüksek eğitim dereceniz nedir?
	El işçisi misiniz?
İş ve aile stresi	İşyerinde talepleri nasıl karşılayacağınız kontrolünüz dışında mı?
	Ödülünüz çalışmalarınıza uygun değil mi?
	Eşiniz ile ciddi sorunlarınız var mı?
Sosyal izolasyon	Yalnız mı yaşıyorsunuz?
	Yakın bir sırdaşınız yok mu?
Depresyon	Depresif, umutsuz ve bezgin hissediyor musunuz?
	Yaşam zevkinizi ve ilginizi kaybettiniz mi?
Anksiyete	Kendinizi sık sık, kaygılı, endişeli veya sinirli hissediyor musunuz?
	Sık sık endişelerinizi bırakma ya da kontrol altına almada başarısız oluyor musunuz?
Düşmanlık	Sık sık küçük şeylere kızar mısınız?
	Sık sık diğer insanların alışkanlıklarından rahatsız olur musunuz?
D tipi kişilik yapısı	Genel olarak, kendinizi sıklıkla endişeli, sinirli veya depresif hissediyor musunuz?
	Başka insanlarla duygu ve düşüncelerinizi paylaşmaktan kaçınır mısınız?

veya koşu bandı egzersiz elektrokardiyografi (EKG) testi, stres ekokardiyografi veya radyonüklit sintigrafi gibi çeşitli teknikler kullanarak objektif şekilde değerlendirilebilir. Ne yazık ki, ani kardiyak ölüm birçok kişi için KVH'nın ilk bulgusudur. Asemptomatik ancak hastalıklı bireylerin tespiti yeterli bir önleme programı için çok önemlidir.

Her risk faktörü maruziyeti düzeyinde, ateroskleroz miktarında önemli farklılıklar vardır. Hastalığıdaki bu çeşitlilik olasılıkla genetik yatkınlık, farklı risk faktörlerinin birleşimi, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, subklinik hastalık ölçümleri kardiyovasküler risk değerlendirmesinin iyileştirilmesi için yararlı olabilir. Karotis ultrasonografisi, elektron-ışın bilgisayarlı tomografi, çok kesitli bilgisayarlı tomografi, ayak bileği-brakiyal KB oranları ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri gibi noninvaziv testler, doğrudan veya dolaylı olarak, semptomatik bireylerde aterosklerozun ölçülmesi ve izlenmesine olanak sunmaktadır, ancak maliyet-etkinliği belgelenmelidir.

3.6.1 Asemptomatik bireylerde kardiyovasküler hastalığın manyetik rezonans görüntüleme ile erken teşhisi

Manyetik rezonans görüntüleme, koroner arter darlığının incelenmesinde bir araç olarak incelenmiştir. Bu tekniğin değeri halen tartışmalıdır.^{141,142} Bugün için, duyarlılık, özgüllük ve kesinliği asemptomatik kişilerde koroner darlık taramasını gerçekleştirmek için yeterince yüksek değildir.

Genetik tetkik için öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Yüksek duyarlılık CRP, alıılmadık veya orta düzeyde KVH risk profili olan hastalarda ayrıntılı risk değerlendirmesinin parçası olarak ölçülebilir.	IIb	B	Zayıf	125
Yüksek duyarlılık CRP, asemptomatik düşük riskli bireyler ve yüksek riskli hastalarda 10-yıllık KVH riskini değerlendirmek amacıyla ölçülmemelidir.	III	B	Güçlü	126
Fibrinojen, alıılmadık veya orta düzeyde KVH risk profili olan hastalarda ayrıntılı risk değerlendirmesinin parçası olarak ölçülebilir.	IIb	B	Zayıf	127
Fibrinojen, asemptomatik düşük riskli bireyler ve yüksek riskli hastalarda 10-yıllık KVH riskini değerlendirmek amacıyla ölçülmemelidir.	III	B	Güçlü	127

CRP: C-reaktif protein; KVH: kardiyovasküler hastalık

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Trombotik biyobelirteçler ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Homosistein, alıılmadık veya orta düzeyde KVH risk profili olan hastalarda ayrıntılı risk değerlendirmesinin parçası olarak ölçülebilir.	IIb	B	Zayıf	128
Homosistein, KVH riskinden korunmayı izlemek amacıyla ölçülmemelidir.	III	B	Güçlü	128
LpPLA2, akut aterosklerotik olay tekrarlaması riski yüksek olan hastalarda ayrıntılı risk değerlendirmesinin parçası olarak ölçülebilir.	IIb	B	Zayıf	129

KVH: Kardiyovasküler hastalık; LpPLA2: Lipoprotein-ilişkili fosfolipaz

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Son zamanlarda, koroner duvar MRG subklinik aterosklerozu olan asemptomatik hastalarda pozitif remodeling'i saptayarak KVH'nın önlenmesinde yeni bir araştırma alanı açmıştır.¹⁴³ İn-vitro MRG, otopside elde edilen karotis, aort ve koroner arter örneklerinde plak bileşenlerini ayırt edebilir.¹⁴⁴ Günümüzdeki hızlı teknik gelişmeler, 'normal' ve hastalıklı damar duvarını in-vivo ayırt edebilen üç boyutlu siyah damar duvarı görüntülemesinin gelişmesini sağlamıştır.¹⁴⁵ Bugün için, MRG gelecek vadeden bir araştırma aracıdır, ancak rutin kullanımı sınırlı kalmıştır ve henüz KVH riski yüksek hastaların belirlenmesi için uygun değildir.¹⁴⁶

3.6.2 Koroner kalsiyum skoru

Koroner kalsifikasyonlar koroner arterlerde aterosklerozun göstergesidir.¹⁴⁷ Öte yandan, aterosklerotik hastalığı olan koroner arterler, mutlaka her zaman kalsifikasyonlar göstermeyebilir. Kalsifikasyonun derecesi, toplam koroner plak yükünün derecesi ile ilişkilidir.¹⁴⁷ Koroner kalsifikasyon aterosklerotik bir plakta ne kararlılık, ne de kararsızlık göstergesidir.¹⁴⁸ AKS'li hastalarda, koroner kalsifikasyon derecesi bilinen KKH olmayan kontrol grubuna göre daha belirgindir.¹⁴⁹ Dahası, AKS'li hastalarda enflamatuvar bileşenin üzerinde önemle durulması,¹⁵⁰ koroner kalsiyum yükü ölçümü ile toplam koroner plak yükünün değerlendirilmesi kavramının altını çizmektedir.¹⁵¹

Kalsifiye koroner ateroskleroz varlığı ve yaygınlığının değerlendirilmesi konusunda çoğu bilimsel veri 'Agatston skoru' kullanımı ile ilgilidir.¹⁵²

Son zamanlarda, bu skorun toplam kalsiyum hacmi (mm³), kalsiyum kütlesi (mg) veya kalsiyum yoğunluğu (mg/mm³) gibi hacimsel değişkenler ile değiştirilmesi önerilmiştir. Ancak, klinik amaçlar için, bu yeni değişkenlerin Agatston skoruna üstün olup olmadığı henüz bilinmemektedir.¹⁵³ Bu skorun değeri, persantiller içinde yaş ve cinsiyet dağılımı da dikkate alınır daha da artırılabilir.¹⁵³

Koroner kalsiyum varlığı anlamlı koroner darlık bulunması ile

asla aynı değildir, çünkü ≥ 50 darlık bulunması konusundaki özgülüğü sadece %50'dir. Koroner kalsiyum ve KKH'ya yansıtılmasıyla ilgili son yıllardaki yanlış anlamalar tanımlardaki karışıklıktan kaynaklanmaktadır: koroner kalsiyum varlığı bir 'koroner hastalığı' (koroner ateroskleroz) kanıtılsa da, ille de ≥ 50 şeklinde tanımlanan KKH'yı yansıtmamaktadır.

Buna karşılık, koroner kalsiyum taraması çok yüksek bir negatif öngördürücü değere sahiptir: Agatston skorunun 0 olmasının önemli bir koroner darlığı dışlamada yaklaşık %100 negatif öngördürücü değeri vardır.¹⁵⁴ Ancak, son çalışmalar kalsiyum skorunun negatif öngördürücü değerini sorgulamaktadır: koroner kalsiyum yokluğunda anlamlı darlık bulunması mümkündür. Bu durum kararlı göğüs ağrısından ziyade, kararsız angina veya ST yükselmez miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ortamında daha olasıdır ve genç hastalarda daha sık görülür.¹⁵⁵ Birçok prospektif çalışma koroner kalsiyum miktarının prognostik önemini göstermiştir.¹⁵⁶

Agatston skoru KKH derecesi¹⁵⁷ ve prognostik etkisi ile ilgili bağımsız bir risk göstergesidir.¹⁵⁸ Rotterdam kalsifikasyon çalışması, üst persentil aralığının -yaşlılarda bile- klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak, miyokart enfarktüsü riskinde 12 kat artışı yansıttığını göstermiştir.¹⁵⁹

Kalsiyum taramasının bugün için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, özellikle uygun grup orta riskli hastalardır.¹³⁷ Doğru seçilmiş teknikler ile radyasyona maruz kalma ~ 1 mSv'dir. Son çalışmalar, radyasyon seviyeleri azaltılan çok kesitli bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografinin de, hastaları test sonrası düşük ya da yüksek risk gruplarına ayırmada oldukça etkili olduğunu göstermiştir.¹⁶⁰

3.6.3 Karotis ultrasonografisi

Toplum temelli çalışmalar bir atardamar alandaki aterosklerozun şiddeti ile diğer damarların tutulumu arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir.¹³⁰ Bu nedenle, sağlıklı görünen kişilerde atardamar hastalığının erken tanısı periferik atardamar alanları ve karotis arterleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Karotis ultrasonu kullanarak risk değerlendirmesi intima-media kalınlığı (IMK) ölçümü, plak varlığı ve özelliklerinin değerlendirilmesi üzerinde odaklanmıştır. IMK yalnızca erken aterosklerozun değil, aynı zamanda yine genetik faktörler, hipertansiyon ve yaşa bağlı skleroz ile ilişkili olabilen düz kas hipertrofisi/hiperplazinin de bir ölçümüdür.¹³² Artan İMK'ya paralel olarak kardiyovasküler riskte de kademeli bir artış olur. Bununla birlikte, bir kestirim değeri olarak 0.9 mm'nin üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilir. Bilinen KVH olmayan ancak İMK'sı artmış kişiler, kardiyak olaylar ve inme için yüksek risk altındadır. Geleneksel risk faktörlerinin varlığı açısından istatistiksel düzeltme yapıldıktan sonra, olaylar için göreceli riski biraz daha düşse de, risk yüksek İMK değerlerinde yine de fazladır.¹³⁰

IMK izleyen dönemdeki inme sıklığını öngörmek için kullanıldığında, risk doğrusal olmasa da kademelidir ve tehlike düşük İMK değerlerinde yüksek İMK'dan daha hızlı artar.¹³⁰ Başlangıçta klinik KVH'sı olmayan hastalarda da, 4-7 yıllık izlemde kardiyak olay riski İMK ile doğrusal olmayan bir ilişki gösterir.¹³¹

Plak, damar iç cidarında, lümen en az ≥ 0.5 mm (veya çevreleyen İMK'nın > 50 'si) uzanan ya da İMK ≥ 1.5 mm ölçülen odaksal bir yapı olarak tanımlanır. Plaklar sayı, büyüklük, düzensizlik ve eko yoğunluğu (ekodansitesi; ekolüsen veya kalsifiye) ile nitelen-

Görüntüleme yöntemleri ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Karotis ultrasonografisi ile karotis intima-media kalınlığı ölçümü ve/veya aterosklerotik plakların taranması orta riskli asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi için düşünülmelidir.	IIa	B	Güçlü	130-132
Ayak bileği-kol indeksi ölçümü orta riskli asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi için düşünülmelidir.	IIa	B	Güçlü	133-135
Koroner kalsiyum için bilgisayarlı tomografi orta riskli asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi için düşünülmelidir.	IIa	B	Zayıf	136-138
Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için egzersiz elektrokardiografi, orta riskli asemptomatik yetişkinlerde (zorlu bir egzersiz programına başlayacak sedanter yetişkinler de dahil olmak üzere) özellikle egzersiz kapasitesi gibi EKG dışı belirteçlere dikkat ediliyorsa, düşünülebilir.	IIb	B	Güçlü	46,139, 140

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

dirilebilir. Plaklar hem koroner obstrüktif hastalık hem de serebrovasküler olay riski ile ilişkilidir. Kalsifiye plaklar ile karşılaştırıldığında ekolüsen plaklar serebrovasküler olaylar açısından daha yüksek risk anlamına gelirler.

Karotis ultrasonografi ile değerlendirilen plak özelliklerinin izleyen dönemdeki serebral iskemik olayların öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.¹³¹ Ekolüsen daralmış plakları olan hastalarda diğer plak tipleri olan kişilere göre çok daha yüksek serebrovasküler olay riski vardır. Karotis arterlerin ultrasonografik görüntülemesi subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde invaziv olmayan bir yöntemdir. Karotis İMK ölçüsü serebral ve koroner olayların bağımsız bir belirleyicisidir, ancak kadınlarda erkeklere göre daha iyi bir öngördürücü gibi görünmektedir. Sonuç olarak, karotis ultrasonografisi birincil korunmada tıbbi tedavi başlama gerekliliği konusunda karar vermede, geleneksel risk faktörlerinin değerlendirilmesinin ötesinde, yardımcı bilgiler ekleyebilir.

Arteriyel sertliğin hastaların gruplandırılmasında ek katkı sağladığı gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda öne sürüldüğü gibi, arteriyel sertlik artışı genellikle atardamar duvarında hasar ile ilgilidir.^{161,162}

3.6.4 Ayak bileği-kol indeksi

Ayak bileği-kol indeksi (ABI) asemptomatik aterosklerotik hastalığın saptanmasında kolay uygulanabilen ve tekrarlanabilir bir testtir. ABI değerinin <0.9 olması aorta ile uç (distal) bacak atardamarları arasında \geq 50 darlık bulunduğu anlamına gelir. Kabul edilebilir duyarlılık (%79) ve özgüllük oranı nedeniyle, ABI <0.90 olması PAH'ın güvenilir bir belirteci olarak kabul edilir.¹³³ Anlamlı PAH düşürdüren bir ABI değeri tıbbi öyküye ek değer katar, çünkü ABI<0.9 olan hastaların %50-89'u tipik klodikasyon tanımlamazlar.¹³⁴ Yaşı 55'in üzerindeki asemptomatik bireylerde, <0.9'luk bir ABI %12-27 oranında görülebilir. Yaşlı bir toplulukta dahi (71-93 yaş), düşük bir ABI değeri daha yüksek riskli bir KKH grubu anlamına gelir.

ABI aynı zamanda angina, miyokart enfarktüsü, konjestif kalp yetersizliği, KABG cerrahisi, inme veya karotis cerrahisinin de öngördürücüsüdür.¹³⁵ ABI, KVH riski ile ters orantılı ilişkili gösterir.¹⁶³

3.6.5 Oftalmoskopi

Retinal arter ateroskleroza derecesinin koroner arter ateroskleroza yaygınlığı, serum kolesterol düzeyleri, trigliseritler ve apo B ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁴ Ancak, damar hastalığı riskinin değerlendirilmesindeki yeri belirsizdir.

En önemli yeni bilgiler

- Damarların ultrasonla taranması orta riskli asemptomatik bireylerde risk değerlendirmesi için makul bir yaklaşımdır.
- Koroner arter kalsifikasyonlarının ölçümü orta riskli asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi için makul olabilir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Asemptomatik hastalarda tarama amaçlı bilgisayarlı tomografinin rolünü belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir.
- Koroner taramanın değerini kanıtlayan (kanıt düzeyi A) prospektif çalışmalar henüz mevcut değildir.
- Vasküler plak tespiti için manyetik rezonans görüntüleme asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi için önemli olabilir, ancak çalışmalar halen ikna edici değildir.

3.7 Kardiyovasküler hastalık riskini artıran diğer hastalıklar

Ateroskleroz immün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşerek, arteriyel ağaçta lezyonları başlattığı, yaydığı ve aktiflediği enflamatuvar bir hastalıktır.¹⁷⁰ Enfeksiyon veya non-enfeksiyöz enflamatuvar süreçlerin klinik tabloyu belirlediği birçok hastalık, artmış bir kardiyovasküler olay oranı ile ilişkilidir. Bu hastalıklarda en uygun koruma kavramı oluşturulmuş değildir ve prognozu değerlendiren randomize çalışmalar da mevcut değildir. Randomize çalışmalar olmasa da, tüm risk faktörlerinin yönetimi de önerilebilir görünmektedir.

3.7.1 Grip

Grip salgınları kardiyovasküler olayların hızını artırmaktadır. Toplum çapında koruma önlemi olarak influenza aşısı klinik olaylarda oldukça maliyet-etkin bir azalma sağlar.¹⁷¹ Yıllık grip aşısı bilinen KVH'sı olan hastalar için önerilmektedir.¹⁷²

3.7.2 Kronik böbrek hastalığı

Hipertansiyon, dislipidemi ve diabetes mellitus, KBH olan hastalar arasında yaygındır. Endotel işlev bozukluğu, ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi için majör risk faktörleridir ve böbrek yetersizliğinin ilerlemesine katkıda bulunurlar -yine de bu hastalar böbrek işlevleri normal olan hastalara göre daha az yoğun tedavi alma eğilimindedir.¹⁶⁵ KBH'da enflamatuvar mediyatörler ve kalsifikasyonun tetikleyicileri artar, kalsifikasyonun inhibitörleri ise azalır ve bu da vasküler kalsifikasyon ve vasküler hasara neden olur.¹³⁶ Mikroalbuminüri kardiyovasküler riski iki-dört kat artırır. GFH'da azalma KVH ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin bir göstergesidir. Büyük bir kohort çalışmasında, anemi, azalmış GFH ve mikroalbuminüri KVH ile bağımsız ilişkili bulunmuş ve tümünün bir arada bulunması halinde, KVH'nın sıklığı sağkalmın azaldığı gözlenmiştir.¹⁷³

GFH azalması ve kardiyovasküler risk arasında nicel bir ilişki vardır: Orta derecede azalmış böbrek işlevi olan hastalar (evre 3, GFH 30-59 ml/dak/1.73 m²) KBH olmayan kişilerle karşılaştırıldığında 2-4 kat artmış riskle karşı karşıyadır. Riski evre 4'de (GFH 15-29 ml/dak/1.73 m²) 4-10 kat ve evre 5 böbrek yetersizliğinde (son dönem) (GFH <15 ml/dak/1.73 m² veya diyaliz) 10-50 kat artar.¹³⁶

Lipit düşürücü tedavi, ileri KBH'lı ancak bilinen miyokart enfarktüsü ya da koroner revaskülarizasyon öyküsü olmayan hastaların önemli bir kısmında yararlı görünmektedir: günde 20 mg simvastatin +10 mg ezetimib ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolde 0.85 mmol/L (33 mg/dL)'lik bir azalma majör olayların (ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, koroner ölüm, hemorajik olmayan inme veya herhangi bir arteriyel revaskülarizasyon işlemi) insidansını azaltmıştır.¹⁷⁴

3.7.3 Tıkaçıcı uyku apnesi

Tıkaçıcı uyku apnesi (TUA), uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayan kısmı veya tam çökmesi şeklinde nitelendirilir. Yetişkin kadınların tahmini %9, yetişkin erkeklerin %24'ünün etkiler.¹⁷⁵ Tekrarlayan sempatik aktivite patlamaları, kan basıncı dalgalanmaları, ağrı ve hipoksemi dönemlerinin getirdiği oksidatif stresin, artmış enflamasyon mediyatörleri düzeyleri ile ilişkili olarak, endotel işlev bozukluğu ve aterosklerozu tetiklediği düşünülmektedir.¹⁷⁶ TUA'nın kardiyovasküler morbidite ve mortalitede %70 göreceli risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁷⁷ Risk 40 ve 70 yaş arasındaki erkeklerde apne-hipopne indeksi bağlantılıdır.¹⁶⁷ Kronik koroner arter hastalığı¹⁷⁸ ve hipertansiyonu olan hastalarda TUA araştırılması ve tedavisi kardiyak olaylar ve kardiyak ölümden azalma sağlayabilir.¹⁶⁸

3.7.4 Erektile disfonksiyon

Cinsel aktivite için yeterli ereksiyona ulaşma ve sürdürmede sürekli bir yetersizlik olarak tanımlanan erektil disfonksiyon (ED), 40 ve 70 yaş arası erkek yetişkinlerin yaklaşık %52 kadarında sorun yaratmaktadır. ED psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel veya kavernoöz bozukluk ya da bu faktörlerin birleşimi sonucu or-

taya çıkabilir.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Birden fazla kardiyovasküler risk faktörü olan kişilerde ve KVH'lı bireylerde ED prevalansı yüksektir. ED bir KVH göstergesidir ve orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde, Framingham risk skorundan fazla olmasa da, gelecekteki olayların bir öngördürücüsüdür.¹⁸²⁻¹⁸⁴ Risk faktörlerine yönelik yaşam tarzı değişikliği ve ilaç tedavisi ED'li erkeklerde cinsel işlevleri iyileştirmede etkilidir.¹⁶⁹

3.7.5 Otoimmün hastalıklar

3.7.5.1 Psöriazis

Psöriazis (sedef hastalığı) miyokart enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olarak görünmektedir. Psöriazisin patofizyolojisi antijen sunumu, T-hücre aktivasyonu ve yardımcı T hücre tip I sitokinlerinde artış, bunların sonucunda kalın pullu kırmızı plaklar ve bazı hastalarda artrit gelişmesi ile karakterizedir. Psöriazis aynı zamanda, CRP düzeyinde yükselme gibi, sistemik enflamasyon belirteçlerinde artma ile de ilişkilidir. Psöriazis ile ilişkili miyokart enfarktüsü riski şiddetli psöriazisi olan genç hastalarda daha fazladır, yaşla ilişki zayıflar ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine göre ayarlandıktan sonra bile yüksek kalır. Psöriazisi şiddetli olarak sınıflandırılan hastaların miyokart enfarktüsü riski hafif psöriazisi olan hastalardan daha fazladır, bu da psöriaziste bağışıklık aktivitesi ne kadar fazlaysa miyokart enfarktüsü ve kardiyovasküler ölüm riski o kadar fazladır hipotezi ile tutarlıdır.^{185,186}

3.7.5.2 Romatoid artrit

Romatoid artritli hastalarda miyokart enfarktüsü geçirme olasılığı genel toplumun iki katıdır. Miyokart enfarktüsü sonrası ölüm oranı da daha yüksektir ki, bu romatoid artritli hastaların azalmış yaşam beklentisini (bu durumu olmayan hastalara göre 5-10 yıl daha kısa) kısmen de olsa açıklayabilir. KVH riski hastalığın erken bir aşamasında artar ve geleneksel risk parametrelerinin ötesindeki bu risk, olasılıkla aşırı sistemik enflamasyon ve protrombotik durumla ilgilidir.

Diyet değişikimi, sigara bırakma ve günlük egzersizi artırma gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve uygun ilaç kullanımı ile geleneksel risk faktörlerinin değişikimi, psöriazis veya romatoid artritli olan kişilerde riskin azaltılmasında özellikle önemli olabilir.

Randomize olmayan gözlemsel çalışmalar, 10 ile 20 mg arasında değişen dozlarda haftalık metotreksat ile tedavi edilen hem romatoid artrit hem de psöriazis hastalarında vasküler olay ve kardiyovasküler ölüm oranlarının düştüğünü bildirmektedir.^{187,188}

3.7.5.3 Lupus eritematozus

Sistemik lupus eritematozus, klasik KKH risk faktörleri ile tam olarak açıklanamayan, endotel işlev bozukluğu ve KVH riskinde artış ile ilişkilidir.

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kronik sistemik enflamasyon, mutlak miyokart kan akımı ve koroner akım rezervi anormallikleri ile koroner mikrovasküler işlev bozukluğuyla sonuçlanır. Koroner mikrovasküler işlev bozukluğu hızlanmış koroner aterosklerozun erken bir bulgusudur ve bu hastalardaki kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına katkıda bulunabilir.¹⁸⁹

3.7.6 Periodontit

Periodontit endotel işlev bozukluğu, ateroskleroz ile miyokart enfarktüsü ve inme riskinde artışla ilişkilidir. Ancak, düşük sosyoekonomik durum ve sigara gibi eşlik eden faktörler de olasılıkla

önemli bir rol oynamaktadır. Periodontit, kardiyovasküler sağlık durumunda genel bir azalmanın risk göstergesi olarak kabul edilebilir ve altta yatan kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi ile birlikte periodontitin tedavisi de yapılmalıdır.¹⁹⁰

3.7.7 Radyasyona maruz kalma sonrası vasküler hastalık
İskemik kalp hastalığı ve inme sıklığı lenfoma ve meme kanseri, aynı zamanda, baş ve boyun kanseri tedavisi için radyasyona maruz kaldıktan yıllar sonra dahi artar.^{191,192}

Tanımlayıcı çalışmalarda, lezyonlar lipit birikimi, enflamasyon ve tromboz dahil olmak üzere, aterosklerozun tipik özelliklerini gösterir.¹⁹³ Radyasyona maruz kalma sonrası hastalar risk faktörü profillerini en iyi duruma getirmek için büyük çaba göstermelidir. Statinlerin kullanımı mantıklı olabilir.

3.7.8 Transplantasyon sonrası vasküler hastalık

Kardiyak allogreft vaskülopatisi, kalp nakli hastalarında geç morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. İmmün ve immunité dışı patojenik mekanizmalardan kaynaklanan karmaşık, çok faktörlü bir süreç olsa da, kardiyak allogreft vaskülopatisine yaklaşım altta yatan geleneksel risk faktörlerinin düzeltilmesi ve immün supresyon şeklindedir. İmmunité dışı geleneksel risk faktörleri hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperhomosisteinemidir. Statinlerin verilmesi endotel işlevlerini iyileştirir, kardiyak allogreft vaskülopatisi gelişimini yavaşlatır ve sağkalımı olumlu etkiler.¹⁹⁴

En önemli yeni bilgiler

- Periodontit tedavisi aterosklerozun en erken belirtilerinden biri olan endotel işlev bozukluğunu iyileştirir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Kalp nakli sonrası vasküler hastalığı olan hastalar dışında randomize çalışmalar eksiktir.

4. Kardiyovasküler hastalıklardan korunma nasıl uygulanır?

4.1 Davranışları değiştirme ilkeleri

Anahtar mesajlar

- Bilişsel davranışçı tedavi yöntemleri kişilerin sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemelerini desteklenmekte etkilidir.

4.1.1 Giriş: neden bireyler yaşam tarzlarını değiştirirken zorlanırlar?

'Yaşam tarzı', genellikle uzun süreli davranış kalıplarına dayanır. Bu kalıplar, çevre ve genetik faktörlerin etkileşimi ile çocukluk ve ergenlik döneminde düzenlenir ve bir yetişkin olarak bireyin sosyal çevresi tarafından sürdürülür, hatta yüreklendirilir. Sonuç olarak, bireyler hatta sosyal gruplar arasında sağlık davranışlarında belirgin farklılıklar görülür. Bu faktörler sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemeyi engelleyebilir, aynı şekilde tıbbi bakıcıların karmaşık veya kafa karıştırıcı öğütler vermesi de olumsuz sonuçlar doğurur. Bu faktörlerin farkındalığının artması, empati ve danışmanlık yapmayı (basit ve açık öğütler) kolaylaştırır; dolayısıyla davranışları değiştirmede yardımcı olur.

4.1.2 Yaşam tarzı değişikliklerini sağlamada bir gereç olarak etkili iletişim ve bilişsel-davranışçı stratejiler

Samimi ve olumlu bir etkileşim, bir bireyin hastalığı ile baş etme ve önerilen yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç kullanımına uyma yeteneğini geliştirmede güçlü bir araçtır. Bakıcılar tarafından verilen sosyal destek, bireyin sağlıklı alışkanlıklarını korumasına ve tıbbi öğütlere uymasına yardım etmede önemli olabilir. Her hastanın bireysel deneyimlerini, düşünce ve endişelerini, önceki bilgilerinden ve günlük yaşam koşullarını araştırmak özel bir önem taşımaktadır. Bireyselleştirilmiş danışmanlık, hastalarda istek uyandırmanın ve bağlılığını kazanmanın temelidir. Karar verme, bakıcı ve hasta arasında (aynı zamanda bireyin eş ve ailesi dâhil olmak üzere) mümkün olan en yüksek ölçüde ortaklaşa olmalıdır; böylece, hem bireyin hem de ailesinin yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç uyumuna aktif katılımı sağlanır. İletişimde aşağıdaki ilkelerin kullanımı KVH tedavisi ve önlenmesini kolaylaştırır (Tablo 7).

Bunlara ek olarak, sağlık görevlileri, bireyin davranışlarını değiştirme konusunda kendinde gördüğü yeteneği, değişim girişimlerinin yapıldığı çevrenin özelliklerini ve devamında yaşam tarzı değişikliğini koruma bağlamında düşünce, tutum ve inançlarını değerlendirmek için bilişsel-davranışsal stratejiler oluşturabilir. 'Motivasyonel görüşmeler'²⁰¹ gibi davranışsal girişimler istekliliği ve öz-yeterliliği artırır.¹⁹⁶ Geçmiş yıllardaki olumsuz ve başarısız davranış değişikliği girişimleri, genellikle yeni değişim çalışmaları konusunda daha düşük bir öz-yeterlilik hissine neden olur ve sıklıkla başka bir başarısızlığa yol açar. Olumsuz deneyimleri olumluya çeviren çok önemli bir adım, bireye gerçekçi hedefler belirlemede yardımcı olmaktır; hedef koyma ve beraberinde seçilen davranış değişikliğinin bireyin kendisi tarafından izlenmesi,

olumlu bir sonuç elde etmek için gerekli temel araçlardır.²⁰² Bu şekilde, seçilen davranış için öz-yeterlilik artacaktır; daha sonra yeni hedefler belirlenebilir. Küçük, ardışık adımlarla ilerlemek uzun vadeli davranış değişikliğinde önemli noktalardan biridir.²⁰² İlgili bilgileri sunma yolu, özellikle hastanın duygu ve düşüncelerine duyarlı olmalıdır. Bu özel bir klinik beceri olduğundan, sağlık çalışanları için iletişim eğitimi önemlidir.

Aşağıdaki 'On stratejik adım' davranış değişikliği konusunda danışmanlığı etkili şekilde geliştirdiği gösterilmiştir (Tablo 8).²⁰³

4.1.3 Davranışları değiştirmede çok yöntemli girişimler

Klinisyenlerin (örneğin doktorlar, hemşireler, psikologlar, beslenme, kardiyak rehabilitasyon ve spor hekimliği uzmanları) bilgi ve becerilerini, çok yöntemli davranışsal girişimlerle birleştirmeleri koruyucu çalışmaları en uygun duruma getirmeye yardımcı olabilir.^{35,202,204,205}

Çok yöntemli, davranışsal girişimler, özellikle çok yüksek risk altında olan bireyler ve klinik olarak belirgin KVH'sı olan hastalar için önerilir. Bu girişimler beslenme, egzersiz eğitimi, gevşeme egzersizleri, kilo yönetimi ve dirençli sigara içenler için sigarayı bırakma programları gibi davranış değişiklikleri yoluyla sağlıklı bir yaşam biçimini destekleme çalışmalarını kapsar.²⁰⁴ Davranışsal girişimler hastalıkla baş etmeye yardımcı olur ve reçete edilen ilaçlara ve davranış değiştirme çalışmalarına uyumu artırarak kardiyak sonuçları iyileştirir.^{195,197,198} Davranış değişikliğine engel olabilecek psikososyal risk faktörleri (stres, sosyal izolasyon ve olumsuz duygular) uyarlanmış bireysel ya da grupla psikolojik danışma oturumlarında ele alınmalıdır.^{195,204}

Daha kapsamlı / uzun süreli girişimlerin davranış değişikliği ve

Davranış değişiklikleri ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Yaşam tarzı değişikliklerini kolaylaştırmak için, kabul görmüş bilişsel davranış stratejileri (örneğin motivasyonel görüşme) önerilir.	I	A	Güçlü	195,196
Gerektiğinde ve mümkün olduğunda, özelleşmiş sağlık görevlileri (örneğin hemşireler, diyetisyenler, psikologlar, vb) tedaviye katılmalıdır.	Ila	A	Güçlü	185,197,198
Çok yüksek KVH riski olan bireylere, egzersiz eğitimi, stres yönetimi, psikososyal risk faktörleri konusunda danışmanlık, sağlıklı yaşam eğitimi ile tıbbi kaynakları birleştiren çok yöntemli girişimler önerilmektedir.	I	A	Güçlü	195,197,199,200

KVH: Kardiyovasküler hastalık

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Tablo 7 Davranış değişikliklerini kolaylaştırmada etkili iletişim ilkeleri

• Bireyle bir terapötik ilişki kurabilmek için yeterince zaman harcamayın -ek birkaç dakika bile fark yaratabilir.
• Bireyin hastalığı ve katkıda bulunan faktörler ile ilgili kişisel görüşlerine saygı duyun.
• Kaygı, korku ve sıkıntılarını, davranış değişiklikleri için istekliliğini ve başarı şansı konusunda özdeğerlendirmesini ifade etmesi için cesaretlendirin.
• Bireyle kendi dilinde konuşun ve yaşam tarzında her tür iyileşme konusunda desteleyici olun.
• Bireyin öğütleri anlayıp anlamadığını ve öğütlere uymak için herhangi bir desteğe gereksinimi olup olmadığını değerlendirmek amacıyla sorular sorun.
• Yaşamı boyunca süregelen alışkanlıklarını değiştirmesinin zor olduğunu ve hızlı bir değişimden yavaş ama kararlı bir değişimin sıklıkla daha kalıcı olduğunu kabul edin.
• Bireylerin uzun süre desteğe gereksinim duyabileceklerini ve birçok kişiyi yaşam tarzı değişikliklerine cesaretlendirmek ve sürdürmek için tekrarlayan çabalar gerektiğini kabullenin.
• Tedavi sürecine katılan her sağlık çalışanının tutarlı bilgiler verdiği konusunda emin olun.

Tablo 7 Davranış değişikliklerini kolaylaştırmada etkili iletişim ilkeleri

1. Bir tedavi ittifakı geliştirin.
2. Risk altında ya da belirgin kardiyovasküler hastalığı olan tüm bireylere danışmanlık verin.
3. Davranışlar ve sağlık arasındaki ilişkiyi anlamak için bireylere yardım edin.
4. Davranış değişikliği konusundaki engelleri değerlendirmede bireylere yardımcı olun.
5. Bireylerden davranış değişikliklerine sahip çıkacakları konusunda taahhüt alın.
6. Değiştirilecek risk faktörlerini belirleme ve seçme işine bireyleri de katın.
7. Bireyin değişim kapasitesini güçlendirmek de dahil olmak üzere, stratejileri bir arada kullanın.
8. Bir yaşam tarzı değişim planı tasarlayın.
9. Mümkünse diğer sağlık çalışanlarını da katın.
10. İzlem görüşmeleri ile ilerlemeyi izleyin.

somatik sonuçlar açısından uzun vadede daha iyi sonuçlar verdiği-ne dair kanıtlar vardır.^{195,202} Düşük sosyo-ekonomik düzeyi olanlar, ileri yaştaki bireyler, ya da kadın hastalar için, bilgilendirme ve duygusal destek konusundaki özel gereksinimlerini karşılamak üzere, bireye özgü programlar gerekebilir.

En önemli yeni bilgiler

- Kanıtlar bilişsel-davranışçı stratejilerin yaşam tarzı değişikliğini hedefleyen girişimlerin temel bileşenleri olduğunu onaylamıştır.

Kanıtlardaki boşluklar

- Belirli gruplarda (örneğin genç-yaşlı, erkek-kadın, yüksek-düşük sosyo-ekonomik durum) hangi girişimlerin daha etkili olduğunu belirleyen kanıtlar sınırlıdır.

4.2 Sigara

Anahtar mesajlar

- Sigara içme davranışının değiştirilmesi KVH sağlığını iyileştirmenin köşe taşıdır.
- Sigara yasakları da dâhil olmak üzere halk sağlığı önlemleri, kamuoyunun sigaranın halk sağlığı açısından önemli bir tehlike olduğunu algılaması açısından çok önemlidir.

4.2.1 Giriş

Sigara çok sayıda hastalığın kanıtlanmış bir nedenidir ve sigara içenlerdeki tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sorumludur, bu ölümlerin yarısı KVH nedenidir. Sigara her türlü KVH riskinde-KKH, iskemik inme, PAH ve abdominal aort anevrizması- artış ile ilişkilidir. SCORE risk tahminlerine göre, 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler risk sigara içenlerde yaklaşık iki katına çıkar. Bununla birlikte, >60 yaşındaki sigara içenlerde miyokart enfarktüsü göreceli riski iki katına çıkarken, <50 yaşında sigara içenlerde göreceli risk sigara içmeyenlerden beş kat daha fazladır.^{214,215}

Sigara içme oranı Avrupa'da düşmekteyse de, çok az eğitim almış kişiler arasında hala çok yaygındır ve son yıllarda birçok Avrupa ülkesinde sigara bırakma oranlarında eğitim ile ilgili genişleyen eşitsizlikler gözlenmiştir.^{214,216,217} EUROASPIRE III araştırmasında katılımcıların %30'u, koroner olay gelişene kadar sigara içmiş ve bu oran 1.5 yıllık bir medyan süre sonrasında yarı yarıya düşmüştür. Araştırmada sigara bırakmada kanıta dayalı tedavilerin de gereği kadar kullanılmadığı saptanmıştır.³³

Tarihsel olarak, sigara genelde erkeklere has bir durum olarak kabul edilir, ancak son yıllarda kadınlar birçok bölgede erkeklerin sigara içme oranını yakalamış, hatta geçmiştir. Sigara ile ilişkili risk erkeklere göre kadınlarda oransal olarak daha yüksektir.^{215,218} Bu durum nikotin metabolizmasındaki farklılıklarla ilgili olabilir, çünkü kadınlar, özellikle doğum kontrol hapı kullananlar,²¹⁹ nikotini erkeklerden daha hızlı metabolize ederler. Kompansatuvar içiciliğin etki de söz konusu olabilir.

4.2.2 Doz ve tip

Sigara ile ilgili risk esas olarak günlük tüketilen tütün miktarı ile ilişkilidir ve zararlı etkiler için bir alt sınır olmaksızın net bir doz-yanıt ilişkisi gösterir.²²⁰ Sigara içme süresi de bir rol oynar. En yaygın sigara tüketimi olsa da, düşük katranlı ('yumuşak' ya da 'hafif'), filtre sigara, puro ve pipo da dâhil, her tür tütün içimi zararlıdır.²²¹ Nasıl içilirse içilsin, nargile de dahil olmak üzere, sigara zararlıdır.^{221,222} Tütün dumanı, solunduğunda daha zararlıdır; ancak dumanı çekmediklerini iddia edenlerde de (örneğin pipo içicileri) KVH riski vardır.^{221,220} Ayrıca dumanlı tütün de miyokart enfarktüsü ve inme riskinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile ilişkilidir.²²³

4.2.3 Pasif içicilik

Biriken kanıtlar pasif sigara içiciliğinin, beklenenden daha yüksek bir göreceli risk oranıyla, KKH riskini artırdığını göstermektedir.^{209,224,225} Sigara içen bir eşle yaşayan sigara içmeyen birinde KVH riski yaklaşık %30 oranında daha yüksektir;²²⁴ iş yerinde si-

Sigara ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Her tür sigara içimi KVH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür ve kaçınılmalıdır.	I	B	Güçlü	207,208
Sigara dumanına maruz kalma KVH riskini artırır ve kaçınılmalıdır.	I	B	Güçlü	209,210
Gençler sigara kullanmama konusunda teşvik edilmelidir.	I	C	Güçlü	211
Tüm sigara içicilere bırakmaları öğütlenmeli ve yardım edilmelidir.	I	A	Güçlü	212,213

KVH: Kardiyovasküler hastalık

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

garaya maruz kalma da benzer bir risk artışı ile ilişkilidir.²²⁶ KKH insidansının yüksekliği ve çevresel tütün dumanına maruziyetin yaygınlığı nedeniyle, çevresel tütün dumanının azaltılması sonucunda büyük bir sağlık kazanımı beklenmektedir. Gerçekten de, son zamanlarda farklı coğrafi bölgelerde uygulanan kamu alanlarında sigara içme yasakları miyokart enfarktüsü sıklığında belirgin bir düşüş sağlamıştır.²¹⁰ Bu nedenle, çevresel tütün dumanına maruziyet hem asemptomatik hem de KKH olan bireylerde en aza indirilmelidir.

4.2.4 Tütün kullanımına bağlı risk artışının mekanizmaları

Sigaranın aterosklerotik hastalık riskini artırma şeklinin kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamışsa da, sigaranın hem ateroskleroz gelişimini, hem de üzerine trombotik olayların eklenmesini artırdığı açıktır. Mekanizmalar gözlemsel kohort çalışmaları, deneysel gözlemler, insanlarda ve hayvanlarda laboratuvar çalışmalarıyla açıklanmaya çalışılmış^{225,227-229} ve araştırmalar sigaranın endotel işlevleri,^{230,231} oksidatif süreçler,²³² trombosit işlevleri,²³³ fibrinolitik, enflamasyon,²³⁴⁻²³⁸ lipitler ve vazomotor işlevleri değiştirici etkilerine yöneltilmiştir. Solunan dumanda bulunan reaktif oksijen radikalleri -serbest radikaller- plazma LDL'sini okside eder; okside LDL atardamarların intimasından damar duvarına monosit adezyonunun uyarılmasıyla enflamatuvar süreci tetikler, bu da ateroskleroz ile sonuçlanır.^{232,239-242} Deneysel çalışmalarda, sigaranın etkilerinin birçoğu çok kısa bir süre içinde kısmen veya tamamen geri döndürülebilmektedir.^{243,244} Bu nedenle, KVH riskinin sigara bırakılmasına bifazik yanıtı sigaranın ikili etkileri ile uyumludur-hemostaz ve plak kararlılığında akut ve geri dönebilen etkiler ve plak oluşumu üzerinde daha uzun süreli etkiler. Plak oluşumunun tamamen geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir; bu nedenle, sigara içenlerin hiç sigara içmemişlerin KVH risk düzeyine ulaşması asla beklenmemelidir. Son güncel kanıtlar, sigaradan nikotine maruz kalmanın aterosklerotik sürece etkisinin küçük olduğunu düşündürmektedir.^{227,245} Nikotin replasmanı kalp hastalığı olan hastalarda klinik gidiş üzerinde olumsuz etki göstermemiştir.^{246,247}

4.2.5 Sigarayı bırakma

Sigarayı bırakmanın yararları kapsamlı derecede ortaya konmuştur.^{1,37,248} Bazı avantajları neredeyse hemen gözlenirken, diğerleri daha uzun sürede ortaya çıkabilir. Kanıtlanmış KVH'sı olmayan kişilerde yapılan çalışmalar, sigarayı bırakanlarda riskin hafif, hiç içmemişlerle aktif içiciler arasında bir yerde olduğunu bulmuştur.²⁴⁸ Miyokart enfarktüsü sonrası sigarayı bırakmak, potansiyel olarak bütün koruyucu önlemlerin en etkilisidir: miyokart enfarktüsü sonrası sigara bırakma konusunda 20 kohort çalışmasının sistematik derlemesi ve meta-analizi içmeye devam edenlere göre 0.64'lük bir mortalite yararı [%95 güven aralığı (CI) 0.58-0.71] göstermiştir.²⁴⁹ Mortalite yararı cinsiyet, izlem süresi, çalışma yeri ve süresi içinde tutarlıdır. Sigara kesildikten sonra risk hızla azalır, ilk 6 ay içinde morbiditede önemli düşmeler bildirilmiştir.²⁵⁰ Aynı şekilde, randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar sigarayı bırakmanın yararlı etkisini desteklemektedir.^{251,252} Diğer kanıtlar, 10-15 yıl içinde KVH riskinin, tam olarak aynı seviyeye ulaşmasa da, hiç sigara içmemiş kişilerin riskine yaklaştığına işaret etmektedir.²⁴⁸

Sigarayı azaltma, genel olarak sigarayı bırakmanın bir alternatifi olarak önerilemez, çünkü nikotin yoksunluğu belirtilerini önle-

mek için başvurulan kompensatuvar sigara içiciliğinde zarar azalması zannedildiğinden çok daha küçüktür. Sigarayı azaltmanın gelecekte sigarayı bırakma olasılığını artırdığı gösterilmemiştir, ama bazıları sigarayı bırakamayan veya bırakmak istemeyen içicilerde nikotin desteğiyle sigarayı azaltmayı savunmaktadır.^{11,253}

Tüm içiciler sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir (Tablo 9). Sigara bırakmanın yararları için hiçbir yaş sınırı yoktur. Sigara içmeyen yüksek riskli kişiler ve KVH hastaları pasif içiciliğin etkileri konusunda uyarılmalı ve maruziyetten kaçınmaları önerilmelidir. Sigara yasakları, tütün ürünlerinin vergilendirilmesi ve medya kampanyaları gibi halk sağlığı önlemleri sigara kullanımını önleme ve bırakmayı desteklemede etkili araçlardır.

Sigara bırakma tedavileri

Hem farmakolojik hem de psikolojik olarak güçlü bir bağımlılık alışkanlığı olduğu için sigarayı bırakmak karmaşık ve zorlu bir süreçtir. Sigarayı bırakmada başarının en önemli faktörü motivasyondur ve motivasyon profesyonel yardımla yükseltilebilir. Kişinin sigarayı tamamen bırakması gerektiğini hekimin kesin ve açık bir dille tavsiye etmesi, sigara bırakma sürecine başlamada önemlidir ve başarı olasılığını artırır (OR 1.66, %95 CI 1.42-1.94).^{225,254} Sigarayı bırakma isteği, KVH tanısı konduğu anda, özellikle KABG, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti veya damar cerrahisi gibi girişimsel bir tedavi yapıldığı sırada, oldukça güçlüdür. Kişinin bırakmaya istekli olup olmadığını değerlendirmek, kardiyovasküler ve diğer sağlık tehlikelerini kısaca tekrarlamak ve izlem vizitlerini de düzenleyerek belli bir plan üzerinde anlaşmak klinik uygulamada kısa başlangıç önerilerinin ilk kararlı adımlarıdır (Şekil 7).

Başarıyı artırmak için, hastaneye yatış sırasında başlatılan sigarayı bırakma çalışmaları taburcu olduktan sonra uzun bir süre devam etmelidir.²⁵⁵ Günlük tütün tüketimi ve bağımlılığının derecesini içeren bir sigara öyküsü (en sık Fagerström testi²⁵⁶ ile değerlendirilir) destek derecesi ve farmakolojik yardım gereğini yönlendirir. Sigara içenler, sigarayı bırakanlarda ortalama 5 kg kilo alımı beklenebileceği ve tütünü bırakmanın sağlığa yararlarının, kilo alımının getirdiği risklerden daha fazla olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

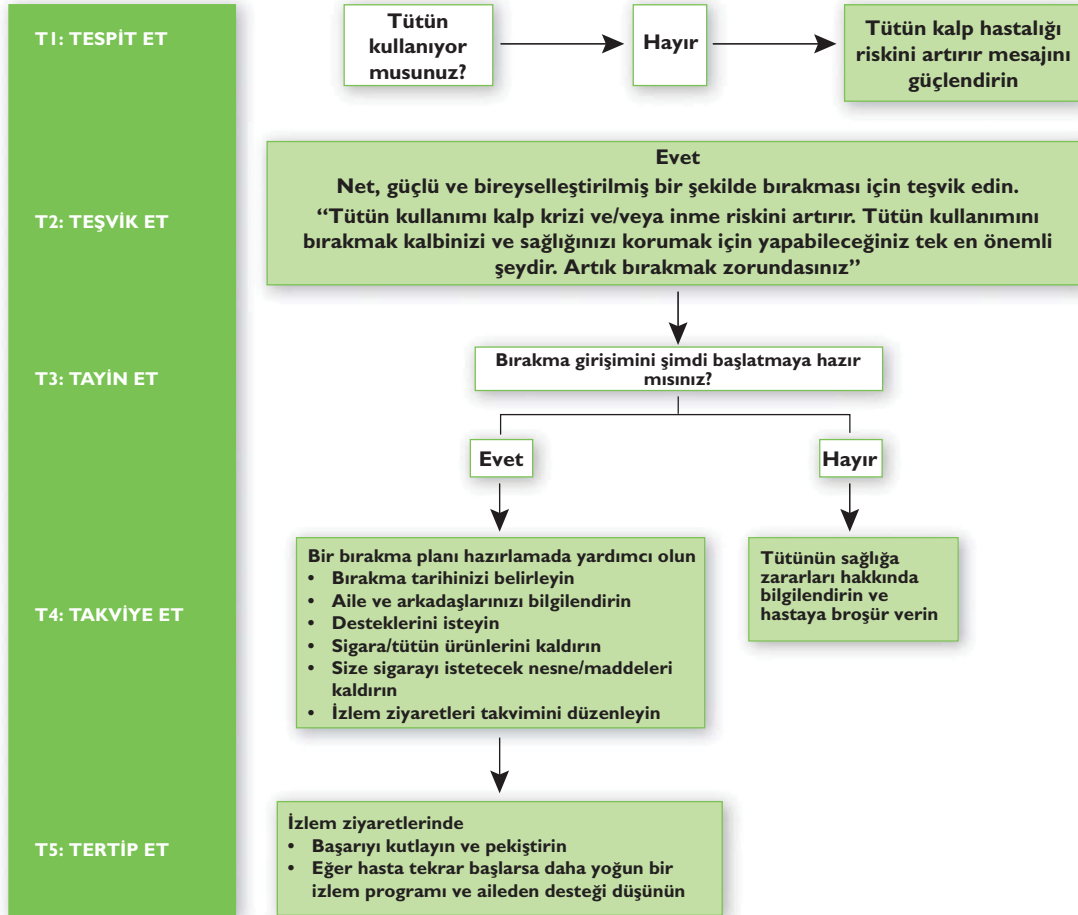
4.2.6 Farmakolojik yardımlar

Sigarayı bırakanların çoğu bunu yardımsız başarır. Ancak farmakolojik yardım, bırakma oranlarını hemen her zaman artırır. Sonuç olarak, öğüt ve cesaret vermeye ek olarak, nikotin replasman tedavisi (NRT), ve bazı olgularda, vareniklin veya bupropion bırakmaya yardımcı olmak amacıyla önerilmelidir. NRT, vareniklin veya bupropion normalde, sigara içicisinin belli bir günde sigarayı bırakmayı kabul ettiği yoksunluk-bağımlılık tedavisinin parçası olarak reçetlenmelidir.²⁵³ Sakız şeklinde NRT, transdermal nikotin bantları, nazal spreyler, inhalerler ve dil altı tabletleri, sigarayı bırakmak isteyenlerde sigarayı bıraktıkları ilk haftaların veya ayların zorluklarının üstesinden gelmelerine yardımcı olmak amacıyla, yaygın olarak kullanılmaktadır.²²⁵ NRT'nin mevcut tüm formları etkilidir: sistematik bir derlemede, yoksunluk OR'si NRT ile kontrol grubuna göre 1.58 (%95 CI 1.50-1.66) olarak bulunmuştur.²¹³ Nikotin bantları kullanımı, KKH olan hastalarda, yan etkiler olmadan, başarıyla test edilmiştir.²⁵⁷ Antidepresan bupropion NRT'ye benzer bir etkinlikle uzun süreli sigara bırakmada yardımcı olur. Bupropion kullanımına karşı kontrol gruplarının uzun süreli bırakma oranlarını karşılaştıran 36 çalışmanın meta-anali-

Tablo 9 Günlük uygulamada sigara bıraktırma stratejisi olarak 5T

T – Tespit et:	Sigara içenleri sistematik olarak her fırsatta tespit edin.
T – Teşvik et:	Sigara içen herkesi açık şekilde bırakmaya teşvik edin.
T – Tayin et:	Kişinin bağımlılık düzeyini ve sigaraya bırakmaya ne kadar hazır olduğunu tayin edin.
T – Takviye et:	Bir sigara bırakma stratejisi konusunda uzlaşın. Bir sigara bırakma tarihi belirleme, davranış değişimi danışmanlığı ve farmakolojik destek gibi yöntemlerle sigara bırakma çabalarını takviye edin.
T – Tertip et:	İzlem ziyaretlerinin tarihlerini tertipleyin.

zinde 1.69'lık bir göreceli başarı oranı (%95 CI 1.53-1.85) elde edilmiştir, buna karşılık NRT'ye bupropion eklenmesinin herhangi bir ek yararı olup olmadığı konusundaki kanıtlar yetersizdir.²⁵⁸ Kısmi nikotin reseptör agonisti vareniklinin uzun süreli başarılı sigara bırakma şansını, farmakolojik yardımsız bırakma girişimleri ile karşılaştırıldığında, KVH'lı hastalar da dâhil olmak üzere, iki-üç kat arasında artırdığı gösterilmiştir.^{259,260} Çalışmalar vareniklinin NRT ve bupropiona göre biraz daha yararlı olduğunu düşündürmektedir.^{258,261} Yan etkiler nadirdir, ama depresif ruh hali, ajitasyon ve intihar düşünceleri gibi ciddi advers olaylarla bağlantıları nedeniyle, reçete verilmeden önce bir psikiyatrik öykü ve intihar riski değerlendirmesi yapılmalıdır. Süregelen morbidite veya sıkıntılar sigara bırakma konusunda danışmanlık ve NRT dışındaki ilaçların ertelenmesi gereği konusunda fikir verebilir. Toplam 8216 hastayı kapsayan 14 RKÇ'nin bir meta-analizi, vareniklin kullanımı ile kardiyovasküler olaylarda küçük ama anlamlı bir risk ar-



^aİdeal olarak, ikinci izlem ziyaretinin aynı ay içinde, devamında 4 ay süreyle her ay ve birinci yılın sonunda birinci yılın sonunda planlanması önerilir. Mümkün değilse, hasta kan basıncı takibi için görüldüğü sırada danışmanlık verilmelidir.

DSÖ KVH risk yönetimi paketinden izin alınarak kullanılmıştır.

Şekil 7 Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) değiştirilmiş sigara bırakma algoritması.

tışı olabileceğini işaret etmiştir.²⁶² Bunun devamında, Avrupa İlaç Ajansı vareniklinle kardiyovasküler olay riskindeki hafif artışın. ilacın insanlara sigarayı bırakmaları konusunda yardımının faydalarından ağır basmadığını açıklamıştır.²⁶³ Bazı Avrupa ülkelerinde bulunabilen düşük maliyetli kısmi nikotin reseptör agonisti olan cytisine de bırakma şansını artırabilir gibi görünmektedir, ama şu anda kanıtlar kesinleşmiş değildir.²⁶⁴

Antidepresan nortriptilin ile antihipertansif ilaç olan klonidin de sigarayı bırakmada yardımcıdır,^{258,265} ama yan etkileri nedeniyle ikinci basamakta tercih edilmelidir. Uzun süreli güvenlik ve etkinlik verilerinin eksikliği nedeniyle, tüm farmakolojik sigara bırakma tedavileri kısa süreli kullanılmalıdır.

4.2.7 Diğer sigara bırakma yöntemleri

Hem bireysel, hem de grupla davranışsal girişimler tiryakilerin sigarayı bırakmalarına yardım etmede etkilidir.^{225,266-268} Eş ve aile desteği çok önemlidir. Hasta ile birlikte sigara içen diğer aile üyelerine de sigara bırakılması çok yardımcı olur. Doktorlar ve bakıcılar sigara içmeyerek örnek oluşturmalarıdır. Akupunktur, akupresür, lazer tedavisi, hipnoterapi veya elektrostimülasyonun sigarayı bırakmada etkili olduğuna dair hiçbir tutarlı kanıt yoktur.²⁶⁹

En önemli yeni bilgiler

- Pasif içiciliğin sağlığa etkileri hakkındaki yeni kanıtlar pasif içicilikle ilgili önerileri güçlendirmektedir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Daha etkili, güvenli ve maliyet-etkin sigara bırakma yardımları.

4.3 Beslenme

Anahtar mesajlar

- Sağlıklı bir diyetin özellikleri aşağıdaki gibidir.
- Enerji alımı sağlıklı bir kiloyu, yani BKİ <25 kg/m², sürdürmek (veya ulaşmak) için gerekli enerji miktarıyla sınırlı olmalıdır.
- Genel olarak, sağlıklı bir diyetin kuralları izleniyorsa hiçbir diyet takviyesi gerekli değildir.

4.3.1 Giriş

Diyet alışkanlıklarının kardiyovasküler riski, serum kolesterolü, KB, vücut ağırlığı ve diyabet gibi risk faktörleri üzerine etkilerle, ya da bu risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde etkilediği bilinmektedir. Sağlıklı bir diyet, kanser gibi diğer kronik hastalıkların riskini de azaltır. Beslenme ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki üzerindeki kanıtlar ağırlıklı olarak gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Diyetin etkisi, farklı düzeylerde araştırılabilir. En ayrıntılı yöntem belirli besinlere bakmaktır. Gıdalar veya gıda gruplarına bakmak başka bir değerlendirme yoludur ve diyet önerilerine daha kolay çevrilebilir. Son olarak, başta en çok araştırılan Akdeniz diyeti olmak üzere, beslenme tiplerine artan bir ilgi mevcuttur. Diyet tipi yaklaşımı, tek risk faktörünü değerlendirmekten toplam risk profilini değerlendirmeye geçişin eşdeğeri olarak görülebilir. EHN'nin yeni bir yayını diyet ve KVH konusuna geniş bir bakış atmaktadır.²⁷⁷

4.3.2 Besinler

KVH açısından önemli besinler yağ asitleri (özellikle lipoprotein düzeylerini etkilerler), mineraller (esas olarak KB'yi etkilerler),

vitaminler ve liftir.

4.3.2.1 Yağ asitleri

Diyet değişiklikleri ile KVH'dan korunmada, diyetteki yağ içeriği ve yağ asidi bileşimi 1950'lerden beri ilgi odağı olmuştur. Korunmada diyetin yağ asidi bileşimi toplam yağ içeriğinden daha önemlidir. Yağlı asitlerinin alt sınıfları (doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış) ve bu alt sınıfların içindeki belirli yağ asitlerinin (örn. n-3 yağ asitleri ve trans yağ asitleri) kandaki farklı lipoprotein fraksiyonları üzerindeki etkileri konusunda bilgilerimiz önemli ölçüde artmıştır.

Doymuş yağ asitleri

1965 yılında, Keys ve ark.²⁷⁸ diyetle doymuş yağın yerini doymamış yağ asitlerinin almasının nasıl serum total kolesterol düzeylerini düşürdüğünü tanımlamışlardır. Serum kolesterol düzeyleri üzerindeki etkiye bakarak, KVH gelişimi üzerinde de etki beklemek akla yatkındır. Ancak, 40 yılı aşkın araştırma süresi sonunda, doymuş yağ asidi alımının KVH gelişimi üzerine etkisi halen tartışmalıdır. Yakın zamanda kohort çalışmaların bir meta-analizi, yüksek doymuş yağ alımı ile KKH veya KKH'nın göreceli

- Doymuş yağ asitlerinin yerini çoklu doymamış yağ asitleri almalı, doymuş yağ asitleri toplam enerji alımının <10'unu oluşturmalıdır.

- Trans-doymamış yağ asitleri mümkün olduğunca azaltılmalı, tercihen işlenmiş gıdalarla hiç alınmamalı, doğal kaynaklardan alınanlar ise toplam enerjinin <1'ini oluşturmalıdır.

- Tuz günde <5 g

- Günlük lif 30-45 g alınmalı, kepekli ürünler, meyve ve sebzelerden kaynaklanmalıdır.

- Günlük 200 g meyve (2-3 porsiyon).

- Günlük 200 g sebze (2-3 porsiyon).

- Biri yağlı olmak üzere, haftada en az iki kez balık.

- Alkollü içeceklerin tüketimi erkekler için günde iki bardak (20 g/gün alkol), kadınlar için günde bir bardak (10 g/gün alkol) ile sınırlı tutulmalıdır.

Beslenme ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Sağlıklı bir diyet, KVH'dan korunmanın temel taşı olarak önerilir.	I	B	Güçlü	270,276

KVH: Kardiyovasküler hastalık

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

riskinde bir artış saptamamıştır, ancak bu sonucu etkileyebilecek çeşitli yöntemsel sorunlar mevcuttur.^{279,280} Birçok çalışma doymuş yağ asitlerinin KVH üzerine olan etkisini serum kolesterol seviyelerine göre ayarlamıştır -bir sorun aşırı ayarlamadır. Diğer bir önemli nokta, besleyici doymuş yağ asitlerinin yerine ne konuldu. Epidemiyolojik, klinik ve mekanistik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, doymuş yağ asitlerinden kaynaklanan enerji tüketiminin %1'inin doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesiyle, KKH riskinin %2-3 oranında azaldığını tutarlı olarak göstermektedir.²⁷⁰ Aynı bulgu karbonhidrat ve tekli doymamış yağ asitleri ile değiştirildiği zaman elde edilememiştir. Bu nedenle, doymuş yağ asidi alımını çoklu doymamış yağ asitleri ile değiştirerek, enerjinin en fazla %10'una düşürmek KVH'nın diyetle önlenmesinde önemlidir.

Doymamış yağ asitleri

Tekli doymamış yağ asitleri, diyetdeki doymuş yağ asitleri veya karbonhidratların yerini aldıkları zaman, HDL kolesterol düzeyleri üzerinde olumlu etki yaparlar.²⁸¹ Çoklu doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitlerinin yerine alındıklarında, LDL kolesterol düzeylerini ve daha az bir oranda HDL kolesterolü düşürürler. Çoklu doymamış yağ asitleri çoğunlukla iki alt gruba ayrılabilir: özellikle bitkisel gıdalardan kaynaklanan n-6 yağ asitleri ve balık yağı ve yağlardan kaynaklanan n-3 yağ asitleri. N-3 grubunun temsilcileri olan, eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit, önemli yağ asitleridir. Serum kolesterol seviyeleri üzerinde bir etkileri yoktur, ama KKH ölümlerini ve daha az oranda inme mortalitesini azalttıkları gösterilmiştir.^{271,282} Çeşitli çalışmalarda, düşük dozlarda eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asit, ölümcül olmayan KKH ile olmasa bile, daha düşük bir ölümcül KKH riski ile ilişkilidir. Bu farklı etki için bir varsayım, ölümcül kardiyak aritmileri önleyebilmeleridir.²⁷¹

Doymamış yağ asitlerinin bir alt sınıfı olan, 'trans yapılandırma' olarak da adlandırılan trans yağ asitlerinin, toplam kolesterolü artırıp HDL kolesterol düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bu yağ asitleri margarin ve fırın ürünlerinde bulunur. Gıda sanayi trans yağ asitlerinin bir kısmını ürünlerinden kaldırmıştır, ancak hala -daha fazla ürünün kaldırılmasıyla- ileri kazanımlar elde edilebilir. Geviş getiren hayvanların süt ve et ürünlerindeki yağdan kaynaklanan küçük miktarda bir trans yağ diyetle kalacaktır. Trans yağ asitleri enerjisinin %1'inin doymuş, tekli doymamış veya çoklu doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesi toplam kolesterol/HDL kolesterol oranını sırasıyla 0.31, 0.54 ve 0.67 azalır.²⁸³ Prospektif kohort çalışmalarının bir meta-analizi, ortalama olarak, enerjinin %2'si oranında daha yüksek bir trans yağ asidi alımının KKH riskini %23 artırdığını göstermiştir.²⁷² Toplam enerji alımının %1'den azının trans yağ asitlerinden kaynaklanması önerilmektedir, ne kadar azsa o kadar iyidir.

Diyette kolesterol

Diyetin yağ asidi bileşimi ile karşılaştırıldığında, diyet kolesterolünün serum kolesterol düzeylerine etkisi zayıftır. Doymuş yağ alımını azaltma ile ilgili kurallara uyulursa, genellikle aynı zamanda kolesterol alımı da azalır. Bu nedenle, sağlıklı beslenme konusundaki bazı kılavuzlar (bu kılavuz da dahil olmak üzere) diyetle kolesterol alımı ile ilgili özel bir bilgi vermez; diğerleri alımın <300 mg/gün ile sınırlanmasını önerir.

4.3.2.2 Mineraller

Sodyum

Sodyum alımının KB üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Bir meta-analiz, sodyum alımında 1 g/gün gibi küçük bir azalmanın bile, SKB'yi hipertansif hastalarda 3.1 mmHg, normotansif hastalarda 1.6 mmHg azalttığını hesaplamıştır.²⁸⁴ DASH çalışması sodyum azaltılması ile KB düşürülmesi arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir.²⁸⁵ Birçok batılı ülkede tuz tüketimi fazladır (-9-10 g/gün), buna karşılık önerilen maksimum tüketim 5 g/gündür. En uygun tüketim düzeyi ~3 g/gün gibi oldukça düşük miktardadır. İşlenmiş gıdalar önemli bir sodyum kaynağıdır. Yeni yapılan bir simülasyon çalışması, ABD için, tuz alımının 3 g/gün azaltılmasının KKH insidansında %5.9-9.6 (farklı varsayımlardan çıkarılmış düşük ve yüksek tahmin değerleri), inme insidansında %5.0-7.8 ve herhangi bir nedene bağlı ölümden %2.6-4.1 bir azalma ile sonuçlanacağını hesaplamıştır.²⁸⁶

Potasyum

Potasyum KB'yi etkileyen başka bir mineraldir. Potasyumun ana kaynakları meyve ve sebzelerdir. Yüksek potasyum alımının KB'yi azalttığı gösterilmiştir. İnme riski potasyum alımı ile büyük ölçüde değişir: potasyum alımının en yüksek dörtte birlik diliminde (ortalama 110 mmol/gün) göreceli inme riski, alımın en düşük dörtte birlik dilimine (ortalama 61 mmol/gün alım) göre neredeyse %40 daha düşüktür.²⁸⁷

4.3.2.3 Vitaminler

A ve E Vitaminleri

Birçok olgu-kontrol ve prospektif gözlemsel çalışma vitamin A ve E düzeyleri ile KVH riski arasında ters bir bağıntı gözlemlemiştir. Bu koruyucu etki antioksidan özelliklerine bağlanmıştır. Ancak, bu ilişkilerin nedenselliğini kanıtlamak için tasarlanan girişimsel çalışmalar, gözlemsel araştırma sonuçları doğrulamada başarısız olmuştur.²⁸⁸

B-vitaminleri (B6, folik asit ve B12) ve homosistein

B6, B12 ve folik asit, bir KVH risk faktörü olduğu öne sürülen homosisteinin düzeyini düşürücü etkileri açısından araştırılmıştır.²⁸⁹ Ancak, homosisteinin sadece bir risk belirteci mi, yoksa nedensellik ilişkisi olan bir faktör mü olduğu yönündeki soru yanıtlanamamıştır. Cochrane Kollaborasyonu sekiz RKK'nin bir meta-analizinde homosistein düşürücü girişimlerin ölümcül/ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (RR 1.03, %95 CI 0.94-1.13), inme (RR 0.89, %95 CI 0.73-1.08) veya herhangi bir nedene bağlı ölüm (RR 1.00, %95 CI 0.92-1.09) riskini azaltmadığı sonucuna varmıştır.²⁹⁰ Bundan sonra üç büyük ikincil koruma çalışması tamamlanıp yayınlanmıştır.²⁹¹⁻²⁹³ Bütün çalışmalar [Kolesterol ve Homosisteinin Ek Azaltılmasının Etkinliği Çalışması (SEARCH), İnmeyi Önlemede Vitaminler (VITATOPS) ve Folat, B6 vitamini ve B12 ve/veya Omega-3 yağ asidi ile takviye (SU.FOL.OM3)] folik asit, vitamin B6 ve/veya B12 ile takviyenin KVH gelişimine karşı koruma sağlamadığı sonucuna varmıştır. Bu nedenle, homosistein düzeylerini düşürmek amacıyla B-vitamini takviyesi yapılması riski azaltmaz.

D Vitamini

Bazı epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişkiler göstermiştir. D vitamini takviyesinin kardiyovasküler prognozu iyileştirdiğini gösteren kesin bir

kanıt yoktur, ancak çalışmalar devam etmektedir.²⁹⁴

4.3.2.4 Lif

Diyette lif tüketimi KVH riskini azaltır. Mekanizması tam aydınlatılmamışsa da, yüksek lif alımının karbonhidrat açısından zengin yemeklerden sonra tokluk glikoz yanıtlarını azalttığı, toplam ve LDL kolesterol seviyesini düşürdüğü bilinmektedir.²⁹⁵ Önemli lif kaynakları, kepekli ürünler, baklagiller, meyve ve sebzelerdir. Amerikan Tıp Enstitüsü yetişkinler için ~30–45 g/gün alıma eşdeğer 3.4 g/MJ'lik bir alım önerir.²⁹⁶ Bu miktarda alımın en uygun koruyucu düzey olduğu varsayılır.

4.3.3 Gıdalar ve gıda grupları

Meyve ve sebzeler

Gözlemsel çalışmalar sebze ve meyve tüketiminin KVH'nın önlenmesinde koruyucu etkisini göstermiştir. RKÇ'ler kıttır ve kanıtların çoğu prospektif kohort çalışmalarına dayanır. Bireysel çalışmalar meyve ve sebze alımının KVH riski üzerindeki etkilerinin zayıf veya anlamsız olduğunu göstermiştir. Diyetin ölçümü karmaşık olduğu için, ölçüm hatalarının gözlemlenen ilişkileri zayıflatması olasıdır. Ayrıca, bol meyve ve sebze tüketen bireylerin, az meyve ve sebze yiyenlerden birçok bakımdan farklılıklar gösterdiği (örneğin, diğer beslenme alışkanlıkları, sigara içme durumu, fiziksel aktivite düzeyleri gibi) bilindiği için, ayarlama yapıldıktan sonra bile, artık (rezidüel) kafa karıştırıcı faktörler kalabilir. Her şey rağmen, farklı kohort çalışmalarında sonuçlar oldukça paraleldir ve birçok meta-analiz istatistiksel olarak anlamlı bir etkiler bildirmiştir. Dauchet ve ark.²⁷³ her ek günlük meyve ve sebze porsiyonu için KKH riskinde %4'lük (RR 0.96, %95 CI 0.93–0.99) bir düşüş bildirmiştir. Yedi büyük prospektif kohort çalışmasının meta-analizi, her ek meyve ve sebze porsiyonu için inme riskinde %5'lik bir azalma bildirmiştir.²⁷³ He ve ark.²⁷⁴ bu hesabı iki kohort daha ekleyerek güncellemiş ve günlük <3 porsiyon meyve ve sebze yiyenlere göre, 3-5 porsiyon meyve ve sebze yiyenler için inmede 0.89'lük bir birleştirilmiş RR değeri (%95 CI 0.83–0.97), >5 porsiyon yiyenler için 0.74'lük bir birleştirilmiş RR değeri (%95 CI 0.69-0.79) bildirmiştir.²⁷⁴ Bir porsiyon ~80 g'a eşdeğerdir.

Meyve ve sebzelerin koruyucu etkisi, KKH önlenmesi ile karşılaştırıldığında inme önlenmesi için biraz daha güçlü gibi görünmektedir. Bunun nedenlerinden biri, önemli bir potasyum kaynağı olmaları nedeniyle, meyve ve sebzelerin KB üzerine etkileri olabilir. DASH çalışması, meyve ve sebze alımının artırılmasının girişim kolunda KB'da gözlenen düşüşe katkıda bulunduğunu göstermiştir.²⁹⁷ Meyve ve sebzelerin etkiye katkıda bulunabilecek diğer öğeleri lifler ve antioksidanlardır.

Önerilen, günde en az 200 g meyve (2-3 porsiyon) ve 200 g sebze (2-3 porsiyon) yenmesidir.

Balık

Balığın KVH'dan koruyucu etkisi n-3 yağ asidi içeriğine atfedilir. Birleştirilmiş risk tahminleri, haftada en azından bir kez balık yemenin KKH riskinde %15 azalma (RR 0.85, %95 CI 0.76-0.96) ile sonuçlandığını göstermektedir.²⁷¹ Başka bir meta-analiz haftada 2-4 kez balık yemenin ayda bir defadan daha az balık yemek ile karşılaştırıldığında inme riskini %18 (RR 0.82, %95 CI 0.72-0.94) azalttığını göstermiştir.²⁸² Balık tüketimi ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişki doğrusal değildir. Özellikle, hiç ya da çok düşük tüketimden orta tüketim aralığına doğru, kardiyovasküler riskte

güçlü bir azalma görülür. Dolayısıyla genel toplumda balık tüketiminde küçük bir artışın halk sağlığı üzerindeki etkisinin potansiyeli büyüktür. Haftalık balık tüketiminde 1-2 porsiyonluk hafif bir artış KKH ölümlerini %36, tüm nedenlere bağlı ölümleri %17 oranında azaltacaktır.²⁹⁸ Bu nedenle, önerilen balığı biri yağlı balık olmak üzere, en azından haftada iki kez yemektir.

Alkollü içecekler

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları ılımlı alkol tüketiminin KVH oluşumu üzerinde koruyucu etkisi olduğunu gösterir. İlişki, alkol içmeyenlerin özel niteliklerinden bağımsız olarak, J şeklindedir. Özellikle kırmızı şarabın olumlu etkisi olduğu görülmektedir ki, bu da polifenollerin (özellikle resveratrol) etkisine bağlı olabilir.²⁹⁹ Bir meta-analize göre,²⁷⁵ tüm nedenlere bağlı mortalite açısından en uygun düzeyde tüketim erkekler için ~20 g/gün, kadınlar için 10 g/gündür (yaklaşık bir içki eşdeğeri). KVH önlenmesi için ise, en uygun tüketim düzeyi biraz daha yüksektir. Öneri, kronik hastalık riskini en düşük seviyeye indirmek için, içen kişilerin alkol alımını kadınlarda günde en fazla bir kadeh (10 g alkol), erkeklerde iki kadeh (20 g alkol) ile sınırlamalarıdır.

Alkolsüz içecekler

Şekerli meşrubatlar ABD diyetinde kalorinin en büyük tekli besin kaynağıdır ve Avrupa için de önemlidir. Günümüzde çocuk ve ergenlerde, içecekler tüketilen kalorinin %10-15'ini dahi oluşturuyor olabilir. Bir meta-analiz, katı gıda tüketiminden gelen enerjiyle karşılaştırıldığında sıvı şeklinde enerji tüketiminde, sonraki yemeklerde kalori alımının dengelenmesinin daha az olabileceğini öne sürmüştür.¹ Düzenli meşrubat tüketimi fazla kilo ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir.³⁰⁰ Benzer şekilde, şekerli içeceklerin düzenli tüketimi (örneğin, ayda bir porsiyon ile karşılaştırıldığında günde iki porsiyon), diğer sağlıksız yaşam tarzı ve beslenme faktörleri göz önüne alınsa bile, kadınlarda KKH'da %35'lik bir yüksek risk ile ilişkilidir; buna karşılık yapay tatlandırılmış içecekler KKH ile ilişkili değildir.³⁰¹

4.3.4 İşlevsel gıdalar

Fitosterol (bitki steroller ve stanoller) içeren işlevsel gıdalar, 2 g/gün miktarında tüketilmeleri durumunda, LDL kolesterolü ortalama %10 oranında düşürürler. Kolesterol düşürücü etki, düşük yağlı diyet ve statin kullanımı ile elde edilen etkiye eklenmektedir.³⁰² Yakın tarihli bazı araştırmalar, (özellikle stanollerle) yüksek dozlarla daha fazla kolesterol düşüşü elde edilebileceğini işaret etmektedir.³⁰⁰ Şu ana kadar klinik sonuçları netlikte çalışmaları yapılmamıştır.

4.3.5 Diyet çeşitleri

Risk faktörlerinin tek tek belirlenip tedavi edilmesi yerine bir kişinin toplam risk profilinin belirlenmesi yaklaşımına geçişle uyumlu olarak, çalışmalar tekli besinler yerine diyet tipleri üzerine odaklanmaktadır. Belirli bir diyet tipinin etkisini araştırmak kuramsal olarak diyetin koruyucu potansiyelini tam olarak gösterir, çünkü çeşitli olumlu beslenme alışkanlıklarının etkisinin birleştirilmiş bir hesabını sunar. Yedi Ülke Çalışması, kuzey ve güney Avrupa arasında kardiyovasküler mortalite oranlarında büyük bir farklılık göstermiştir. Hatta benzer kolesterol seviyelerinde ve KB ile sigara için ayarladıktan sonra dahi, kardiyovasküler risk arasındaki fark devam etmiştir (Şekil 8).³⁰⁴ Yedi Ülke Çalışmasının Akdeniz kohortunun tükettiği diyet, muhtemelen güney ve kuzey Avru-

pa arasındaki KVH oranları arasındaki büyük farkın altında yatan önemli bir faktördür.

Akdeniz diyeti kavramı daha önce tartışılan besin ve gıdaların birçoğunu kapsar: yüksek meyve, sebze, baklagiller, kepekli ürünler, balık ve doymamış yağ asitleri (özellikle zeytinyağı), ılımlı alkol tüketimi (çoğunlukla tercihen yemeklerle birlikte tüketilen şarap) ve düşük (kırmızı) et, süt ürünleri ve doymuş yağ asitleri tüketimi. Birçok çalışma bu diyetin koruyucu etkisini göstermiştir ve yakın zamanda bir meta-analizi yapılmıştır.²⁷⁶ Akdeniz diyetine uyum bir skorlama sistemiyle (Akdeniz diyeti skoru) sayısallaştırılmıştır. Bu sistemde, çalışma popülasyonunun medyan alım düzeyinin üstünde (meyve, sebze, baklagiller, tahıllar, balık, ılımlı kırmızı şarap tüketimi) veya altında (kırmızı ve işlenmiş et, süt ürünleri) olan her diyet bileşeni bir puan alır. Bilgilerin elde edildiği gıda maddelerinin sayısına bağlı olarak, skor 0'dan 7-9 arasına kadar değişir. Meta-analize göre, 2 puanlık daha yüksek bir skorla Akdeniz diyetine daha fazla uyum, kardiyovasküler insidans veya mortalitede %10 (birleşik RR 0.90, %95 CI 0.87–0.93) ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %8'lik (birleşik RR 0.92, %95 CI 0.90–0.94) bir azalma ile ilişkilidir.

Sonuç

Diyet değişikliklerinin KVH'dan korunmanın temelini teşkil etmesi gerektiği açıktır. Diyetteki bazı değişiklikler, KB ve kolesterol düzeyleri gibi ölçülebilir risk faktörlerinde olumlu değişiklikler olarak yansiyacaktır. Ancak, KB veya kan lipit seviyeleri üzerinde etkisi görünmeyen beslenme alışkanlıklarının da KVH'dan korunmaya önemli katkılar yapabileceği akıldan tutulmalıdır. Sağlıklı bir diyet için gerekli koşullar bu bölümün başında anahtar mesajlarda özetlenmiştir.

Önümüzdeki yıllar için zorluk beslenme kılavuzlarını kişiler için çekici diyetlere çevirmek ve insanların (uzun süreli) beslenme alışkanlıkları değiştirmenin yollarını bulmaktır. Hangi özel maddelerin koruyucu etkisi olduğu henüz belli olmadığı için, yukarıda belirtilen esaslara uygun çeşitlilikte bir diyet yenmesi önerilir. Genel olarak sağlıklı bir diyet yerken, hiçbir takviye gerekli değildir, ancak kullanılırsa 'gerçek gıdaların' yerini almamalıdır. Diyetin

bazı yönleri için, mevzuat endüstrinin ürün içeriğini değiştirmeye (trans yağ asitleri ve tuzu azaltma) yardımcı olabilir. Sanayi işlenmiş gıdaların tuz içeriğinin azaltılmasına önemli bir katkı yapabilir.

En önemli yeni bilgiler

- Biriken yeni kanıtlar homosisteinin KVH için nedensel bir risk faktörü olmadığı görüşünü desteklemektedir.
- Toplam diyet/beslenme tiplerinin etkisi hakkında kanıtlar artmıştır; özellikle Akdeniz tipi diyet son yıllarda ilgi kazanmıştır.

Kanıtlardaki boşluklar

- KVH'nın diyetle önlenmesinde en büyük zorluk insanların beslenme alışkanlıklarını (nitel ve nicel) değiştirmek ve bu sağlıklı diyet ile normal bir kiloyu korumak için daha etkili stratejiler geliştirmektir.
- Besinlerdeki koruyucu etkilerinin altında yatan maddeler üzerindeki araştırmalar devam etmektedir.

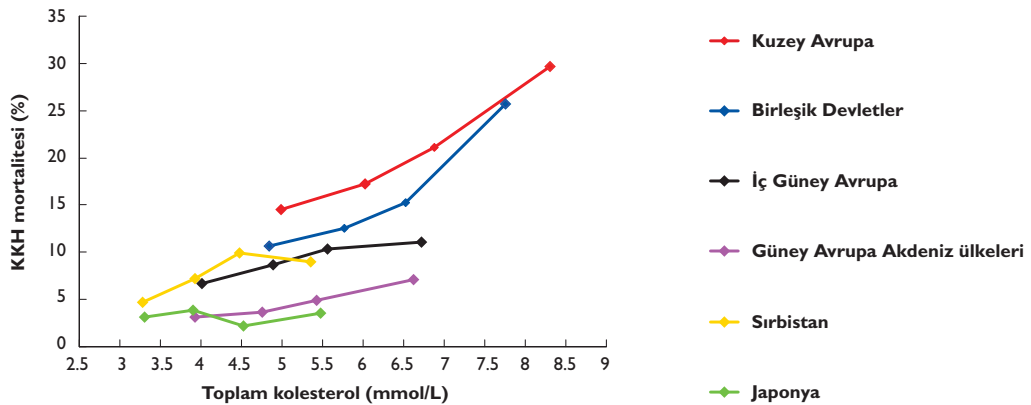
4.4 Fizik aktivite

Anahtar mesajlar

- Düzenli fiziksel aktivite ve/veya aerobik egzersiz eğitimine katılma kardiyovasküler mortaliteyi azaltır.

4.4.1 Giriş

Düzenli fiziksel aktivite ve aerobik egzersiz eğitimi geniş yaş aralığında, sağlıklı bireyler,^{305-307,311} koroner risk faktörleri olan kişiler³¹² ve kalp hastalarında^{309,310} ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olay riskini azaltır. Sedarter yaşam tarzı, KVH'nın temel risk faktörlerinden biridir.³¹³ Dolayısıyla, fiziksel aktivite ve aerobik egzersiz eğitimi birincil ve ikincil kardiyovasküler korumada çok önemli bir farmakolojik olmayan araç olarak kılavuzlar tarafından önerilmektedir.^{37,204,314} AB'de, vatandaşların <%50'si boş zamanlarında ve/veya uğraşı olarak aerobik fizik aktivite yapmaktadır^{315,316} ve obezitede gözlenen giderek yaygınlaşma sedanter bir yaşam tarzı ile ilişkilidir;^{317,318} dahası, kardiyak rehabilitasyona uygun hastaların büyük olasılıkla üçte birinden daha azına bu hizmet önerilmektedir.³³ Bu nedenle, Avrupa'da birincil ve ikincil



Şekil 8 Yedi Ülke Çalışmasının farklı kohortlarında bazal toplam kolesterol seviyesi çeyreklerine göre, yaş, sigara ve kan basıncına göre ayarlanmış, kümülatif 25 yıllık koroner kalp hastalığı (KKH) ölüm oranları.³⁰⁴

kardiyovasküler korumada gereken ve gerçekte uygulanan egzersiz tabanlı girişimler arasında büyük bir boşluk vardır, 319 özellikle AB'ye yeni katılan Doğu Avrupa ülkelerinden bazılarının dünyanın en yüksek yaşa bağlı KVH mortalite oranlarına sahip oldukları dikkate alındığında bu fark daha da artar.³²⁰

4.4.2 Biyolojik gerekçe

Düzenli aerobik fizik aktivite, iş için gerekli enerjiyi elde etmede oksijen kullanma yeteneğinin artmasına bağlı olarak, egzersiz performansında iyileşmeyle sonuçlanır. Bu etkiler, %40 ile %85 arasında değişen VO₂ [mL olarak maksimum oksijen (O₂) hacmi (V)] veya kalp hızı rezervi seviyesinde uygulanacak düzenli aerobik fiziksel aktivite ile elde edilir.³²¹ Başlangıç egzersiz kapasitesinin seviyesi ne kadar yüksekse o kadar yüksek yoğunluk seviyelerine ulaşmak gerekir ve bunun aksi de geçerlidir. Aerobik egzersizin bir başka olumlu etkisi, aynı egzersiz seviyesinde kalp hızı × SKB çarpımı ile gösterilen miyokart oksijen ihtiyacında azalma sağlamasıdır, böylece miyokart iskemisi olasılığı da azalır.³²²

Dahası, aerobik egzersizle, majör koroner arterlerin iç çapının genişlemesi, mikrodolaşımın güçlenmesi ve endotel işlevlerinin düzelmesi ile miyokart perfüzyonu iyileşebilir.^{323,324} Aerobik egzersizin bildirilmiş ek etkileri, plazma hacminde artış, kan viskozitesinde azalma, trombosit agregasyonunda azalma ve trombolitik kapasitede iyileşme gibi, antitrombotik etkiler olup, hassas bir plağın yırtılması sonrası koroner tıkanma riskini azaltabilir,³²⁵ ayrıca otonomik dengenin düzenlenmesi ile aritmi riskini de azaltır.³²⁶ Fiziksel aktivitenin, normotansif kişilerde hipertansiyon gelişiminin gecikmesi veya önlenmesi, hipertansif hastalarda KB düşmesi, HDL kolesterol düzeylerinin artması, vücut ağırlığının kontrol edilmesine yardımcı olma ve insüline bağımlı olmayan diyabet gelişme riskinin azalması gibi, KVH'nin bilinen birçok risk faktörü üzerinde olumlu etkisi vardır.^{37,311} Dahası, egzersiz eğitiminin miyokartta iskemik önkoşullanmayı (pre-conditioning) uyardığı gösterilmiştir. Önkoşullanma süreci, egzersiz sırasındaki geçici miyokart iskemisinin sonrasında yeni ve daha uzun süreli bir iskemik strese miyokardın tolerans geliştirmesi, böylece miyokart hasarı ve ölümcül ventriküler aritmi riskinin azalmasıdır. Benzer kardiyoprotektif mekanizmalar şunlardır: koroner arterlerde anatomik değişiklikler, miyokart ısı şok proteinlerinin uyarımı, miyokart siklooksijenaz-2 aktivitenin artması, endoplazmik retikulum stres proteinlerinin artması ve nitrik oksit üretimi, sarkolemmal ve / veya mitokondriyal adenozintrifosfat (ATP)-duyarlı potasyum kanallarının işlevinin ve miyokart antioksidan kapasitesinin gelişmesi, anahtar antioksidan enzimlerin up-regülasyonu ve apoptotik uyarılara karşı koruyucu olan mitokondriyal fenotip değişikliklerinin uyarılması.³²⁷

4.4.3 Sağlıklı bireyler

Sağlıklı bireylerde, hem fiziksel aktivite hem de kardiyorespiratuvar fitness düzeyinin artırılması tüm nedenli ve kardiyovasküler mortalitede, doza bağımlı, anlamlı bir azalma (~%20-30) sağlar.^{305-308,311,328,329} Kanıtlar belli bir zaman süresindeki ölüm riskinin, artan fizik aktivite ve kardiyorespiratuvar fitness düzeyleri ile birlikte azalmaya devam ettiğini düşündürmektedir; bu çocukluktan çok ileri yaşlara kadar çok geniş bir yaş grubunda hem erkek, hem kadınlar için geçerli görünmektedir. Bu sonuçlar gözlemsel çalışmaların sonuçlarına dayandığı için, olgu seçimi yanlılığı, bir yandan bazı kişilerin çalışma başlamadan önce fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Her yaştan sağlıklı yetişkinler haftada en az 2.5–5 saati orta şiddette fiziksel aktivite veya aerobik egzersiz eğitimi ile ya da 1–2.5 saatlik yoğun egzersizle geçirmelidir. Sedanter bireyler hafif yoğunlukta egzersiz programlarına başlamaları için kuvvetle teşvik edilmelidir.	I	A	Güçlü	305-308
Fiziksel aktivite/aerobik egzersiz eğitimi her biri ≥10 dk süren ve haftada 4-5 gün gibi hafta boyunca eşit olarak yayılmış, çoklu uygulamalar halinde gerçekleştirilmelidir.	IIa	A	Güçlü	305-308
Öyküsünde akut miyokart enfarktüsü, KABG, PKG, kararlı angina pectoris veya kararlı kronik kalp yetersizliği olan hastalarında haftada ≥3 kez ve seans başına 30 dakika ılımlı-güçlü yoğunlukta aerobik egzersiz yapılmalıdır. Sedanter hastalar, uygun şekilde egzersiz ile ilgili risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra, hafif yoğunlukta egzersiz programlarına başlamaları için kuvvetle teşvik edilmelidir.	I	A	Güçlü	309,310

KABG: Koroner atardamar bypass greftleme; PKG: Perkütan koroner girişim.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

seviyesini azaltmalarına neden olabilen subklinik, tanı konmamış hastalıklarının varlığına, diğer yandan fiziksel olarak aktif bireylerin sağlıklı alışkanlıkları (örneğin sigaradan kaçınma ve sağlıklı bir beslenme) ile bağlantılı olabilir. Ancak, bu potansiyel karıştırıcı parametreleri kontrol eden çalışmalar, yine de fiziksel aktivite veya kardiyorespiratuvar fitness ile tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite arasında ters bir ilişki gözlemektedir.

Böyle bir ölüm-azaltıcı etkinin önemli bir kısmı kardiyovasküler ve koroner mortalite oranlarında azalmaya dayanmaktadır ve düzenli aerobik fiziksel aktiviteye atfedilebilir azalmış koroner risk düzeyi, sigaradan kaçınmak gibi diğer yaşam tarzı faktörlerine benzerdir. KVH (KKH ve inme dahil) veya sadece KKH riski, fiziksel olarak daha aktif veya fit kişilerde anlamlı derecede azalır ve kardiyorespiratuvar fitness ile elde edilen göreceli risk azalması, tüm 25. persantilin üzerinde fiziksel aktivite artışlarının neredeyse iki katıdır.^{308,328,329} Fiziksel aktiviteye göre fitness ile daha güçlü bir doz-yanıt ilişkisinin gözlenmesiyle ilgili olası bir açıklama, fitnessin objektif olarak ölçülmesi, buna karşılık fiziksel aktivitenin bireylerin kendileri tarafından bildirilmesi olabilir. Bu yanlış

sınıflandırmaya ve fiziksel aktivite ile sağlık yararları arasında daha zayıf ilişki bulmaya yol açacak yanlışlıklara neden olabilir.

Fiziksel aktivite yoğunluğu ve miktarı

Toplam ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltabilen orta şiddette fiziksel aktivite veya aerobik egzersiz miktarı haftada 2.5 ile 5 saat arasındadır;^{306-308,311,312} haftalık fiziksel aktivite/aerobik egzersiz eğitiminin toplam süresi uzadıkça gözlenen yararlar artar. Dikkat çekmesi gereken nokta, haftada 1-1.5 saat güçlü yoğunlukta fiziksel aktivite/aerobik egzersiz programının ya da orta ve güçlü yoğunlukta fiziksel aktivite/aerobik egzersiz programının eşdeğer bir birleşiminin de benzer sonuçlar vermesidir. Ayrıca, mevcut kanıtlar fiziksel aktivite/aerobik egzersiz eğitiminin toplam haftalık miktarının, her biri ≥ 10 dakika süren çoklu günlük egzersiz uygulamalarının toplamıyla da elde edilebileceğini düşündürmektedir ve fiziksel aktivite/aerobik egzersiz programı haftanın çoğu günleri boyunca dağıtılmalıdır.

Fiziksel aktivite/aerobik egzersiz örnekleri sadece doğa yürüyüşü, koşma veya jogging, paten, bisiklet, kürek, yüzme, kayak ve aerobik dersi gibi sporla ilişkili aktiviteleri değil, aynı zamanda çevik adımlarla yürüme, merdiven çıkma, daha fazla ev ve bahçe işleri yapma ve aktif yaratıcı faaliyetlere katılma gibi yaşam tarzıyla ilgili aktiviteleri de kapsar. Orta şiddette fiziksel aktivite göreceli olarak, VO_2 veya kalp hızı rezervinin %40-59'si veya CR10 Borg skalasında 5-6 arasında hissedilen, gençlerde ~4.8-7.1, orta yaşlılarda 4.0-5.9, yaşlılarda 3.2-4.7 ve çok yaşlılarda 2.0-2.9 metabolik eşdeğerlik (MET) mutlak enerji harcamasına denk gelen efor miktarı olarak tanımlanmalıdır.¹⁴⁰ Benzer şekilde, güçlü yoğunlukta fiziksel aktivite %60-85'lik VO_2 veya kalp hızı rezervinde veya CR10 Borg skalasında 7-8 arasında hissedilen, gençlerde ~7.2-10.1, orta yaşlılarda 6.0-8.4, yaşlılarda 4.8-6.7 ve çok yaşlılarda 3.0-4.2 MET mutlak enerji harcamasına denk gelen efor miktarıdır.¹⁴⁰

Risk değerlendirilmesi

Sağlıklı bireylerin düzenli fizik aktivite/aerobik egzersiz eğitimi öncesi hangi yönleme göre değerlendirilmesi gerektiği tartışmalıdır. Genel olarak, görünürde sağlıklı kişilerde egzersizle ilgili majör kardiyovasküler olay riski son derece düşük, 500.000'de 1 ile 2.600.000'de 1 hasta-egzersiz saati arasındadır.^{330,331} Son zamanlarda, orta/ileri yaştaki kişilere boş zaman spor aktiviteleri öncesinde önerildiği gibi,³³² risk değerlendirilmesi bireyselleştirilmeli, yoğunluğu kişinin kardiyak risk profili, mevcut alışılmış fiziksel aktivite düzeyi ve amaçlanan fizik aktivite/aerobik egzersiz seviyesine göre ayarlanmalıdır; örneğin daha ayrıntılı bir tarama (egzersiz testi gibi) olasılıkla sedanter ve/veya kardiyovasküler risk faktörleri olan ve/veya güçlü yoğunlukta aktiviteler yapmak isteyen kişilere saklanmalıdır. Sadece zaman zaman egzersiz yapan bireylerde egzersiz sırasında veya sonrasında akut koroner olaylar ve ani kardiyak ölüm riski artıyor gibi görünmektedir.^{330,331} Genellikle sedanter bireyler ve kardiyovasküler risk faktörleri olanlarda düşük yoğunluklu aktiviteler ile başlanması önerilir.

4.4.4 Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan kişiler

Bilinen KVH'sı olan hastalarda aerobik fiziksel aktivite genellikle bir kardiyak rehabilitasyon programı kapsamında aerobik egzersiz eğitimi girişimi olarak kabul edilir. Bu nedenle mevcut veriler, alışılmış fiziksel aktivite düzeyinin değerlendirilmesi ile değil, ne-redeyse sadece kardiyovasküler fitness ölçümleri ile ilgilidir. Bu,

bilinen kalp hastalığı olan hastalarda hem egzersiz kapasitesi, hem de egzersizle ilişkili riskin resmi şekilde değerlendirilmesi gereğinden kaynaklanmaktadır. Bu bağlamda, tek başına fiziksel aktivitenin kardiyovasküler riske etkileri kolaylıkla ayırt edilemeyebilir. Ancak, çoğu önceden bir akut miyokart enfarktüsü geçirmiş, kalanı da KABG, PKG olmuş veya kararlı angina saptanmış orta yaşlı erkekleri kapsayan bir meta-analiz, en az 3 ay süren aerobik egzersiz programlarıyla toplam kardiyovasküler mortalitede ~%30 azalma sağlandığını göstermiştir; bu oran sadece KKH ölümleri dikkate alınırsa ~%35'e yükselmektedir.³³³ Aerobik egzersizin revaskülarizasyon oranları üzerine etkisine dair veriler yeterli değildir; dahası, aerobik egzersiz eğitiminin ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü oluşumu üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir. Son yıllarda revaskülarizasyon teknikleri ve ilaç tedavilerinin daha yaygın olarak kullanılması, giderek nispeten düşük riskli bir genel toplumla sonuçlanmış, bu kişilerde herhangi bir ek girişim ile anlamlı sağkalım iyileşmeleri görülmesi olasılığı azalmıştır. Her halükârda, son veriler, (koşu bandı stres testi ile değerlendirilen ve MET cinsinden ifade edilen) kardiyovasküler fitness ile erkek-kadın büyük bir kardiyovasküler hasta grubunda [anjyografik olarak kanıtlanmış KKH, miyokart enfarktüsü, KABG, PKG, kronik kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı öyküsü veya egzersiz testinde KKH düşündürülen belirtiler] tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ters bir doz-yanıt ilişkisinin varlığını onaylamaktadır. Sonuçlar, beta-bloker ajanların kullanılmasından bağımsız olarak birbirlerine benzerdir.^{334,335} Son olarak, düşük riskli hastalarda aerobik egzersizin klinik durum ve miyokart perfüzyonunu iyileştirme ve kardiyovasküler olayları azaltmada en az PKG gibi girişimsel bir yaklaşım kadar etkili olduğu gösterilmiştir.³³⁶

Aerobik egzersizin kronik kalp yetersizliği hastalarında kardiyak ölüm oranı üzerindeki etkileri bir meta-analizde değerlendirilmiştir.³¹⁰ Genel olarak, orta-güçlü yoğunlukta aerobik egzersiz, sol ventrikül sistolik işlev bozukluğuna bağlı kronik kalp yetersizliği hastalarında sağkalımda iyileşmeyle sonuçlanmış ve yeniden hastaneye başvurma zamanı da önemli ölçüde uzamıştır. Prognoz iyileşmesi iskemik etiyolojili, daha düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve pik VO_2 'si olan ve yüksek New York Kalp Cemiyeti sınıfındaki hastalarda daha fazladır. Yakın zamanda açıklanan bir çalışmada [Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION) trial] da gösterildiği gibi, önerilen aerobik egzersiz yoğunluğuna uyumun, bu tip prognostik kazanımların belirlenmesinde önemli bir etken olduğu ortaya çıkmıştır.³³⁷

Fiziksel aktivite yoğunluğu ve miktarı

KVH hastalarında mevcut veriler, sağlıklı deneklerden farklı olarak, kesin bir haftalık aerobik egzersiz miktarı tanımı için yeterli değildir.^{309,310} ve egzersiz önerileri bireyin klinik profiline uygun hazırlanmalıdır. Bilinen akut miyokart enfarktüsü, KABG, PKG öyküsü, kararlı angina pektoris veya kronik kalp yetersizliği olan düşük klinik riskli hastalar, haftada her biri 30 dakika süren 3-5 seanslık orta-güçlü aerobik egzersiz programına katılabilir. Aerobik egzersiz seanslarının sıklığı, süresi ve gözetimi, her durumda hastaların klinik özelliklerine uyarlanmış olmalıdır. Orta-yüksek klinik risk altında bulunan hastalar, anormal bulgu ve belirti oluşturduğu bilinen metabolik yük miktarına bağlı olarak, daha sıkı bir bireyselleştirilmiş egzersiz programı izlemelidir. Ancak, efor

kapasitesi çok kısıtlı hastalarda bile, düzgün denetimle yapılan az miktarda fiziksel aktivite dahi bağımsız yaşamayı sürdürmede ve hastalıkla ilişkili depresyona karşı koymada yararlıdır. Kalp hastalarının özel alt grupları için aerobik egzersiz programları konusunda kanıt dayalı öneriler mevcuttur.²⁰⁵

Risk değerlendirilmesi

KVH hastalarında, egzersiz önerisi egzersiz ile ilişkili riske kuvvetle bağlıdır. Mevcut risk değerlendirme algoritmaları, egzersizle ilişkili kardiyovasküler olay gelişme riski yüksek olan ve daha yoğun kardiyak izlem gerektiren hastaların belirlenmesine yardımcı olur.^{338,339} Bu tip egzersizle ilgili risk sınıflaması endikasyonlarına uyan, tıbbi gözetim altında yapılan egzersiz programlarının güvenilirliği iyi bilinmektedir. Kardiyak rehabilitasyon programlarında denetimli aerobik egzersiz sırasında majör kardiyovasküler olay nadirdir: 50.000'de 1 ile 120.000'de 1 hasta-egzersiz saati arasındadır. Ölüm insidansı 340.000'de 1 ile 750.000'de 1 hasta-egzersiz saati arasında değişir.^{340,341} Benzer bir durum, kronik kalp yetersizliği ve sol ventrikül işlevleri azalmış, New York Kalp Cemiyeti sınıf II-IV semptomları olan ve kılavuzlara uygun optimal kalp yetersizliği tedavisi alan hastalar için de geçerlidir.³⁴²

En önemli yeni bilgiler

- Son yıllarda bu alanda önemli yeni bilgi elde edilmemiştir.

Kanıtlardaki boşluklar

Belirlenmesi gereken konular şunlardır:

- Önerilere uyması mümkün olmayan gruplarda (yaşlılar, engelliler, ileri kronik kalp yetersizliği olan hastalar), daha hafif (süre/yoğunluk) fiziksel aktivite ile prognostik kazanımlar elde edilebilir.
- Birincil korunmada gözlenen kardiyorespiratuvar fitness ve kardiyovasküler risk azalması arasındaki doz-yanıt ilişkisi, ikincil koruma ortamında da geçerlidir.
- Düzenli fiziksel aktivite kronik kalp yetersizliği hastalarında uzun süreli prognostik kazanımlar sağlar.
- Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz programları, kronik kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasitenin artırılması ve sol ventrikülde olumlu yeniden şekillenme oluşturulmasında orta şiddetli sürekli programlardan üstündür.

4.5 Psikososyal faktörlerin yönetimi

Anahtar mesajlar

- Psikolojik girişimler psikososyal strese karşı koymada etkili olabilir ve sağlıklı davranışlar ve yaşam tarzı geliştirilmesini destekleyebilir.

4.5.1 Giriş

Psikolojik girişimler psikososyal strese karşı koymayı ve sağlıklı davranışları ve yaşam tarzını desteklemeyi hedefler. Bu girişimler, psikososyal risk faktörleri ve hastalıkla başa çıkma konusunda bireysel ya da grup danışmanlığı, bilişsel-davranışçı terapi, stres yönetimi programları, meditasyon, otojenik eğitim, biyolojik geri besleme (biofeedback), nefes alma, yoga ve/veya kas gevşeme teknikleridir.^{199,200} Psikolojik girişimlerin standart rehabilitasyona eklendiğinde bile, fizyolojik risk faktörleri ve sıkıntı konusunda ek yararlarının olması muhtemeldir.¹⁹⁹ İyi yeni meta-analiz ve iki yeni RKKÇ^{86,199,343,348} özellikle davranışsal hedeflerine ulaşan hastalarda,

klinik KKH önlenmesi üzerine ek olumlu etkilerini göstermiştir.³⁴⁹ Girişim programlarının, bireysel risk özelliklerine ve cinsiyete özgü yönlere göre bireyselleştirilmesi gerektiği yönünde kanıtlar vardır.^{199,350}

4.5.2 Depresyon, anksiyete ve stresi azaltacak özel girişimler

Çeşitli RKKÇ'ler ve bir meta-analiz, özellikle KVH hastalarında depresyonu hedef almışlardır. Klinik olarak anlamlı depresyonu olan koroner arter hastaları psikoterapi^{84,85,351-353} veya selektif serotonin geri alım inhibitörleri³⁵⁴⁻³⁵⁶ ile güvenle ve etkili tedavi edilebilir. Ancak, kardiyak sonlanım noktaları üzerinde yararlı etkilerine dair kanıtlar yetersizdir. Çoğu çalışma anlamlı yararlı etki gösterememişse de^{84,351-356} yeni bir RKKÇ daha az depresif belirtilerin yanı sıra daha az majör advers kardiyak olay geliştiğini ortaya koymuştur.⁸⁵ Başka bir RKKÇ'nin ikincil analizi sadece beyaz erkeklerde³⁴⁴ ve antidepresan tedaviye yanıt veren hastalarda yararlı kardiyovasküler etkiler bulmuştur.³⁴⁶ Randomize olmayan çalışmaların sonuçları seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin, daha önce belgelenmiş KVH'sı olan³⁴⁵ ve olmayan³⁴⁷ depresif hastalarda kardiyovasküler prognozu iyileştirme potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir.

Depresyonun aksine, şimdiye kadar çok az sayıda çalışma kardiyovasküler hastalarda özellikle anksiyeteyi hedeflenmiştir. KABG sonrası hastalarında bir hemşire liderliğinde, ev tabanlı girişimleri inceleyen bir RKKÇ, anksiyete üzerindeki yararlı etkilerini ortaya koymuştur, ama örnek sayısı çok az ve kardiyak olaylar üzerinde etkiyi göstermek için izlem süresi çok kısadır.³⁵⁷

Depresyon ya da anksiyete tedavisinin KVH prognozunu değiştireceğini göstermek için kesin sonuçları beklerken, -şu an için- sağduyulu bir yaklaşım klinik olarak anlamlı depresyon ya da anksiyetesi olan hastalara psikoterapi ve anksiyolitik/antidepresan ilaç tedavisi önermektir. Tedaviyi kabul etmeyenler yakından izlenmeli ve belirtiler >4-6 hafta süreyle devam ederse tedavi yeniden önerilmelidir.

Duygudurum belirtilerinin tedavisine ek olarak, psikososyal girişimde yararlı birçok başka yaklaşım vardır. Stres yönetimi programlarının, yalnızca öznel iyi hissetme duygusunu değil, aynı zamanda risk faktörü düzeylerini ve KVH sonuçları da iyileştirdiği sürekli gösterilmiştir.^{199,200,358} Saldırgan davranışlı KKH hastalarında, grup tabanlı saldırganlık kontrolü girişimi yalnızca davranışsal olarak değerlendirilen düşmanlık düzeylerinde azalmaya değil, aynı zamanda depresyon düzeyinin, istirahat kalp hızının ve zihinsel strese kardiyovasküler reaktivitenin düşmesine ve yaşamdan mutluluk duymaya yol açar.^{359,360} Kadınlar için, sıkıntının azaltılması için özgül davranışçı grup tedavileri faydalı olabilir.^{348,350,361} Yakın zamanda, kadınlarda grup tabanlı stres azaltma programlarının diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak yaşamı uzattığı gösterilmiştir.^{348,358}

İş yerinde özerkliği ve kontrolü artırmayı amaçlayan işyeri yeniden yapılanma çalışmaları, sosyal destekte düzelme ve fizyolojik stres yanıtlarında azalma ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, yönetici ve denetçilerin iş stresinin azaltılması, bu hedef bireylerde olumlu sağlık etkileri yapabilir ve astlarında algıladıkları sosyal desteği artırabilir.³⁶²

En önemli yeni bilgiler

- Psikososyal girişimlerin psikososyal strese karşı koyduğu, sağ-

lıkları davranışları teşvik ettiği ve KVH'dan korunmaya destek olduğu konusundaki kanıtlar artmaktadır.

Kanıtlardaki boşluklar

- Klinik olarak anlamlı depresyon ve anksiyetenin tedavisinin kardiyak son noktaları düzeltereği konusundaki kanıtlar yeterli değildir.

4.6 Vücut ağırlığı

Anahtar mesajlar

- Kilo fazlalığı ve obezite KVH'dan ölüm riski ile ilişkilidir.³⁶³⁻³⁶⁵

Psikososyal faktörlerin yönetimi ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Sağlık eğitimi, fiziksel egzersiz ve psikolojik tedaviyi birleştiren çok yönlü davranışsal müdahaleler, psikososyal risk faktörleri ve hastalıkla başa çıkma amacıyla önerilmektedir.	I	A	Güçlü	195, 197-200
Klinik olarak anlamlı depresyon, anksiyete ve düşmanlık belirtileri durumunda, psikoterapi, ilaçlar ya da ortak bakım programları düşünülmelidir. Bu yaklaşım, duygudurum belirtilerini azaltabilir ve yaşamın sağlık kalitesini artırabilir. Ancak kardiyak sonlanım noktalarına yararlı etkisi için kesin kanıtlar yetersizdir.	IIa	A	Güçlü	85,86, 199,200, 343-347

^aÖneri sınıfı.
^bKanıt düzeyi.
^cKaynaklar.

- BKİ tüm nedenli ölümler ile doğrusal ilişkilidir.³⁶³
- Tüm nedenli ölümler BKİ 20-25 kg/m²'de en düşük düzeydedir.³⁶³⁻³⁶⁵
- Daha fazla kilo kaybı KVH'dan koruyucu kabul edilemez.³⁶⁶⁻³⁶⁹

4.6.1 Giriş

Birçok ülkede, yüksek kan kolesterolü, KB ve yakın zamanda sigara alışkanlığı gibi majör risk faktörlerinin azalması kardiyovasküler mortalitede azalmaya dönüşmüştür. Bu eğilimlerin istisnası diğer risk faktörleri düşerken artış eğilimi gösteren vücut ağırlığı ve diyabettir. Obezite çocuk ve erişkinlerde dünya çapında bir salgın haline gelmektedir.³⁷⁰ Senaryo ABD'de öyle bir dereceye kadar değişmiştir ki, eğer 2005-2020 arasındaki obezite eğilimleri kontrolsüz devam ederse, obezite giderek azalan sigara içme oranlarının olumlu etkilerini baskılayacaktır.³⁷¹ Avrupa'da, dokuz Avrupa ülkesinden yaklaşık 360 000 katılımcıyı kapsayan yeni bir

çalışma, hem genel obezite hem de abdominal yağlanmanın ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.³⁷²

4.6.2 Vücut ağırlığı ve risk

Karın yağının bileşenlerinden biri olan viseral yağ dokusunun metabolik olarak aktif endokrin bir organ olduğu, kardiyovasküler homeostazda rol oynayabilen çeşitli peptid ve peptid olmayan bileşikler sentezleyip kana salabildiği artık açıktır.³⁷³ Bu süreç KVH risk faktörleri ve dolayısıyla risk üzerinde etkilidir ve yine fazla kilonun mekanik etkisi de morbidite ve mortalitenin kardiyovasküler olmayan nedenleri üzerinde etki yapar. Artan vücut ağırlığının sağlığa etkileri Tablo 10'da özetlenmiştir. İlginç olarak, lipit düzeyleri ile risk arasında ve vücut ağırlığı ile risk arasındaki ilişkinin çok değişkenli ayarlamalarının etkileri farklıdır. Diğer majör risk faktörlerine göre ayarlandıktan sonra yükselen kan kolesterolü ve azalan HDL kolesterol seviyeleri risk ile bağımsız ilişki göstermeye devam ederken, kilo ve risk ilişkisi anlamlılığını kaybetme eğilimindedir. Bu vücut ağırlığının önemli olmadığı gibi yorumlanmamalıdır; hatta birçok risk faktörü üzerindeki olumsuz değişikliklerle riski etkilediği için kritik derecede önemli olabilir.

4.6.3 Obezitenin hangi endeksi kardiyovasküler riskin en iyi göstergesidir?

Beden kitle indeksi [ağırlık (kg)/boy (m)²] vücut ağırlığının kategorilerini tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yetişkinlerde, aşırı kilo 25 ile 29.9 kg/m² arasında değişen BKİ, obezite ≥ 30 kg/m² BKİ olarak tanımlanır. Artan BKİ KVH riski ile önemli ölçüde ilişkilidir. Ancak yağ dokusu bölgesel dağılımının kardiyovasküler riski belirlemede toplam vücut ağırlığından daha önemli olduğu varsayılmaktadır. Bu durum, riskin antropometrik ölçümleri ve yağlı ile yağsız kitle arasında daha hassas bir ayırım yapılması konusunda ilgiyi artırmıştır (Tablo 11). Verilerin çoğu BKİ, bel:kalça oranı ve basit bel çevresi ile ilgilidir. Bel çevresi ölçümü için en uygun seviye, ayakta iken, alt kaburga kenarı ile ön superior iliak krista arasındaki mesafenin ortasıdır. DSÖ'nün³⁷⁴ bel çevresi eşik değerleri Avrupa'da da yaygın kabul görmüştür; iki eylem düzeyi önerilmektedir:

- Eylem düzeyi 1 - Erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm bel çevresi çapı daha fazla kilo alınmaması gereken eşik değerdir.
- Eylem düzeyi 2-Erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm bel çevresi çapı kilo verilmesinin öğütlenmesi gereken eşik değerdir.

Bu eşik değerler beyaz ırka göre hesaplanmıştır ve farklı ırklar ve etnik gruplarda antropometrik ölçümler için farklı kestirim noktaları gerektiği açıktır. Bazı prospektif çalışmalar, kadınlarda BKİ'ye göre abdominal yağlanma ölçümleri ile KKH arasında daha güçlü ilişki olduğuna dair kanıtlar bulmuş,^{375,376} benzer bulgular erkeklerde gözlenmemiştir; bu çalışmalar genellikle küçüktür. Büyük bir olgu-kontrol çalışması hem kadın, hem de erkeklerde, BKİ'ye göre bel:kalça oranının miyokart enfarktüsü ile daha yüksek oranda ilişkili olduğunu bulmuştur.³⁷⁷

Erkeklerde olmasa da, kadınlarda bel çevresinin BKİ'ye göre diyabetle daha güçlü derecede ilişkili olması mümkündür. Toplam 32 çalışmalık bir meta-analizde BKİ, bel çevresi ve bel:kalça oranının diyabet gelişimi ile ilişkileri arasında anlamlı bir fark bulunmamış³⁷⁸ ve cinsiyetler arasında önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Ancak yazarlar, her gruptaki olgu sayısının azlığı nedeniyle, cinsiyete bağlı bulgulardaki heterojeniteyi sadece sınırlı şekilde inceleyebilmişlerdir. Prospektif Çalışmalar Birliğinin³⁶³ >900.000 katılımcıyı kap-

sayan yeni bulguları 22.5 ile 25.0 arasındaki BKİ ile tüm nedenli mortalite arasında pozitif doğrusal bir ilişki göstermiştir.

On dokuz prospektif çalışmanın (1.46 milyon adet beyaz yetişkin) gözden geçirilmiş bir toplu analizinde,³⁶⁴ tüm nedenlere bağlı mortalitenin 20.0-24.9 arasındaki BKİ değerlerinde en düşük oranda olduğu bulunmuştur. Asya'lı bir toplumda (19 kohorttan alınan 1.1 milyon kişi),³⁶⁵ en düşük ölüm riski 22.6-27.5 aralığında bir BKİ ile görülmüştür. Risk U-şeklinde bir ilişki ile, daha yüksek veya daha düşük aralıklardaki BKİ düzeylerinde yükselmiştir.

Vücut ağırlığı ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Kilo fazlalığı ve obezitesi olan kişilere, kan basıncında ve dislipidemide olumlu etki yapması ve böylece KVH'yı azaltması nedeniyle kilo vermeleri önerilir.	I	A	Güçlü	363-365

KVH: Kardiyovasküler hastalık

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Hem bu çalışmada, hem de Avrupa kökenli önceki çalışmalarda, aynı optimal ağırlık aralığının en düşük ölüm riski ile ilişkili olduğu bulgusu, fazla kiloluluk ve obeziteyi tanımlamak için ırk veya etnisiteye özgü BKİ kestirim değerlerinin kullanımına karşı çıkmaktadır.³⁶³

Çok merkezli Avrupa Prospektif Kanseri ve Beslenme Araştırması [European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)] kohort çalışmasında, BKİ, bel çevresi ve bel:kalça oranlarının tümü tüm nedenli mortalite ile bağımsız ilişkili idi; yazarlar ölüm riskini değerlendirirken BKİ'ye ek olarak bel çevresi ve bel:kalça oranının da kullanılmasını önerdiler; ancak, farklı ölçümlerin ilişkilerinin büyüklükleri arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılmadı.³⁷² Veriler dört erişkin kohort çalışmasının-British Women's Heart and Health Study, Caerphilly Prospektif Study, Boyd Orr Study ve Maidstone-Dewsbury Study-sonuçları ile uyumludur.³⁷⁹ Bu çalışmalardan elde edilen veriler, yağlanmadan çok BKİ'yi etkileyebilecek (genel vücut kası erimesi ve yağ kaybı nedeniyle), santral adipozite ile tüm nedenlere bağlı mortalitenin biraz daha güçlü ilişkilerini ters nedensellikte açıklar.³⁸⁰

Bel çevresi ve kalça çevresi ölçümünün zayıf doğruluk ve güvenilirliği ile ilgili kanıtlar göz önünde bulundurulunca,³⁸¹⁻³⁸³ rutin uygulamada bu viseral yağlanma ölçümlerini BKİ'nin alternatifi olarak kabul etmek mümkün değildir. Santral obezite ölçümlerinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve tip 2 diyabetle biraz daha güçlü ilişkileri bulunduğu, oysa BKİ'nin diğer ölçümlere göre herhangi bir sonucun daha güçlü bir öngördürücüsü olmadığı da dikkate değerdir. Ek bir ilgili soru, bölgesel yağlanma ölçümlerinin BKİ'nin gelecekte KVH riski taşıyan kişileri tanımlamada öngörü yeteneğine katkıda bulunup bulunmadığıdır. Öte yandan, biyoe-

Tablo 10 Vücut ağırlığı artışının potansiyel olumsuz kardiyovasküler etkileri

• İnsülin direncinde artma (glikoz intoleransı, tip 2 diyabet)
• Kan basıncında artma
• Sistemik enflamasyon ve protrombotik durumda artma
• Albüminüri
• Dislipidemi (toplam kolesterol, LDL kolesterol, non-HDL kolesterol, trigliseritler, apolipoprotein B, küçük yoğun LDL partiküllerinde artma, HDL kolesterol ve apolipoprotein A1' de azalma)
• Kardiyovasküler ve serebrovasküler bozukluklar (endotel işlev bozukluğu, kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, inme, sol ventrikül geometrisinde bozulma, sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu, sempatik aktivite artması)

lektrik empedans analizi veya deri kıvrım kalınlığı gibi yağ kütlelerinin daha doğrudan ölçümleri, doğru ve güvenilir ölçümlerinin zorlukları nedeniyle rutin klinik ve halk sağlığı uygulamalarında sorunlu olabilir.³⁸³⁻³⁸⁶ Yağın anatomik dağılımını değerlendirmek için, bilgisayarlı tomografi, ultrason (özellikle epikardiyal düzeyde), dual-enerji X-ışını absorpsiyometri ve MRG gibi çeşitli ölçüm yöntemleri tanımlanmıştır. Tüm bu teknikler, karın içi yağdaki değişiklikleri izlemek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu yöntemler pahalı ve zaman alıcı olup, genel uygulamada günlük risk değerlendirmesi aracı değil, özellikle araştırma araçları olarak kabul edilmelidir.

Şu anda, bel ya da doğrudan yağ kitlesi ölçümlerinin rutin halk sağlığı surveyans veya klinik uygulamalarında BKİ'nin yerine geçmesi için kuvvetli kanıtlar görünmemektedir.

4.6.4 Kanıtlanmış koroner arter hastalığında obezite paradoksu

Toplum düzeyinde, obezite KVH insidansı ve mortalite riskinde artış ile ilişkili olsa da, bilinen koroner arter hastalığı olanlarda kanıtlar çelişkilidir. Koroner arter hastalığı veya PKG geçirmiş hastaların sistematik değerlendirmeleri, obezitenin olumsuz bir prognoza karşı koruyucu görüldüğü bir 'obezite paradoksunu' düşündürmektedir.³⁶⁶⁻³⁶⁹

4.6.5 Tedavi

Diyet, egzersiz ve davranış değişiklikleri, fazla kilo ve obezitenin dayanak tedavileri olsa da (Tablo 12), uzun süreli tedavide genellikle başarısız olurlar. BKİ ≥ 40 kg/m² olan hastalarda veya BKİ ≥ 35 kg/m² olan kişilerde yüksek riskli komorbid durumların varlığında orlistat ile tıbbi tedavi³⁸⁸ ve/veya obezite cerrahisi (bariyatrik cerrahi)³⁸⁹ tek seçenektir. Bu hastalar, önceden geleneksel diyet ve egzersiz yöntemlerini denemiş, kontrolsüz psikiyatrik bozuklukları olmayan ve ameliyatın faydalarının risklerinden daha fazla olacağı yeterlilikte sağlıklı olmalıdır. Obezite cerrahisi alanında temel sorunlar, mevcut çeşitli prosedürler ve ilişkili riskleri azaltmak için geliştirilecek tekniklerin ayrıntıları açısından uzlaş-

Tablo 11 Abdominal obezite ve abdominal yağlılık ölçümleri

• Genel obezite ölçümü
• Beden kitle indeksi
• Abdominal yağlılık ölçümleri
• Bel çevresi
• Bel:kalça oranı
• Bel:boy oranı
• Yağ kitlesinin doğrudan ölçümü
• Biyoelektrik empedans ölçümü
• Cilt kıvrımı kalınlığı
• Genel obezite ve abdominal obezite ölçümleri
• Dual-enerji X-ray absorbsiyometri
• Ultrasonografi
• Bilgisayarlı tomografi
• Manyetik rezonans görüntüleme

eksiklikleridir.

En önemli yeni bilgiler

- Düşük kilolu olmanın artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkisi dışlanamamaktadır.

Kanıtlardaki boşluklar

- Bölgesel yağlanma ölçümlerinin gelecekte KVH oluşturma riski taşıyan kişileri belirlemede BKİ'ne ek öngördürücü değeri olup olmadığı bilinmemektedir.
- Fazla kilolu ve obez insanların yönetiminde diyet, egzersiz ve davranış değişikliğinin göreceli rollerini tanımlanmamıştır.

4.7 Kan basıncı

Anahtar mesajlar

- Yüksek KB, KKH, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, PAH, böbrek yetersizliği ve atriyal fibrilasyon için önemli bir risk faktörüdür.

4.7.1 Giriş

Yüksek KB birçok epidemiyolojik çalışmada KKH, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, PAH, böbrek yetersizliği ve daha yakın zamanda atriyal fibrilasyonun bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.^{409,410} KB düzeyinin kognitif işlevlerle ters bağlantılı olduğu ve hipertansiyonun demans sıklığında artışla ilişkili olduğuna dair gözlemsel kanıtlar da mevcuttur.⁴¹¹ Toplam >1 milyon kişiyi kapsayan gözlemsel verilerde, sistolik 115 mmHg, diyastolik 75 mmHg KB düzeyinin üzerinde, hem KKH hem de inme nedenli ölümün progresif ve doğrusal olarak arttığı görülmüştür.⁴¹²

Bazı çalışmalarda geniş bir nabız basıncının (SKB ile DKB farkı) bazı tek başına SKB veya DKB değerlerine göre olumsuz kardi-

yovasküler gidişi daha iyi öngördürebileceği⁴¹³ ve özellikle yüksek risk altındaki sistolik hipertansiyonlu hastaları belirleyebileceği gösterilmiştir.⁴¹⁴ Ancak, 61 çalışmanın (%70'i Avrupa'da yapılmış) gözlemsel verilerinin büyük bir meta-analizde,⁴¹² nabız basıncı hem SKB hem de DKB'den daha az öngördürücü bulunmuştur. Bu meta-analiz ayrıca nabız basıncının katkısının 55 yaşından sonra arttığını doğrulamıştır.

Yüksek KB'li bireylerde KVH'nın diğer risk faktörleri (diyabet, insülin direnci, dislipidemi) ve hedef organ hasarı daha yaygındır. Risk faktörleri birbirleri ile etkileşebileceğinden, KB'nin sadece hafif veya orta derecede yükselmesine rağmen, hipertansif hastaların genel riski artar.

4.7.2 Hipertansiyonun tanımı ve sınıflaması

Hipertansiyonun tanımı ve sınıflaması Tablo 13'de gösterilmiştir.

İzole sistolik hipertansiyon, diastolik değerler <90 mmHg olduğu sürece, SKB değerlerine göre belirtilen aralıklarda (1, 2 ve 3) sınıflandırılmalıdır. Sınıf 1, 2 ve 3 sırasıyla hafif, orta ve şiddetli hipertansiyon sınıflandırmasına karşılık gelir. Bu terimler bugün için, toplam kardiyovasküler risk ölçümü ile karışmalarını önlemek amacıyla, atlanmaktadır.

4.7.3 Tanısal değerlendirme

Güncel Avrupa Hipertansiyon Derneği-ESC kılavuzu⁴⁰¹ hipertansif hastalarda aşağıdaki testlerin rutin yapılmasını önermektedir: açlık plazma glikozu ile total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık trigliseritleri, potasyum, ürik asit, kreatinin, tahmini kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault formülü ile) veya tahmini GFH [eGFH; Böbrek Hastalığında Diyetin Modifikasyonu (MDRD) formülünü kullanarak; CKD-EPI denklemi MDRD çalışması denklemine göre hem genel olarak, hem de birçok alt grupta, ama özellikle eGFR >60 ml/dak/1.73 m² olanlarda daha doğru sonuç verir], hemoglobin ve hematokrit için serum testleri, idrar analizi (mikroalbuminüri için strip testi ve sediment, strip testi pozitif ise kantitatif proteinüri) ve EKG. Buna karşılık, ekokardiyografi, karotis ultrasonografisi, ABI, fundoskopi ve nabız dalga hızı ölçümü önerilen testler olarak listelenmiştir. Açlık plazma glikozu >5.6 mmol/L (100 mg/dL) veya glikozile hemoglobin (HbA1c) %5.7-6.4 [Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) standardizasyonu] ise, glikoz tolerans testi önerilir (Bölüm 4.8). Evde kan basıncı ölçümü veya 24 saatlik ayaktan kan basıncı takibi önerilen testler arasında yer alır.

4.7.4 Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı herkeste birkaç kez, birkaç farklı durumda ölçülmelidir. KB sadece hafifçe yükselmiş ise, birkaç aylık bir süre içinde ölçümler tekrarlanarak bireyin 'olağan' KB için kabul edilebilir bir tanım elde edilir ve gerekiyorsa ilaç tedavisine başlanma kararı verilir. KB daha belirgin artmışsa ya da hedef organ hasarı, diğer kardiyovasküler risk faktörleri veya kanıtlanmış kardiyovasküler veya böbrek hastalığı eşlik ediyorsa, tedavi kararlarını vermek için daha kısa bir süre içinde tekrarlanan KB ölçümleri gerekir. Çeşitli vesilelerle tekrarlanan KB ölçümleri ilk birkaç ziyaret sonrasında KB yüksekliği kaybolan nispeten çok sayıda kişiyi belirlemek için gereklidir. Bu kişiler genel topluma göre daha sık KB ölçümü gerektirebilir, ancak kardiyovasküler riskleri olasılıkla düşük olduğu için ilaç tedavisi gerekmez.

Enfarktüs öncesi hipertansiyon tedavisi almakta olan miyokart

Tablo 12 Erişkinlerde vücut ağırlığının beden kitle indeksi olarak sınıflandırılması³⁸⁷

Erişkinler (>18 yaş)	Beden kitle indeksi (kg/m ²)
Zayıf	<18.5
Normal	18.5–24.9
Fazla kilolu	25–29.9
Obez	≥30
Sınıf 1	30–34.9
Sınıf 2	35–39.9
Sınıf 3	≥40
Sınıf 4	≥50
Sınıf 5	≥60

Ulusal Sağlık Enstitüsü ve DSÖ sınıflandırma şemaları sınıf 4 ve 5 obeziteyi kapsamaktadır.

enfarktüsü geçirmiş hastalarda, KB çok düşük kalabilir, hatta antihipertansif tedavi almadan normotansif değerlere dönebilir. Bu gibi durumlarda, tekrar hipertansif değerlere dönüş olup olmadığını tespit etmek için, sık sık KB ölçülmeli ve gecikmeden yeniden tedavi başlatılmalıdır.

4.7.5 Ofiste veya klinikte kan basıncı ölçümü

Cıvanın tıbbi kullanımı bazı Avrupa ülkelerinde yasaklandığı için, cıvalı olmayan KB ölçüm cihazları giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu cihazlar düzgün test edilmeli ve standartlaştırılmış protokollere göre denetlenmelidir.⁴¹⁵ Parmaklarda veya bilek üzerinde KB ölçen cihazlardan, hatalı sonuç verme olasılıkları nedeniyle, kaçınılmalıdır. KB'nin cıvalı bir tansiyon aleti ile eğitimli bir gözlemci tarafından oskültatuar teknikle ölçülmesi, ofis veya klinikte ölçüm için tercih edilen yöntem olmaya devam etmektedir.

4.7.6 Ayaktan ve evde kan basıncı izlemi

Hem ayakta hem de evde KB ölçümleri prognoz ile yakından ilişkilidir.⁴¹⁶ Ölçümler sadece tedavi edilmeyen bireylerde değil, tedavi edilen hastalarda da tedavinin etkinliğini izlemek ve ilaçla-

Kan basıncı ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Kilo kontrolü, fiziksel aktivitenin artırılması, alkol alımının azaltılması, tuz kısıtlaması ve meyve-sebze ile düşük yağlı süt ürünlerinin tüketilmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri tüm hipertansif hastalara ve yüksek normal KB'li bireylere önerilir.	I	B	Güçlü	274,285, 390–393
Bütün temel antihipertansif ilaçlar (yani diüretikler, ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonistleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve beta-blokerler) KB düşürücü etki bakımından birbirlerinden farklı değildir ve bu nedenle başlangıç ve devam tedavisinde önerilirler.	I	B	Güçlü	394
Yeni başlayan diyabet riskini artırmaları nedeniyle çoklu metabolik risk faktörleri bulunan hipertansif hastalara beta-blokerler ve diüretikler önerilmez.	III	A	Güçlü	395,396
Diyabetik hastalarda, bir ACE inhibitörü ya da bir renin-anjiyotensin reseptör blokleri önerilir.	I	A	Güçlü	397-399
SCORE risk tablosu ile risk sınıflaması her hipertansif hastaya minimal bir gereklilik olarak önerilir.	I	B	Güçlü	45,400
Subklinik organ hasarının SCORE ^d dan bağımsız olarak kardiyovasküler ölümü öngördüğü kanıtlanmıştır. Özellikle düşük veya orta riskli (SCORE %1–4) bireylerde, subklinik organ hasarı araştırılması teşvik edilmelidir.	IIa	B	Zayıf	45,400
Evre 3 hipertansiyonu veya evre 1 ya da 2 hipertansiyonu olan yüksek veya çok yüksek toplam kardiyovasküler risk altındaki hastalarda ilaç tedavisine derhal başlanması önerilir.	I	C	Güçlü	401
İlaç tedavisi, orta derecede toplam kardiyovasküler risk bulunan evre 1 veya 2 hipertansiflerde birkaç hafta, başka bir risk faktörü olmayan evre 1 hipertansif hastalarda yaşam tarzı değişimleri denenerek birkaç ay geciktirilebilir.	IIb	C	Zayıf	401
Tüm hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı <140 mmHg (ve diyastolik kan basıncı <90 mmHg) altına düşürülmelidir.	IIa	A	Güçlü	402-404
Bilinen kardiyovasküler hastalığı veya tip 2 diyabeti veya hesaplanmış 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski >%5 olan tüm hipertansif hastalarda statin tedavisi düşünülmelidir.	IIa	B	Güçlü	405
Kardiyovasküler olayları olan hipertansif hastalara antitrombotik tedavi, özellikle düşük doz aspirin önerilmelidir.	I	A	Güçlü	398
Kardiyovasküler olay geçirmemiş ama böbrek işlevleri azalmış veya yüksek kardiyovasküler risk altındaki hipertansif hastalarda antitrombotik tedavi düşünülebilir.	IIb	A	Zayıf	406-408

ACE inhibitörü: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü; KB: Kan basıncı.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Tablo 13 Kan basıncı değerlerinin tanımı ve sınıflaması^a

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

KB: Kan basıncı.

^aTedavi edilmemiş bireylerde KB

ra uyumu artırmak amacıyla yararlı olabilir. Ayrıca, iki özel klinik durumun teşhis edilmesini de sağlarlar; yüksek ofis KB ve normal ambulatuar KB değerleri ile karakterize 'beyaz önlük' veya izole klinik hipertansiyonu ve normal ofis KB ve yüksek ambulatuar KB değerleri ile karakterize 'maskeli' hipertansiyon.⁴¹⁷ Hipertansiyonun tanımında, 24-saatlik izlem ve evde KB ölçümleri için kullanılan KB eşik değerleri, ofis veya klinik ölçüm değerlerinden farklıdır (Tablo 14).

4.7.7 Hipertansiyonda risk sınıflaması

Farmakolojik tedaviye başlama kararı yalnızca KB düzeyine değil, aynı zamanda uygun bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri gerektiren toplam kardiyovasküler riske bağlıdır. Amaç;

- Klinik kardiyovasküler ve böbrek hastalığı varlığını
- Subklinik KVH varlığını
- Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik edip etmediğini belirlemektir.

Oluşmuş kardiyovasküler veya böbrek hastalığı (Tablo 15), KB düzeyi ne olursa olsun, sonradan gelişebilecek kardiyovasküler olay riskini dramatik olarak artırır. Bu durum, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin birlikteliğinde de söz konusudur, buna diyabet de dahildir.

Diğer risk faktörlerinin eşlik etmesi (sigara, plazma kolesterolünde artış, diyabet, aile erken KVH öyküsü) hafif KB yüksekliğinin getirdiği riske büyük ölçüde katkı yapar.⁴⁵ SCORE risk tablosu kullanılarak risk sınıflaması her hipertansif hastada asgari gerekliliktir.

Hedef organ hasarı, vasküler hastalık sürecinde bir ara aşama ve genel kardiyovasküler riskin bir belirleyicisidir. Bu nedenle, organ tutulumu belirtileri dikkatle araştırılmalıdır.

Sokolow-Lyons indeksi, Cornell voltaj QRS süresi çarpımı ya da yeni geliştirilen Novacode hesaplamasına⁴¹⁸ göre tespit edilen elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi (SVH), kardiyovasküler olayların bağımsız bir öngördürücüsüdür. EKG SVH, SVH gerilemesini belgeleyecek bir araç olarak da kullanılabilir.⁴¹⁹ SVH

gerilemesi olasılıkla yeni başlayan AF sıklığında azalma ile ilişkilidir. Yeni bir prospektif çalışma, EKG'de SVH bulgusu olmayan hipertansif hastalarda aVL'deki R dalgası voltajının prognostik önemi üzerinde durmuştur.

Ekokardiyografi SVH tanısı ve kardiyovasküler riski öngördürmede elektrokardiyografiden daha duyarlıdır ve genel riskin daha hassas değerlendirilmesine ve tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir. Ekokardiyografi ile saptanan kardiyak anomaliler sol ventrikül kütlesi ve geometrik SVH tipini daha doğru değerlendirir ve ek bir öngördürücü değeri vardır.⁴²⁰

IMK ölçümü veya plakların varlığı ile karotis ultrasonografisi hem inme hem de miyokart enfarktüsünü öngördürür.⁴²¹ Ana karotis arterleriyle (aterosklerozun nadir bir bölgesidir) sınırlı ultrasonografik tarama sadece vasküler hipertrofiyi saptar, oysa ateroskleroz değerlendirmesi plakların daha sık olduğu çatalanmalar ve/veya internal karotisin taranmasını gerektirir. Bu değişiklikler rutin muayenede hedef organ hasarı olmayan tedavi edilmemiş hipertansif kişilerde yaygındır; bu yüzden, karotid ultrasonografisi sıklıkla vasküler hasarı tespit edebilir ve risk değerlendirmesini daha hassas hale getirebilir.

ABI değerinin <0.9 olması da arteriyel hasar kanıtı olabilir. Karotis IMK ölçümleri erken aterosklerotik değişiklikleri belirleyebilirken,⁴²¹ düşük bir ABI ilerlemiş aterosklerozu düşündürür.⁴²²

Karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü atardamar sertliğinin kapsamlı bir noninvaziv değerlendirmesini sağlar⁴²³ ve komplikasyonsuz esansiyel hipertansiyonu olan hastaların yanı sıra genel toplumda da tüm nedenli ve kardiyovasküler morbidite, koroner olaylar ve inme için bağımsız bir öngördürücü değere sahiptir. Aortik sertlik ve olaylar arasındaki ilişki sürekli olmakla birlikte, orta yaşlı hipertansif hastalarda >12 m/s'lik bir eşik değer aort işlevlerinde önemli değişikliklerin ılımlı bir belirleyicisi olabileceği öne sürülmüştür.

Hipertansiyona bağlı böbrek hasarı tanısı, böbrek işlevlerinde azalma ve/veya yüksek idrar albümin atılımı saptanmasına dayanır. Böbrek yetersizliği MDRD, Cockcroft-Gault formülü veya CKD-EPI kullanılarak hesaplanan tGFH'ye göre sınıflandırılır. Üç formülün yardımıyla vücut serum kreatinin değerleri halen normal sınırlarda olan ve düşük vücut ağırlığı ve/veya ilerlemiş yaşı olan bireylerde, hafif böbrek yetersizliği tespit edilebilir.

Hipertansif hastalarda, diyabet olsun ya da olmasın, mikroalbuminüri düzeyi şu anda kullanılan eşik değerlerin altında bile olsa, kardiyovasküler olayları öngördürür.⁴²⁴ Birçok çalışmada kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan mortalite ile erkeklerde ≥3.9 mg/g, kadınlarda ≥7.5 mg/g idrar protein/kreatinin oranı arasında sürekli bir ilişki bildirilmiştir. Mikroalbuminüri spot idrar örneklerinden (idrar örneği toplanmasındaki yanlışlıklar nedeniyle 24 saatlik ya da gece idrar örnekleri tercih edilmemektedir) idrar albümin konsantrasyonunun idrar kreatinin konsantrasyonuna bölünmesiyle ölçülebilir.

Sonuç olarak, subklinik organ hasarının SCORE'dan bağımsız olarak kardiyovasküler ölümü öngördüğü kanıtlanmıştır ve bu birliktelik özellikle düşük veya orta riskli (SCORE %1-4) bireylerde, risk değerlendirmesini düzeltebilir.⁴⁰⁰

4.7.8 Kim tedavi edilmeli ve ne zaman antihipertansif tedavi başlanmalı?

Antihipertansif tedaviye başlama kararı KB (Tablo 13) ve toplam

kardiyovasküler riske (Tablo 15) bağlıdır. Tekrarlanan KB ölçümleri, evre 2 veya 3 hipertansiyonu gösteren tüm hastalar tedavi adaydır. Plasebo-kontrollü çalışmaların büyük bir kısmı, bu KB değerleri olan hastalarda, KB düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi toplam risk düzeyinden bağımsız olarak azalttığını kesin olarak göstermiştir.

Geçmiş yıllarda hafif hipertansiyon çalışmalarına çoğunlukla yüksek riskli hastalar dahil edildiği için, evre 1 hipertansiyonu olan hastalarda tedavinin yararına dair kanıtların yetersiz olduğunu kabul etmek gerekir.

Farmakolojik tedaviye başlamanın ivediliği toplam kardiyovasküler risk düzeyine bağlıdır. Yüksek riskli hipertansif hastalarda KB kontrolünü sağlamada gecikme olumsuz sonuçlar doğurur. İlaç tedavisi, evre 3 hipertansiyonun yanı sıra evre 1 ve 2 hipertansiyonu olan yüksek veya çok yüksek toplam kardiyovasküler risk altındaki hastalara da derhal başlanmalıdır. Toplam kar-

Tablo 14 Farklı kan basıncı ölçüm tipleri ile hipertansiyon tanımı için kan basıncı eşik değerleri

	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Ofis veya klinik	140	90
24-saatlik	125-130	80
Gündüz	130-135	85
Gece	120	70
Ev	130-135	85

KB: Kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; SKB: Sistolik kan basıncı

diyovasküler riski orta düzeyde olan evre 1 veya 2 hipertansif hastalarda, ilaç tedavisi birkaç hafta, başka risk faktörü olmayan evre 1 hipertansiyonu olanlarda birkaç ay geciktirilebilir. Ancak, bu hastalarda dahi, uygun bir süre ilaç dışı önlemler sonrasında KB kontrolü sağlanamaması ilaç tedavisi eklenmesine yol açabilir. Genel olarak, organ hasarı gelişmeden ya da geri döndürülemez hale gelmeden erken dönemde KB düşürücü tedavi verilmesi sağduyulu bir öneri olarak görünmektedir. Bunun nedeni, yüksek riskli hipertansif hastalarda yoğun kardiyovasküler ilaç tedavisinin bile -yararlı olsa da- toplam kardiyovasküler riski yüksek risk eşliğinin altına düşürmemesidir.

Yüksek normal KB olan diyabetli hastalarda antihipertansif ilaç tedavisi başlanması şu anda prospektif çalışma kanıtlarıyla desteklenmemektedir. Şimdilik, diyabet ve yüksek normal KB olan hastalarda subklinik organ hasarı (özellikle mikroalbuminüri veya proteinüri) varsa tedaviye başlanması daha sağduyulu bir öneri olarak görünmektedir.

Diyabet veya kardiyovasküler olay öyküsünün eşlik etmediği yüksek normal KB'li (SKB 130-139 veya DKB 85-89 mmHg) olgularda, hipertansiyon başlangıcının geciktirilmesi dışında, tedavi

yararına dair çalışma kanıtı mevcut değildir.

Yaşam tarzı önlemleri ve yakın KB izlemi, düşük veya orta ek riskli yüksek normal KB olan bireylere önerilmelidir.⁴⁰¹

4.7.9 Nasıl tedavi etmeli?

4.7.9.1 Yaşam tarzı

Tek başına yaşam tarzı değişimi hafif yüksek KB olan hastalar için yeterli olabilir ve antihipertansif ilaç alan hastalarda da, KB kontrolünü sağlamak için gereken antihipertansif ilaç dozunu azaltabilecekleri için, her zaman önerilmelidir.

Yaşam tarzı girişimleri şunları içerir: kilolu bireylerde ağırlık azaltılması; sodyum klorür kullanımının <5 g/gün olacak şekilde azaltılması; alkol tüketiminin erkeklerde 20 g/gün ve kadınlarda 10 g/gün etanolü aşmayacak şekilde kısıtlanması ve sedanter bireylerde düzenli fiziksel aktivite.

Artmış potasyum tüketiminin KB düşürücü etkisi DASH diyetiyle (meyve, sebze ve az yağlı süt ürünleri açısından zengin, kolesterol, doymuş ve toplam yağ içeriği az) iyi belgelendiği için, hipertansif hastalara genellikle daha fazla meyve ve sebze (günde 4-6 porsiyon, yani 400 gr) tüketmeleri ve doymuş yağ ile kolesterol alımını azaltmaları önerilebilir.

Sigaranın kardiyovasküler risk üzerinde özellikle olumsuz etkisi olduğu için, hipertansif sigara içicilerine sigarayı bırakmada büyük bir gayretle yardımcı olmalı, nikotin replasmanı, bupropion tedavisi veya vareniklin düşünülmelidir. Sigaranın akut KB yükseltici etkisi gündüz KB'sini artırabileceği için,⁴²⁵ en azından ağır içicilerde, doğrudan KB kontrolünü olumlu etkileyebilir. Yaşam tarzı değişikliklerine uzun süreli uyum sağlayılabileceği için, KB ölçümleri ile bağlantılı olarak önerilerin pekiştirilmesi gereklidir.

4.7.9.2 Antihipertansif ilaçlar

Hem aktif tedavi ile plaseboyu, hem de farklı bileşikleri temel alan tedavi rejimlerini karşılaştıran çok sayıda randomize antihipertansif tedavi çalışması, şu bulguları onaylamıştır: (i) antihipertansif tedavinin başlıca yararları KB düşüşü ile ilgilidir ve kullanılan ilaçlardan büyük ölçüde bağımsızdır; (ii) tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler (klortalidon ve indapamid), beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri KB'yi yeterli düşürüp kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini belirgin şekilde azaltabilir. Bu nedenle bu ilaçların tümü, monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak, antihipertansif tedavinin başlangıç ve devamında önerilir.

Beta-blokerlerin ilk seçenek antihipertansif ilaçlar olarak konumu son on yılda sorgulanmıştır. Toplam 147 randomize çalışmanın son meta-analizinde³⁹⁴ inmenin önlenmesinde beta-blokerlerin hafif dezavantajlı olduğu (diğer ajanlarla %29 azalmaya karşı %17 azalma), ama koroner olaylar ve kalp yetersizliğinin önlenmesinde diğer ajanlara benzer etkili ve yakın zamanda koroner olay geçirmiş hastalarda diğer ilaçlardan daha yüksek etkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular longitudinal İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) izlemi ile tutarlıdır.⁴²⁶ Ayrıca, hastaların randomize çalışmalardan daha uzun süreyle farklı antihipertansif tedavi rejimleri ile tedavi edildiği ve atenolol temelli tedavi ile kardiyovasküler olay sıklığının diğer antihipertansif ajanlardan yüksek bulunmadığı büyük bir gözlemsel çalışma ile örtüşmektedir.⁴⁰⁵

Ancak beta-blokerler kilo alımına neden olmaları, lipit metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri,³⁹⁵ ve (diğer ilaçlar ile

karşılaştırıldığında) yeni başlayan diyabet insidansını artırmaları nedeniyle, çoklu metabolik risk faktörleri (yani abdominal obezite, bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı) olan hipertansif hastalarda, yeni diyabet riskini artıran durumlarda tercih edilmemelidir. Bu, özellikle yüksek dozlarda kullanınca, dislipidemik ve diyabetojenik etki yapan tiazid grubu diüretikler için de geçerlidir. Tiazidler, yeni başlangıçlı diyabette göreceli artış gösteren çalışmalarda genellikle beta-blokerler ile birlikte verilmiştir, bu nedenle iki ajanın katkısı arasında bir ayırım yapmak güçtür. Bununla birlikte, bu durum, karvedilol ve nebivolol gibi, daha az ya da hiçbir dismetabolik etkisi olmayan ve geleneksel beta-blokerler ile karşılaştırıldığında yeni başlayan diyabet oranı daha düşük olan damar genişletici beta-blokerler için geçerli olmayabilir. Dahası, ilaç kullanımına bağlı gelişen diyabetin doğal yolla gelişen diyabetle aynı olumsuz prognozu taşıyıp taşımadığı hâlâ belirsizdir.

Orta önemdeki sonlanım noktalarını değerlendiren çalışmalar farklı antihipertansif ajanlar veya bileşikler arasında başka farklar da olduğunu düşündürmektedir: ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri, fibrotik bileşeni de dahil olmak üzere, SVH'nın geriletilmesinde özellikle etkilidir; ayrıca mikroalbüminüri ve proteinürinin azaltılması, böbrek işlevlerinin korunması ve son dönem böbrek hastalığının geciktirilmesinde de etkilidirler; kalsiyum antagonistleri, SVH'da etkili olmanın yanı sıra, özellikle karotis hipertrofisi ve aterosklerozunun ilerlemesini yavaşlatmada yararlı görünmektedir.

Diğer sınıf ajanlarının yararlarına ilişkin kanıtlar çok daha sınırlıdır. Alfa1-blokerler, merkezi etkili ilaçlar [alfa2-adrenoreseptör agonistleri ve imidazolin (11) reseptör agonistleri] ve antialdosteron ilaçlar etkili şekilde KB'yi düşürürler. Ancak, bu ilaçların hipertansiyonda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltma yeterliliklerini belgeleyen veri yoktur. Bu ajanlar, yine de, kardiyovasküler

Tablo 15 Hipertansiyonda prognozu etkileyen faktörler

Risk faktörü	Hedef organ hasarı	Diabetes mellitus	Oluşmuş KVH veya böbrek hastalığı
SKB ve DKB	Elektrokardiyografik SVH (Sokolow-Lyons >38 mm veya Cornell >2440 mm/ms) veya Novacode SVKl >130 g/m ² (E), >115 g/2 (K).	Açlık plazma glikozu ≥7.0 mmol/L (126 mg/dl) veya yüklenme sonrası plazma glikozu >11.0 mmol/L (198 mg/dL).	Oluşmuş KVH veya böbrek hastalığı Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak.
Nabız basıncı (yaşlılarda)	Ekokardiyografik SVHa [SVKl ≥125 g/m ² (E), ≥110 g/m ² (K)]		Kalp hastalığı: miyokart enfarktüsü, angina, koroner revaskülarizasyon, kalp yetersizliği.
Yaş (E> 55 yaş, K> 65 yaş)	Karotis duvar kalınlaşması (IMK >0.9 mm) veya plak		Böbrek hastalığı: Diyabetik nefropati, böbrek yetersizliği [serum kreatinini >133 µmol/L (1.5 mg/dL) (E), >124 µmol/L (1.4 mg/dL) (K)], proteinüri (>300 mg/24 saat).
Sigara	Karotis-femoral NDH >12 m/sn		PAH
Dislipidemi: TK >5.0 mmol/L (190 mg/dL); ya da LDL kolesterol >3.0 mmol/L (115 mg/dL); veya HDL kolesterol <1.0 mmol/L (40 mg/dL) (E), <1.2 mmol/L (46 mg/dL) (K); veya TG >1.7 mmol/L (150 mg/dL)	ABI <0.9		İlerlemiş retinopati: kanamalar veya ek-süda, papilla ödemi.
Açlık plazma glikozu 5,5-6,9 mmol/L (100-125 mg/dL)	Plazma kreatininde hafif artış: 115-133 mmol/L (1.3-1.5 mg/dL) (E), 107-124 mmol/L (1,2-1,4 mg/dL) (K)		
Anormal glikoz tolerans testi	Düşük tGFHb (<60 mL/dak/1.73 m ²) veya kreatinin klirensi (<60 ml/dak)		
Abdominal obezite: bel çevresi >102 cm (E), >88 cm (K)	Mikroalbüminüri 30-300 mg/24 saat veya albümin/kreatinin oranı: ≥ 22 mg/g (≥ 2.5 mg / mmol) (E), ≥31 mg/g (≥3.5 mg / mmol) (K)		
Ailede erken KVH öyküsü: yaş <55 yaş (E), <65 yaş (K).			

ABI: Ayak bileği-kol indeksi; KVH: Kardiyovasküler hastalık; DKB: Diyastolik kan basıncı; E: Erkekler; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; IMK: İntima-media kalınlığı; K: kadınlar; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; NDH: Nabız dalga hızı; PAH: Periferik atardamar hastalığı; SKB: Sistolik kan basıncı; SVH: Sol ventrikül hipertrofisi; SVKl: Sol ventrikül kütle indeksi; tGFH: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı; TG: Trigliserit; TK: Total kolesterol.

*Konsantrik SVH için maksimal risk: artmış SVKl ile duvar kalınlığı/yarıçap oranı ≥0.42.

korumanın belgelendiği çalışmalarda sıklıkla ilave ilaç olarak kullanılmıştır ve bu nedenle kombinasyon tedavinde kullanılabilir.

Renin ve pro-renin etkisini özgül reseptörleri üzerinde inhibe aliskiren, hipertansiyonda KB'yi etkili şekilde düşürür⁴²⁷ ve anti-proteinürik bir etkisi vardır. Ancak, kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi henüz kanıtlanmamıştır, yine de bir dizi çalışması sürmektedir.

Maliyet konuları asla etkinlik, tolerabilite ve bireysel hasta güvenliği üzerinde egemen olmamalıdır. Etkinliği 24 saat süren ilaçlar tercih edilmelidir. Tedavinin basitleştirilmesi, tedaviye uyumu geliştirir, 24-saat etkili KB kontrolü ise etkin 'ofis' KB kontrolüne ek prognostik öneme sahiptir. Uzun etkili ilaçlar KB değişkenliğini en aza indirir ki, bu da organ hasarı gelişimi ve kardiyovasküler olay riskine karşı koruma sağlar.

4.7.9.3 Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi hastaların çoğunda KB'yi kontrol etmek için gereklidir. Bu nedenle başka sınıftan bir ilacın eklenmesi, ilk ilacın yan etkileri veya herhangi bir KB düşürücü etkisinin görülmemesi nedeniyle kesilmesi gerekmediği sürece, önerilebilir bir tedavi olarak kabul edilir. İki farklı sınıftan ilacın birleştirilmesi ile sağlanan ek KB düşüşü, bir ilacın dozunun iki katına çıkarılması ile elde edilen düşüşün yaklaşık beş katı büyüklüğündedir.⁴²⁸ İki ilacın kombinasyonu, özellikle erken KB kontrolü istenen bazı yüksek riskli hastalarda, tedavi başlangıcında da avantaj sağlayabilir. Sabit doz kombinasyonlar tedaviyi basitleştirir ve böylece hasta uyumunu artırır. Klinik gidişte olumlu sonuçlar veren çalışmaların kanıtları, özellikle bir diüretik bir ACE inhibitörüyle veya bir anjiyotensin reseptör antagonistiyle veya bir kalsiyum antagonistiyle kombinasyonuyla elde edilmiştir.^{429,430}

Olumsuz klinik olayları azalttığına dair araştırma kanıtları olmasına rağmen, beta bloker/diüretik kombinasyonu diyabet gelişimini tetikler ve bu sebeple başka nedenlerden dolayı gerekli olmadıkça bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. ACE inhibitörü ile anjiyotensin reseptör blokeri kombinasyonunun ciddi yan etkileri artırdığı tutarlı olarak gösterilmiştir.⁴³¹ Proteinüri nefropati hastalarında özgün avantajları (daha güçlü anti-proteinürik etki nedeniyle) olay-tabanlı çalışmalarda onaylanmayı beklemektedir.

Hipertansif hastaların %15-20'sinde, KB kontrolü elde etmek için üç ilacın kombinasyonu gereklidir; en akılcı kombinasyon bir renin-anjiyotensin sistem blokeri, bir kalsiyum antagonisti ve etkili dozlarda bir diüretik olarak görülmektedir.

4.7.9.4 Kan basıncı hedefleri

Tüm hipertansif hastalarda SKB'nin <140 mmHg (ve DKB <90 mmHg) düşürülmesini önermek için yeterli kanıt mevcuttur. Yalnızca yaşlı hipertansif hastalarda, randomize çalışmalarda SKB'nin <140 mmHg düşürülmesinin yararı incelenmediği için, kanıtlar eksiktir.

Önceki kılavuzların⁴⁰¹ diyabetik ve çok yüksek kardiyovasküler risk altındaki (önceki kardiyovasküler olaylar nedeniyle) hastalarda daha düşük bir SKB (<130 mmHg) hedeflenmesi yönündeki önerileri çalışma kanıtlarıyla tutarlı şekilde desteklenmemiştir. Geniş ölçekli çalışmaların (örneğin ONTARGET, INVEST ve VALLUE) post-hoc analizleri, randomize olmayan grupların karşılaştırmasının doğuracağı sınırlamalara rağmen, en azından yüksek riskli hipertansif hastalarda, sistolik KB'nin 130 mmHg'nin altına düşürülmesinin -belki inme haricinde- bir avantajı olmadığı-

nı, hatta zararı bile olabileceğini düşündürmektedir. SKB'nin 130 mmHg'nin altına düşürülmesi sonrası gelişebilecek bir J-eğrisi fenomeni göz ardı edilemez.⁴³²

Bariz sınırlılıkları ve düşük kanıt gücüne rağmen, çalışma verilerinin post-hoc analizleri SKB'nin ~120 mmHg ve DKB'nin ~75 mmHg seviyesine düşürülmesiyle kardiyovasküler olay insidansında ilerleyici bir azalma olduğunu göstermiştir,⁴¹² ancak düşük KB değerlerinde ek yarar oldukça küçüktür. İlerlemiş aterosklerotik hastalığı olan hastalar dışında, bu değerlerde bir J-eğrisi fenomeni oluşması olası değildir.

Mevcut verilere dayanarak, tüm hipertansif hastalarda SKB/DKB'yi 130-139/80-85 mmHg aralıklarındaki değerlere, ve olasılıkla bu aralıkların düşük değerlerine yakın düzeylere, indirmek mantıklı bir öneri olabilir. Özgün RKC'lerle daha fazla sayıda kanıt oluşturulması arzu edilmektedir.

4.7.9.5 Özel durumlarda hipertansiyon

Diabetes mellitus (Bölüm 4.8'e bakınız)

Diyabetik hastalarda, KB $\geq 140/90$ mmHg olduğunda antihipertansif tedavi her zaman başlanmalıdır. Yüksek-normal KB aralığında tedavi başlanması, şu an için, çalışmaların klinik sonuçları ile yeterince desteklenmektedir.

Mevcut çalışmaların meta-analizleri, diyabette (olasılıkla KB düşüşünün kendisinin koruyucu etkisinden dolayı) bütün antihipertansif ilaç sınıflarının kardiyovasküler komplikasyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tümü tedavide düşünülebilir. Kombinasyon diyabette KB'yi etkili şekilde düşürmek için sıklıkla gereklidir. Bir renin-anjiyotensin sistem blokeri (ACE inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri), nefropati başlanması veya ilerlemesine karşı üstün koruyucu etkisinin kanıtlanmış olması nedeniyle, tedaviye daima dahil edilmelidir.

Yaşlılarda hipertansiyon

Büyük meta-analizler yaşlı hipertansif hastalarda tedavinin oldukça faydalı olduğunu doğrulamaktadır. Yaşı >65 olan hastalardaki oransal yarar genç hastalardan daha az değildir.

Antihipertansif ilaç sınıflarının KB'yi düşürme yeteneklerinin ve kardiyovasküler koruma özelliklerinin, genç ve yaşlı hastalar arasında, anlamlı olarak fark ettiği iddiası kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, hastanın yaşı ilaç seçimini yönlendirmemelidir. Tiyazid diüretikleri, ACE inhibitörleri, kalsiyum antagonisti, anjiyotensin reseptör antagonisti ve beta-blokerler yaşlılarda da tedavi başlangıcı ve devamında göz önünde bulundurulabilir.

Yaşlılarda, klinik sonuçları çalışmaları sadece başlangıç SKB'si ≥ 160 mmHg olan hastaları ele almış ve hiçbir çalışma tedavi sonunda ortalama <140 mmHg SKB seviyesine ulaşamamıştır. Daha düşük başlangıç ve tedavi değerlerine yönelen sonuçları çalışmaları gelecekte kanıtlara gereksinim vardır.

Antihipertansif tedavinin ≥ 80 yaşındaki hastalarda da yararlı olduğuna dair kanıt, bir sonuçları çalışmasıyla elde edilmiştir. Hastalar 80'i geçtiğinde KB-düşürücü ilaçlarla tedaviye devam etmeli veya başlanmalıdır. Tedaviye monoterapi ile başlamalı ve gerekiyorsa ikinci bir ilaç eklenmelidir. Çok Yaşlılarda Hipertansiyon [Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)] çalışmasında hastalar genellikle iyi durumda oldukları için,⁴³³ HYVET verilerinin daha kırılğan seksenliklere ne ölçüde uyarlanabileceği belirsizdir. Tedavi kararı bireye göre alınmalı ve hastalar tedavi sırasında her zaman, ayakta da KB ölçülerek, dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

4.7.9.6 Tedavinin süresi

Genellikle, antihipertansif tedaviye süresiz olarak devam edilmelidir. Hipertansif hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra, KB çoğunlukla tedavi öncesi seviyelere döner.

4.7.9.8 Lipit düşürücü ilaçlar

Kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı veya tip 2 diyabeti veya 10-yıllık tahmini kardiyovasküler ölüm riski $\geq 5\%$ (SCORE tablolarına dayanarak) olan tüm hipertansif hastalarda Bölüm 4.9'de belirtilen hedeflere ulaşacak şekilde statin tedavisi düşünülmelidir.

4.7.9.8 Antitrombosit tedavi

Antitrombosit tedavi, özellikle düşük dozda aspirin, kardiyovasküler olayları olan hipertansif hastalara reçetelenmelidir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hipertansif hastalarda da, azalmış böbrek işlevleri veya yüksek kardiyovasküler risk olması durumunda, düşünülebilir. Aspirin alan hastalarda daima artmış kanama riski (özellikle gastrointestinal) olasılığına karşı dikkatli olmalıdır.

Önemli yeni bilgiler

- Hipertansiyonda subklinik organ hasarı SCORE'dan bağımsız kardiyovasküler ölüm riskini öngörür ve ikisinin birleşimi özellikle düşük ve orta riskli (SCORE %1-4) bireylerde, risk tahminini iyileştirebilir.
- Yaşı ≥ 80 olan hastalarda antihipertansif tedavi yararlıdır.

Kanıtlardaki boşluklar

- Evre I hipertansiyonu olan bütün bireylere, toplam kardiyovasküler riskleri düşük veya orta olsa da, ilaç verilmeli midir?
- Evre I hipertansiyonu olan yaşlılara ilaç reçetelenmeli midir ve hedef KB $< 140/90$ mmHg olarak kabul edilmeli midir?
- Diyabet veya serebrovasküler veya kardiyovasküler olay öyküsü bulunan hastalarda KB yüksek-normal aralık içinde olsa da ilaç tedavisi başlanmalı mıdır ve bu hastalarda hedef KB $< 130/80$ mmHg olmalı mıdır?
- Çeşitli klinik durumlarda tedavi ile elde edilecek en düşük güvenli KB değerleri nelerdir?
- KB'yi düşürdüğü bilinen yaşam tarzı değişiklikleri aynı zamanda hipertansiyonda morbidite ve mortaliteyi azaltır mı?

4.8 Tip 2 diyabeti olan hastalarda tedavi hedefleri

Anahtar mesajlar

- Diyabette hiperglisememin yoğun kontrolü, mikrovasküler komplikasyonları ve daha az bir ölçüde de olsa, kardiyovasküler hastalık riskini azaltır.
- Diyabette yoğun KB tedavisi mikrovasküler ve makrovasküler olay riskini azaltır.
- Hedefe ulaşmak için genellikle çoklu antihipertansif ilaçlar gereklidir.

4.8.1 Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik kişilerde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Hipertansiyonun etkili kontrolü ve statinlerle kolesterol düzeyinin düşürülmesi kardiyovasküler olay riskini azaltır ve glisemik kontrolün iyileştirilmesinin diya-

betik mikrovasküler komplikasyon (retinopati, nefropati ve nöropati) gelişme riskini önemli ölçüde düşürdüğü yönünde kesin kanıtlar bulunmaktadır. Mevcut veriler, artmış glisemi düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasında bir ilişki olduğuna işaret etse de, yakın zamana kadar özellikle glisemik kontrolü hedef almanın kardiyovasküler son noktaların sıklığını azaltabildiği yönünde çok az kanıt oluşmuştur.

4.8.2 Diyabette kardiyovasküler hastalıklardan korunma ile ilgili mevcut öneriler için kanıtlar

Glikoz yönetimi dışında, KVH'nın önlenmesi genellikle diyabeti olmayan insanlarla aynı ilkeleri izler. Tedavide çok faktörlü bir yaklaşım ile düşük KB, düşük LDL ve total kolesterol düzeylerine ulaşılması özellikle önemlidir ve tedavi hedeflerinin birçoğu diyabet hastaları için daha zorludur. Tip 2 diyabeti olan tipik bir hastada, herbiri mevcut kılavuzlara uygun tedavi edilmesi gereken, çoklu kardiyovasküler risk faktörleri bulunur.

4.8.3 Glikoz kontrolü

UKPDS, metabolik kontrolün iyileştirilmesinin KKH veya diğer kardiyovasküler sonuçların gelişme riskine etkisi değerlendirmiştir.^{434,439} Çalışma miyokart enfarktüsü riskinde, yoğun ve geleneksel tedavi grupları arasında elde edilen %0.9'luk HbA1c farkı ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p=0,052$), %16'luk bir risk azalması göstermiştir. Yoğun tedavi grubunda ortalama HbA1c %7.0'dir (53 mmol/mol). Metformin ile tedavi edilen kilolu hastalarda, miyokart enfarktüsü riskinde anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.01$).

UKPDS'deki çoğu hasta çalışma sonrası ilave bir 10 yıl süresince gözlemsel bir izleme alınmıştır.⁴⁴⁴ Önceden atanmış tedavileri devam ettirmek için herhangi bir girişim yapılmamış ve iki grupta glisemik kontrol hızla birbirine yaklaşmıştır. Yoğun tedavi grubunda diyabete bağlı ölümden %17 ($p=0.01$), miyokart enfarktüsü riskinde %15 ($p=0.01$) ve herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinde %13 göreceli risk azalması görülmüştür ($p=0.007$). Bu 'miras' etkisi diye de tanımlayabileceğimiz etki, metformin kolunda da oluşmuş, metformin ile tedavi edilen hastalar geleneksel tedavi grubuyla karşılaştırıldığında kardiyovasküler olaylardaki azalmayı muhafaza etmişlerdir. Erken, yoğun glisemik kontrolün benzer miras etkileri EDIC/DCCT çalışmasında tip 1 diyabetli hastalarda da görülmüştür.⁴⁴⁵

4.8.4 Glikoz hedefleri

Yakın zamanda sonuçları açıklanan üç çalışma, daha düşük hedef HbA1c düzeyleri ile kardiyovasküler olayların daha azalmasıyla ilgili görme amacıyla düzenlenmiştir.^{435,438,446} ACCORD çalışmada, tip 2 diyabeti ve kardiyovasküler hastalık veya ek kardiyovasküler risk faktörleri öyküsü olan > 10.000 hasta, hedef HbA1c düzeyi < 6.0 (42 mmol/mol) olacak şekilde yoğun tedavi veya standart glisemik kontrol (hedef HbA1c %7.0-7.9, 53-63 mmol/mol) tedavisine randomize edilmiştir. Yoğun tedavi grubunda HbA1c hızla düşmüş, 4 ay içinde medyan HbA1c %6.7 (50 mmol/mol) ve 1 yılda %6.4'e (46 mmol/mol) inmiştir. Çalışma, yoğun tedavi grubunda toplam ölümlerdeki anlamlı artış nedeniyle 3.5 yılda erkenden durdurulmuştur: herhangi bir nedene bağlı ölümler için 257'ye karşı 203 ($p=0.04$) ve kardiyovasküler nedenli ölümler için 135'e karşı 94 ($p=0.02$). Yoğun tedavi grubunda yardım gerektiren hipoglisemi sıklığı anlamlı olarak daha fazla görülmüş

ve bu grup yine anlamlı olarak daha fazla kilo artışı yaşamıştır. Yoğun tedavi grubundaki daha kötü gidişin nedeni belli değildir, fakat hipoglisemi ile ilişkili olabilir.

Diyabet ve Damar Hastalıklarında Girişim [Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE)] çalışması tip 2 diyabeti olan >11.000 hastayı standart veya yoğun glikoz kontrolüne randomize etmiştir.⁴³⁵ Hedef HbA1c %6.5'dir (ACCORD'dan %0.5 daha yüksek). Nihai ortalama HbA1c düzeyi ACCORD çalışmasına benzer düzeylere inmiş, ama yoğun tedavi grubunda HbA1c azalması ADVANCE'ta daha yavaş elde edilmiştir, 6. ayda ortalama HbA1c %7'dir (53 mmol/mol) ve nihai değer olan %6.5'a (48 mmol/mol) 36. aya kadar ulaşılmalıdır. Yoğun kontrol, majör makrovasküler (kardiyovasküler nedeni ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, ölümcül olmayan inme) ve majör mikrovasküler olayların (yeni ya da kötüleşen nefropati ya da retinopati) toplam sayısını anlamlı olarak azaltmıştır, ama sadece mikrovasküler olaylardaki azalma istatistiksel olarak anlamlı olmuştur. Kilo alımı ve hipoglisemi ACCORD çalışmada daha az sıklıktadır.

Daha küçük bir çalışma olan Gazi İşleri Diyabet Çalışmasında [Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)] yoğun tedavi grubunda medyan HbA1c %6.9 (52 mmol/mol), standart grupta %8.4'dür (68 mmol/mol).⁴³⁸ Gruplar arasında, tüm nedenlere bağlı mortalite veya birincil sonlanım noktalarının herhangi bir komponenti açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

4.8.5 Meta-analizler ve sistematik derlemeler

UKPDS, Makrovasküler Olaylarda Prospektif Pioglitazon Klinik Çalışması [Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive)], ACCORD, ADVANCE ve VADT çalış-

malarının verilerinin yoğun glikoz kontrolü ile ilgili bir meta-analizi⁴⁴⁷ ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve KKH olaylarında anlamlı bir azalma göstermiş ama inme veya toplam ölümlerde etki görülmemiştir. Bu analiz, PROactive çalışmasının bir yoğun glikoz kontrolü çalışması değil, pioglitazon ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışma olması nedeniyle eleştirilebilir.⁴⁴⁸ Daha yeni bir meta-analiz, yoğun ve geleneksel glikoz kontrolünü karşılaştıran çalışmaları incelemiş, ama PROactive'i katmamış ve yine UKPDS, ACCORD, ADVANCE ve VADT çalışmalarını değerlendirmiştir.⁴⁴⁹ KKH ve KVH olaylarında anlamlı bir azalma şeklinde benzer sonuçlar bulmuş, ama kardiyovasküler ölüm veya toplam ölümdede bir azalma saptamamıştır. Aynı verileri kullanan başka da sistematik derlemede de aynı sonuçlara varılmıştır.⁴⁵⁰

4.8.6 Kan basıncı

Hipertansiyon genel topluma göre tip 2 diyabet hastalarında daha sık görülür. KB düşürülmesinin KVH gelişme riski üzerindeki etkisi hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastaları içeren çalışmalarda incelenmiştir. Mevcut kanıtların çoğu bu birleşik araştırmaların alt grup analizlerine dayanmaktadır. Örneğin, Yaşlılarda Sistolik Hipertansiyon Programı [Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)] ve Avrupa'da Sistolik Hipertansiyon [Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)] çalışmalarında tedavinin etkileri genel olarak diyabetik gruplarda diyabetik olmayanlardan daha büyüktür. Farklı DKB hedeflerini karşılaştıran Hipertansiyon Optimal Çalışması [Hypertension Optimal Study (HOT)], daha agresif KB (DBP hedefi: 80 mmHg) tedavisinin yararını göstermiş, diyabetiklerde diyabetik olmayan kişilere göre kardiyovasküler olay riskinde azalma ile sonuçlanmıştır.⁴⁴⁰

Diyabet ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Diyabette KVH'nın önlenmesi için hedef HbA1c düzeyinin <%7.0 (<53 mmol/mol) olması önerilir.	I	A	Güçlü	434,435
Statinler diyabette kardiyovasküler riskin azaltılması için önerilirler.	I	A	Güçlü	166,436
Hipoglisemi ve aşırı kilo alımı önlenmelidir. Kompleks hastalığı olanlarda bireysel yaklaşımlar (hedefler ve tedavi seçenekleri) gerekli olabilir.	I	B	Güçlü	435,437, 438
Metformin, tolere edilebiliyorsa ve kontrendike değilse, birinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır.	Ila	B	Güçlü	439
Hedef HbA1c değeri <% 6.5 (<48 mmol/mol) olacak şekilde daha fazla azalma (güvenle ulaşılması mümkün olan en düşük HbA1c değeri) tanıya yararlı olabilir. Uzun süredir diyabeti olan hastalarda bu hedef, mikrovasküler sonuçları azaltabilir.	Iib	B	Zayıf	435
Diyabetiklerde KB hedefinin <140/80 mmHg olması önerilir.	I	A	Güçlü	440,441
Hedef LDL kolesterolü <2.5 mmol/L'dir; aterosklerotik hastalığı bulunmayan hastalarda toplam kolesterol <4.5 mmol/L olabilir; çok yüksek KVH riski altındaki diyabetik hastalar için <1.8 mmol/L gibi daha düşük bir LDL kolesterol hedefi (statinleri yüksek dozlarda kullanarak) belirlenebilir.	Iib	B	Zayıf	442
Aspirin ile antiagregan tedavi, aterosklerotik hastalığa ait klinik kanıt olmayan diyabetiklere önerilmez.	III	A	Güçlü	443

HbA1c: Glikozile hemoglobin; KB: Kan basıncı; KVH: Kardiyovasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

UKPDS'nin bir alt çalışmasında, hipertansiyon hastaları yoğun (ortalama KB 144/82 mmHg) veya daha az yoğun antihipertansif tedaviye randomize edilmiştir.⁴⁴¹ SKB'de 10 mmHg ve DKB'de 5 mmHg bir düşüşle ilişkili olarak inmede %44'lük belirgin ve anlamlı risk azalması ve miyokart enfarktüsünde anlamlı olmayan %21'lik risk azalması olmuştur. UKPDS alt çalışmasının çalışma sonrası izlemi miras etkisini göstermemiştir (yararın devam etmesi için yoğun KB kontrolünün sürdürülmesi gerekir).⁴²⁶ ADVANCE KB Çalışmasında, KB'nin ortalama 135/75 mmHg'ya düşürülmesi kardiyovasküler olay ve toplam mortalite riskini daha da azaltmıştır.³⁹⁷

Diyabetik hastalarda, KB \geq 140/80 mmHg olduğunda antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Diyabette geleneksel olarak önerilen SKB hedefi (yani, 130 mmHg) randomize çalışmalardan gelen kanıtlara değil, epidemiyolojik kanıtlara dayanmaktadır. Son ACCORD KB Çalışması⁴⁵¹ <120 mmHg'lık bir SKB hedefinin, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmada ek yararı olur mu hipotezini test etmiştir. Birincil son noktalarda iyileşme olmamış, ikincil son nokta olarak inmede hafif azalma görülmekle birlikte, daha düşük bir hedefte yan etkilerde bir artış meydana gelmiştir.

Mevcut çalışmaların meta-analizi, muhtemelen KB düşüşünün kendi başına koruyucu etkisi nedeniyle, diyabette, tüm temel antihipertansif ilaç sınıflarının kardiyovasküler komplikasyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle bu ilaçların tümü bu grupta düşünülebilir.

Diyabette KB'yi etkili şekilde düşürmek için genellikle kombinasyon tedavisine gerek vardır. Bir ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör antagonisti, nefropati başlaması veya ilerlemesine karşı üstün koruyucu etkilerinin kanıtlanmış olması nedeniyle, her zaman başlanmalıdır.

4.8.7 Dislipidemi

Kalp Koruma Çalışması [Heart Protection Study (HPS)] önceden miyokart enfarktüsü ya da angina pectorisi olmayan diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde 40 mg simvastatin ile tedavinin KKH ve inme riskini azalttığını göstermiştir.⁴³⁶ Mutlak risk ve tedavi etkisinin yükselen kolesterol değerleri ile artmasına rağmen, tepkisel tedavi etkisi bazal kolesterolden bağımsızdır. Özel olarak klinik olarak belirgin KVH'sı olmayan tip 2 diyabetik hastalar için tasarlanmış bir araştırma olan Atorvastatin Diyabet İşbirliği Çalışması [Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)] da atorvastatin 10 mg ile kolesterolün düşürülmesinin KKH riski ve inme olaylarını azalttığını göstermiştir.¹⁶⁶ Meta-analizler, diyabetiklerde statinler ile lipitlerin düşürülmesinin plasebo ile karşılaştırıldığında daha yararlı olduğunu onaylamıştır.⁴⁵²

Yeni Hedeflerde Tedavi [Treating to New Targets (TNT)] çalışmasına katılan 1501 diyabetik hastanın bir alt grup analizi, yoğun statin tedavisini (atorvastatin 80 mg) standart statin tedavisi ile (atorvastatin 10 mg) karşılaştırmış, yoğun statin tedavisi grubundaki hastalarda birincil olaylar, serebrovasküler olaylar ve tüm kardiyovasküler olayların riskinde azalma göstermiştir.⁴⁴²

Özellikle tip 2 diyabetik hastalarda, daha düşük lipit düzeylerini hedef alarak, başlangıç LDL kolesterolünden bağımsız lipit düşürücü ilaçlar kullanarak, erken ve yoğun koruma yapılmalıdır. Aşikâr KVH veya KBH'sı ve bir yada daha fazla sayıda başka KVH risk faktörü olan tip 2 diyabetik hastalar için, optimal LDL kolesterol düzeyi <1.8 mmol/L (~70 mg/dL)'dir. Ancak, tip 2 diyabeti

olan hastalarda LDL kolesterolün sıklıkla normal sınırlarda veya sadece hafif yüksek olduğu, buna karşılık bu hastalardaki majör KVH risk faktörlerinden birinin hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterolü ile karakterize diyabetik dislipidemi olduğu vurgulanmalıdır. Diyabette fibratlarla lipit düşürmenin olası yararlarını araştıran çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir.

4.8.8 Antitrombotik tedavi

Tip 1 veya tip 2 diyabeti olan hastaların trombotik olay geliştirme eğilimi yüksektir. Antitrombosit Araştırmacıları Birliğinin (the Antiplatelet Trialists' Collaboration) bir meta-analizi klinik olarak kanıtlanmış KKH, serebrovasküler hastalık veya diğer aterosklerotik hastalık tipleri olan diyabetik hastalarda antitrombotik tedavinin yararlarını ortaya koymuştur.⁴⁵³ Çalışmalara dahil edilmiş ~4500 diyabetik hastanın verisini incelemiş ve antitrombosit tedavinin (özellikle aspirin) kardiyovasküler olaylarda %25'lik anlamlı bir risk azalması sağladığı sonucuna varmışlardır.

Birincil korumada aspirinin rolü kanıtlanamamıştır. HOT çalışmasında, iyi kontrol edilen hipertansiyonu olan diyabetik hastalarda 75 mg aspirin majör kardiyovasküler olayları daha da azaltmış, ama ölümcül olmayan majör kanamalar aspirin kullanan hastalarda artmıştır.⁴⁴⁰ Antitrombosit Araştırmacıları Birliğinin başka bir analizi diyabet nedeni ile yüksek risk altında olan hastalarda vasküler olay riskinde %7'lik anlamsız bir azalma göstermiştir.⁴⁵⁴ Altı RKÇ'yi kapsayan daha yeni bir meta-analiz, önceden KVH'sı olmayan diyabetik kişilerde aspirin ile plasebo veya aspirin kullanılmaması arasında majör kardiyovasküler olaylar veya tüm nedeni ölümler bakımından istatistiksel anlamlı fark bulmamıştır.⁴⁴³ Aspirin miyokart enfarktüsü riskini erkeklerde anlamlı olarak azaltmış ama kadınlarda böyle bir etki gösterilememiştir. Zararları konusundaki kanıtlar ise tutarsızdır.

4.8.9 Mikroalbuminüri ve çokfaktörlü girişim

Mikroalbuminüri (idrarda albümin atılımının 30–300 mg/gün olması) tip 1 veya tip 2 diyabeti olan hastalarda aşikâr diyabetik nefropati gelişiminin öngördürücüsüdür. Buna karşılık aşikâr proteinüri (>300 mg/gün) varlığı, genel olarak oluşmuş renal parakim hasarının göstergesidir. Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hipertansif hastalarda, mikroalbuminüri -güncel kabul gören eşik değerlerin altında olsa bile- kardiyovasküler olayları öngördürür ve birçok çalışmada idrar protein/kreatinin oranı ile hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan mortalite arasında sürekli bir ilişki bildirilmiştir. Mikroalbuminüri spot idrar örneklerinde idrar albümin konsantrasyonunun idrar kreatinin konsantrasyonuna bölünmesi yoluyla ölçülebilir (24 saatlik veya gecelik idrar örnekleri, idrar örneklerinin toplanmasındaki hatalar nedeni ile önerilmemektedir). Mikroalbuminüri ve proteinürisi olan hastalar başlangıç KB'den bağımsız olarak bir ACE inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör antagonisti ile tedavi edilmelidir.

Steno-2 çalışması, tip 2 diyabeti ve mikroalbuminürisi olan 160 yüksek riskli hastayı genel uygulama yaklaşımına devam edilen geleneksel tedavi ile glisemi tedavisi, statinler, ACE inhibitörleri, diğer antihipertansif ajanlar, aspirin ve yaşam tarzı girişimlerini (sigaranın bırakılması, fizik aktivitenin artırılması ve diyet) kapsayan yoğunlaştırılmış çokfaktörlü girişim gruplarına randomize etmiştir.⁴⁵⁵ Yoğun çokfaktörlü girişimin yararı, 4 yılın sonunda mikrovasküler komplikasyonların belirgin azalması ve 8 yılın sonunda makrovasküler komplikasyon riskinin %53 oranında an-

lamli azalması ile gösterilmiştir.⁴⁵⁵ Bu iyileşmeler 5 yıllık ek bir gözlemsel izlem sonrasında kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır.⁴⁵⁶ Dolayısıyla yüksek riskli hastalarda maksimum risk azalması elde etmek için çok ilaçlı çokfaktörlü girişim gereklidir.

En önemli yeni bilgiler

- HbA1c için genel tedavi hedefi <%6.5'ten <%7.0'ye yükselmiştir.
- Aspirin diyabetik hastaların birincil korumasında artık önerilmemektedir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Fazla kilo almadan veya hipoglisemiye girmeden hedef HbA1c'ye ulaşmak için en uygun yolun ne olduğu kesinlik kazanmamıştır.
- Kilo aldırmayan dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri veya kilo kaybettiren glukagon benzeri peptid I reseptör agonistleri gibi, hipoglisemi riski düşük olan yeni antidiyabetik ilaçların olası kardiyovasküler yararları şu an için RKÇ'lerle araştırılmaktadır.

4.9 Lipitler

Anahtar mesajlar

- Yüksek plazma kolesterol ve LDL kolesterolü KVH'nın temel risk faktörlerinden biridir.
- Hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterolü KVH'nın bağımsız risk faktörleridir.
- Statinlerin aterosklerotik KVH olayları üzerinde olumlu etkileri vardır.

4.9.1 Giriş

Hem genetik ve patolojik çalışmalar, hem de gözlemsel ve girişimsel çalışmalar dislipideminin, özellikle hiperkolesteroleminin, KVH gelişiminde temel rol oynadığını ortaya koymuştur.

Kan plazmasında, kolesterol ve trigliseritler gibi lipitler çeşitli proteinlere (apoproteinler) bağlanarak lipoproteinleri oluştururlar. HDL'ler ateroskleroza neden olmaz, tam tersine antiaterojenik etkileri vardır. Buna karşılık, LDL'ler, özellikle küçük, yoğun LDL'ler aterojeniktir. Şilomikronlar ve çok düşük yoğunluklu LDL'ler (VLDL'ler) aterojenik değildir ama bu trigliseritten zengin lipoproteinlerin yüksek konsantrasyonları pankreatite yol açabilir.

4.9.2 Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Kolesterolün çoğu kan plazmasında LDL'lerle taşınır ve geniş bir kolesterol konsantrasyonu yelpazesinde, hem toplam hem de LDL kolesterol ile KVH riski arasında güçlü ve dereceli bir pozitif ilişki bulunmaktadır.⁴⁵⁷ Bu ilişki KVH'sı olmayan kişilerin (kadınlar ve erkekler) yanı sıra, kanıtlanmış hastalığı olanlar için de geçerlidir.

Plazma LDL kolesterolünü düşürmenin KVH riskini azalttığı yönündeki kanıtlar nettir; hem epidemiyolojik çalışmaların hem de anjiyografik veya klinik sonlanım noktalarını inceleyen araştırmaların sonuçları LDL kolesterolün düşürülmesinin KVH'dan korunmada bir öncelik olması gerektiğini onaylamaktadır.⁴²

Birçok çalışmanın meta-analizi, LDL kolesterolün düşürülmesi ile KVH'da net bir doza bağımlı göreceli azalma göstermektedir. LDL kolesteroldeki her 1.0 mmol/L azalmaya karşılık, KVH'ya bağlı mortalite ve ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü %20-25

oranında azalmaktadır. Daha yeni çalışmalar, ikincil koruma yapılan hastalarda LDL kolesterolün <1.8 mmol/L'ye (~70 mg/dl) düşürülmesinin en düşük tekrarlayan kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır.⁴⁵⁹ Bu nedenle, yüksek riskli hastalar için hedef LDL kolesterol düzeyi <1.8 mmol/L (~70 mg/dl) olmalı veya başlangıç LDL kolesterolü ≥%50 düşürülmelidir.

4.9.3 Apolipoprotein B

ApoB (aterojenik lipoproteinlerin ana apoproteini) düzeyleri klinik sonlanım çalışmalarında sıklıkla LDL kolesterolle beraber ölçüldüğü için, LDL kolesterolün yerine de kullanılabilir,⁴⁷⁵ ama risk değerlendirmesine ek katkısı yoktur. Mevcut kanıtlara göre, apoB LDL kolesterole benzer bir risk belirteçidir ve LDL-düşürücü tedavinin yeterliliğinin daha iyi bir indeksidir.⁴⁷⁶ Ayrıca, özellikle hipertrigliseridemi olan hastalarda apoB'nin belirlenmesinde LDL kolesterole göre muhtemelen daha az laboratuvar hatası yapılmaktadır ve laboratuvarlar kolay ve masrafsızca apoB ölçümlerini standardize edebilir. Ancak, şu an için apoB laboratuvarlarının çoğunda ölçülmemektedir, ama ölçülürse çok yüksek ve yüksek KVH riski altındaki hastalarda sırasıyla <80 ve <100 mg/dl olmalıdır.

4.9.4 Trigliseritler

Hipertrigliseridemi anlamlı bir bağımsız KVH risk faktörüdür, ama KVH ile ilişkisi hiperkolesterolemi kadar güçlü görünmemektedir.⁵⁵ Risk, çok yüksek hipertrigliseridemiye göre orta dereceli hipertrigliseridemi ile daha güçlü bir şekilde ilişkilidir; diğer taraftan çok şiddetli hipertrigliseridemi (>10 mmol/L veya ~900 mg/dl) pankreatit için bir risk faktörüdür. Ancak, trigliseritler için hedef seviyeler belirleyebilecek yeterli kanıt sağlayan hiçbir randomize çalışma yoktur.

Şu an için, açlık trigliseritlerinin >1.7 mmol/L (~150 mg/dl) olması artmış risk için bir belirteç olarak kabul edilmeye devam etmektedir, ancak 1.7 mmol/L ve altındaki düzeyler kanıta dayalı tedavi hedefleri değildir. Bireyler çoğu zaman postprandiyal durumda oldukları için, tokluk trigliseritlerinin KKH riskini daha iyi tahmin edebileceğine dair kanıtlar vardır.⁴⁷⁷ Ancak, herhangi bir standardizasyon olmadığı için, tokluk trigliseritlerinin ölçülmesi önerilmez.

4.9.5 Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HDL kolesterolün düşük konsantrasyonları yüksek KVH riski ile bağımsız ilişkilidir, dolayısıyla HDL kolesterol de yeni SCORE tablolarında yer almaktadır.⁴⁷⁸ Tip 2 diyabet, abdominal obezite, insülin direnci ve fiziksel olarak inaktif olan yüksek riskli hastalarda orta derecede artmış trigliserit ve düşük HDL kolesterol konsantrasyonu birlikteliği çok yaygındır. Bu durum artmış trigliserit, küçük yoğun ve çok aterojenik LDL partiküllerinin varlığı ve düşük HDL kolesterol konsantrasyonu üçlüsü ile karakterize bir plazma lipoprotein bozukluğu modelinin parçasıdır. HDL kolesterol düşük konsantrasyonlarda bile KKH için bir risk faktörü olarak (LDL kolesterol konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle) hiperkolesterolemiye rakip olabilir.⁴⁷⁹ Bir tedavi hedefi olarak kabul edilebilecek herhangi bir HDL kolesterol değeri için yeterli bilimsel kanıtın halen olmamasına rağmen, erkeklerde HDL kolesterolün <1.0 mmol/L (~40 mg/dL) ve kadınlarda <1.2 mmol/L (~45 mg/dL) olması artmış bir risk göstergesi olarak kabul edilebilir.

4.9.6 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a), apolipoprotein(a) olarak adlandırılan bir ilave proteine bağlanan düşük yoğunluklu bir lipoproteindir. Lp(a) düzeyinin düşürülmesinin KVH riskini azalttığı gösteren hiçbir randomize girişim olmamakla birlikte, Lp(a)'nın yüksek düzeyleri KKH ve iskemik inme riski ile ilişkilidir.⁴⁸⁰ Şu anda genel toplumda Lp(a) taraması için hiçbir gerekçe yoktur ve bir hedef olarak düşünülmesinin de anlamlı olduğu yönünde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

4.9.7 Apolipoprotein B/apolipoprotein AI oranı

Apolipoprotein AI (apoAI) HDL'nin temel apoproteinidir. ApoB:apoAI oranının en güçlü risk belirteçlerinden biri olduğu konusunda şüphe yoktur.^{475,481} Ancak, bu değişkenin bir tedavi hedefi olarak kullanılması gerekip gerekmediği konusu netlik kazanmamıştır. Apolipoproteinlerin ölçümünün Avrupa'da tüm hekimler için mümkün olmaması, şu anda kullanılan lipit değişkenlerine göre daha masraflı olması ve fazla ek bilgi katmaması nedeni ile, henüz genel kullanımı önerilmemektedir.

4.9.8 Hesaplanan lipoprotein değişkenleri

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol doğrudan ölçülebilir, ama sıklıkla Friedewald formülü ile hesaplanmaktadır.⁴⁸²

mmol/L olarak: LDL kolesterol=toplam kolesterol - HDL kolesterol - (0.45 × trigliseritler)

mg/dL olarak: LDL kolesterol=toplam kolesterol - HDL kolesterol - (0.2 × trigliseritler)

Hesaplama sadece trigliseritlerin konsantrasyonu <4.5 mmol/L

(400 mg/dL) ise geçerlidir, çünkü hipertrigliserideminin ciddiyeti arttıkça trigliserit taşıyan lipoproteinlerde (VLDL ve şilomikronlar) trigliserit/kolesterol oranı giderek artar.

Yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol

Yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol (non-HDL), LDL, orta yoğunluklu lipoprotein ve VLDL parçacıklarındaki kolesterolde oluşur. Non-HDL KVH riskini LDL kolesterole benzer hatta daha iyi şekilde öngördürür.⁴⁸³ LDL sınırlarına 0.8 mmol (30 mg/L) eklenerek, non-HDL sınırları hesaplanabilir. Sadece toplam kolesterolden HDL kolesterolün çıkartılması ile hesaplandığı için, non-HDL kolesterol -LDL kolesterolün aksine- trigliserit konsantrasyonunun <4.5 mmol/L (400 mg/dL) olmasını gerektirmez. Bu nedenle, özellikle yüksek tokluk trigliserit konsantrasyonu olan hastalar için, hesaplanmış LDL kolesterolden daha iyi bir ölçüdür. ApoB gibi, non-HDL-kolesterol de plazmadaki aterosjenik lipoproteinlerin konsantrasyonunun bir ölçütüdür, ama apoB ve apoAI ölçümlerine göre daha kolay elde edilebilir.

4.9.9 İkincil dislipidemisinin dışlanması

Tedavi başlamadan, özellikle ilaç vermeden önce, diğer koşullara bağlı dislipidemi varlığı dışlanmalıdır; çünkü genellikle altta yatan hastalığın tedavisi hiperlipidemiye düzeltir ve herhangi başka bir antilipidemik tedavi gerekmez. Bu hipotiroidi için özellikle doğrudur.

İkincil dislipidemiler aşırı alkol kullanımı, diyabet, Cushing sendromu, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve çeşitli ilaçlar (örneğin kortikosteroidler, isotretinoin ve etretinate, siklosporin) sonucu gelişebilir. Örneğin ailesel hiperkolesterolemi gibi genetik dislipidemisi olabilecek hastalar, eğer mümkünse, bir moleküler

Hiperlipidemi tedavisi ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Düşük veya orta riskli bireylerde önerilen hedef düzeyler toplam plazma kolesterolü için <5 mmol/L (<~190 mg/dl) ve LDL kolesterol için <3 mmol/L (<~115 mg/dl)'dir.	I	A	Güçlü	457,458
Yüksek KVH riski altındaki hastalarda LDL kolesterol hedefi olarak <2.5 mmol/L (<~100 mg/dl) önerilir.	I	A	Güçlü	459-461
Çok yüksek KVH riski altındaki hastalarda önerilen LDL kolesterol hedefi <1.8 mmol/L' dir (<~70 mg/dl) veya hedef düzeye ulaşamazsa LDL kolesterolün ≥%50 oranında düşürülmesi önerilir.	I	A	Güçlü	459,462, 463
Ailevi hiperkolesterolemisi olan bütün hastalar yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmeli ve lipit düşürücü tedavi kullanılmalıdır.	I	A	Güçlü	464,465
AKS hastalarında, hasta daha hastanede iken yüksek dozlarda statin tedavisi başlanmalıdır.	I	A	Güçlü	466-468
Hemorajik olmayan inmenin önlenmesi: kanıtlanmış aterosklerotik hastalığı olan tüm hastalarda ve KVH geliştirme riski yüksek hastalarda statin tedavisine başlanmalıdır. Kardiyolojik olmayan iskemik inme öyküsü olan hastalarda statin tedavisi başlanmalıdır.	I	A	Güçlü	469, 470
Alt ekstremitelerin ve karotis arterin tıkaçıcı arteriyel hastalığı KKH risk eşdeğeridir ve lipit düşürücü tedavi önerilir.	I	A	Güçlü	471,472
Dislipidemili transplant hastalarında statinler birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilmelidir.	IIa	B	Güçlü	473
Kronik böbrek hastalığı (evre 2-5, yani GFH <90 mL/dak/1.73 m ²) bir KKH risk eşdeğeri olarak kabul edilir ve bu hastalarda, LDL kolesterol hedefinin böbrek yetersizliği derecesine göre uyarlanması gerekir.	IIa	C	Güçlü	474

AKS: Akut koroner sendrom; GFH: Glomerül filtrasyon hızı; KKH:Koroner kalp hastalığı; KVH: Kardiyovasküler hastalık; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

genetik tanıyı da kapsayacak şekilde, uzman değerlendirilmesi için sevk edilmelidir.

4.9.10 Kimler tedavi edilmelidir ve hedefler nelerdir?

Genel olarak, toplam plazma kolesterolünün <5 mmol/L (~190 mg/dl) ve LDL kolesterolün <3 mmol/L (~115 mg/dl) olması gerekir. Yüksek KVH riski olan kişilerde, tedavi hedefleri (bkz. aşağıda) daha düşük olmalıdır.

Tedavi için en yüksek önceliğe sahip grup, lipit düzeylerine bakılmaksızın KVH'sı olan hastalardır.⁴⁸⁴ Çok yüksek KVH riski (bkz. sayfa 9) altındaki bu hastalarda, LDL kolesterol hedefi <1.8 mmol/L (en az ~70 mg/dL) veya hedef seviyeye ulaşılamazsa ≥%50'lik LDL kolesterol azalmasıdır.

Yüksek KVH riski altındaki hastalarda (bkz. sayfa 19), <2.5 mmol/L'lik (<~100 mg/dL) bir LDL kolesterol hedefi düşünülmelidir.

Orta riskli bireylerde (SCORE düzeyi ≥1 ile <%5), <3.0 mmol/L'lik (<~115 mg/dL) bir LDL kolesterol hedefi düşünülmelidir.

Asemptomatik bireylerde, ilk adım toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi ve riskin değiştirilebilecek bileşenlerini tespit etmektir.⁴² Mutlak KVH riski düşükse ve/veya temel risk faktörlerinin önerilen değerlerinde anlamlı değişiklik yoksa risk değerlendirmesi 5 yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Toplam risk değerlendirmesi ailesel hiperkolesterolemili hastalar için uygun değildir, çünkü toplam kolesterolün >8 mmol/L (~320 mg/dL) ve LDL kolesterolün >6 mmol/L (~240 mg/dL) olması bu tür hastaları tanımsal olarak yüksek toplam KVH riski grubuna dahil etmektedir. Ailevi hiperkolesterolemi en sık LDL reseptöründe bir mutasyon nedeniyle oluşan, Avrupa kökenli (heterozigot) bireylerde ~1:500 oranında kişileri etkileyen otozomal dominant geçişli bir durumdur ve LDL kolesterolünün çok yüksek düzeylerde (genellikle 5-10 mmol/L veya ~200-400 mg/dL) olması ile karakterizedir.⁴²

Kolesterol düşürücü tedavinin yararı riskin başlangıç düzeyine bağlıdır: risk ne kadar yüksekse, yarar da o kadar yüksektir (Tablo 16). Kolesterolün düşürülmesinin yararlı etkileri açısından kadınlar ve erkekler, genç ve yaşlı gruplar (hatta bireyler >75 yaşında dahi olsa) arasında fark yoktur, ancak sağlıklı kadınlarda yararları kanıtlanmamıştır.⁴⁸⁵

Düşük HDL kolesterol KVH için bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen, henüz hiçbir özel tedavi hedefi tanımlanmamıştır, ancak erkeklerde >1.0 mmol/L (~40 mg/dl) ve kadınlarda >1.2 mmol/L (>45 mg/dL) konsantrasyonlarda olması düşünülmelidir. Benzer şekilde, açlık trigliseritleri <1.7 mmol/L (~150 mg/dl) olmalıdır.

4.9.11 Periferik atardamar hastalığı olan olgular

Bacaklarda tıkaçıcı atardamar hastalığı ve karotis atardamar hastalığı, KKH risk eşdeğeri olan durumlardır ve bu hastalarda lipit düşürücü tedavi plazma lipit düzeylerine bakılmaksızın önerilir.^{472,486} Ancak, kanıtlanmış KVH veya diğer risk faktörleri olmayan hastalarda, aterosklerotik plaklar olmadan karotis IMK artması lipit düşürücü tedavi için bir endikasyon değildir.

Abdominal aort anevrizması da, KKH risk eşdeğeri bir durum olmasına rağmen, statin tedavisinin bu hastalarda perioperatif KVH morbidite ve mortalitesini azalttığı yönünde kesin bir kanıt yoktur.^{220,487} Atardamarların diğer türlerinin (örn. retinal arter) aterosklerozunda lipit düşürücü tedavinin yararının kanıtlanması gerekmektedir.⁴⁸⁸

4.9.12 İnmeden korunma

Önceki gözlemlerin aksine, son çalışmalar yüksek kolesterol düzeylerinin, hemorajik değilse bile, iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.⁴⁸⁹ Temel statin çalışmaları KKH olan veya yüksek riskli hastalarda inme oranlarında, iskemik inme oranlarındaki azalmaya bağlı olarak, önemli düşüşler olduğunu bildirmiştir.⁴⁶⁹ Yüksek trigliserit ve düşük HDL kolesterol düzeyleri de hemorajik olmayan inme ile ilişkilidir.^{490,491} Bu nedenle, iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalar, plazma lipitlerinin tedavisinde KKH olan hastalar ile aynı derecede dikkati hak ederler.

Inmeden korunmada, kanıtlanmış aterosklerotik hastalığı olan ve KVH gelişimi için yüksek risk altındaki hastaların tümünde statin tedavisi başlanmalıdır. Serebrovasküler bir olayın ardından, kardiyembolik olmayan iskemik inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda, yeni kardiyovasküler olayların önlenmesi için statinler başlanmalıdır, ancak hemorajik inme sonrasında aterosklerotik hastalık veya yüksek KVH riski kanıtı olmadıkça statinlerden kaçınılmalıdır.

4.9.13 Böbrek hastalığı olan olgular

Kronik böbrek hastalığının karakteristik özelliği karma dislipidemi (yüksek trigliserit, yüksek LDL-kolesterol ve düşük HDL kolesterol).⁴⁹² Normal GFH'dan son dönem böbrek hastalığına doğru giderek yükselen mikroalbuminüri, KVH için bir risk faktörüdür. KBH (evre 2-5, yani GFH <90 mL/dak/1.73 m²) bir KKH risk eşdeğeri olarak kabul edilir ve bu hastalarda LDL kolesterol hedefi böbrek yetersizliği derecesine göre uyarlanır (bkz. sayfa 19).⁴²

Statin dozu GFH'ya göre değiştirilmelidir. Evre 2 ve 3 KBH'da statin tedavisinin KVH olayları üzerinde olumlu etkisi vardır ve böbrek işlev bozukluğunun hızını yavaşlatır.⁴⁹³

4.9.14 Transplant hastaları

Organ nakli yapılmış olan hastalarda dislipidemi, altta yatan hastalık, yaşam tarzı ve immünosupresif tedavi gibi etmenlerin birleşimi nedeniyle sık görülür. KVH risk yönetimi bu hasta grubunda bir önceliklidir ve farmakoterapi sıklıkla gerekir. Statinler birinci basamak ilaçlar olarak önerilmektedir.

Özellikle siklosporin kullananlarda tedaviye düşük dozlarda başlanmalı, doz dikkatle artırılmalı ve potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri konusunda dikkatli olmalıdır. Statin kullanamayan veya tolere edilebilen maksimum dozda statin kullanmasına rağmen önemli dislipidemi ve yüksek bir artık riski olan hastalarda, alternatif veya ek tedaviler düşünülebilir: ana bulgu olarak yüksek LDL kolesterolü olanlar için ezetimib, hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL kolesterolü olanlar için fibratlar (statin ile birlikte kullanılıyorsa dikkatli olunarak) veya niacin denenebilir.⁴⁹⁴

4.9.15 Akut koroner sendromlu hastalar

Tüm AKS hastalarında, yüksek dozda statin tedavisine hastane yatışı sırasında, mümkün olduğu kadar erken dönemde başlanmalı, LDL kolesterol düzeyinin <1.8 mmol/L'e (~70 mg/dL) ulaşması hedeflenmelidir.^{466,467} Erken ilaç tedavisi hastaneden çıktıktan sonra etkili yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle diyet danışmanlığı ile birleştirilmelidir. Kan lipitleri hedef düzeylere ulaşıp ulaşılmadığını değerlendirmek amacı ile AKS sonrası 4-6. haftada kontrol edilmeli ve buna göre tedaviye aynı dozda devam edilmeli veya doz değiştirilmelidir.

4.9.16 İlaçlar

Şu anda mevcut lipit düşürücü ilaçlar, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörleri (statinler), fibratlar, safra asidi bağlayıcılar (anyon değiştirici reçineler), niasin (nikotinik asit) ve selektif kolesterol emilim inhibitörleridir (örn. ezetimib).

Statinler, LDL kolesterolü azaltarak, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin yanı sıra koroner arter girişim gereksinimini de azaltırlar.^{166,436} Statinlerin LDL kolesterolü etkili şekilde, %50 oranında düşürdükleri dozlarda, koroner aterosklerozun ilerlemesini durdurduğu, hatta gerilemesine katkıda bulunduğu görülmektedir.⁴⁹⁵ Bu nedenle, hiperkolesterolemi veya birleşik hiperlipidemi tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar olarak kullanılmalıdır.

Ara sıra plazmada yüksek karaciğer enzim aktivitesi görülebilir; bu durum çoğu olguda geri dönüşümlüdür. Statin alan hastaların %5-10'unda miyopati gelişebilir, ama rabdomiyozis son derece nadirdir. Miyopati riski hassas hastaların belirlenmesi veya belirli ilaçlarla statin etkileşimlerinden kaçınılması ile en aza indirilebilir (Tablo 17). Statinler uzun süreli olarak reçete edildikleri için, birçok hasta eşlik eden durumlar nedeniyle farmakolojik tedavi alacak ve diğer ilaçlarla olası etkileşimler özellikle ve sürekli dikkat gerektirecektir.⁴⁹⁶

Genel olarak, statinlerin güvenlik profili kabul edilebilir düzeydedir ve lipit düşürücü tedavinin kardiyovasküler olmayan mortalite (örn. kanser, intihar, depresyon) veya ruhsal hastalıklarda artışa katkıda bulunabileceği yönündeki eski gözlemler teyit edilmemiştir. Uzun süreli statin tedavisinin olası advers etkisi ola-

rak, kan şekeri ve HbA1c düzeylerinin yükselebileceğini, yani tip 2 diyabet riskinin arttığını gösteren birçok rapor vardır, ancak hastaların büyük çoğunluğu için statinlerin yararları risklerden fazladır.^{497,498}

Statin dışı tedaviler: seçici kolesterol emilim inhibitörleri, LDL kolesterol seviyesini azaltmak için monoterapi olarak kullanılmaktadır. Safra asidi bağlayıcıları, toplam ve LDL kolesterolü düşürür ancak trigliserit düzeylerinde artış eğilimi gösterir. Fibratlar ve niasin öncelikle trigliseritleri düşürmek ve HDL kolesterolü artırmak için kullanılırken, 2-4 g/gün dozunda balık yağı (omega-3 yağ asitleri) trigliseritleri düşürmek için kullanılır.^{479,499}

Trigliseritler 10 mmol/L'yi (~900 mg/dl) aştığında, pankreatiti önlemek için, yalnızca ilaçlarla değil, aynı zamanda alkol kısıtlanması, diyabetin insülinle tedavisi, östrojen tedavisinin kesilmesi, vb. yöntemlerle düşürülmelidir. Ciddi primer hipertrigliseridemi olan nadir hastalarda, alkol alımı kesinlikle kısıtlanmalı ve hayvansal veya bitkisel kökenli uzun zincirli yağ alımı da ciddi şekilde azaltılmalıdır. Fibratlar bu hastalar için tercih edilen ilaçlardır ve artmış olan trigliseritler yeterince azaltılmadığı takdirde omega-3 yağ asitleri reçeteye eklenebilir.

4.9.17 İlaç kombinasyonları

Dislipidemili hastalar, özellikle KVH'lı, diyabetik veya yüksek riskli asemptomatik bireyler, her zaman tedavi hedeflerine ulaşmayabilir. Bu durumda, kombinasyon tedavisi gerekebilir.

Statin ve safra asidi bağlayıcıları veya statin ve ezetimib kombinasyonu, bu ilaçların tek başına kullanımı ile elde edilebilenden

Tablo 16 Toplam kardiyovasküler risk ve LDL-K düzeyinin bir fonksiyonu olarak girişimsel stratejiler

Toplam KV risk (SCORE)	LDL-K düzeyleri				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70-<100 mg/dL 1.8-2.5 mmol/L	100-<155 mg/dL 2.5-4.0 mmol/L	155-<190 mg/dL 4.0-<4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Lipit düzeylerine yönelik girişime gerek yok	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün
Sınıf/Düzye ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1-<5	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzı değişikliği, kontrol altına alınamazsa ilaç tedavisini düşünün
Sınıf/Düzye ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5-<10 risk, veya yüksek risk	Yaşam tarzı değişikliği ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi
Sınıf/Düzye ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 veya çok yüksek risk	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği, ilaç tedavisini düşünün*	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişikliği ve hemen ilaç tedavisi
Sınıf/Düzye ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Kaynak tablosu.⁴²

KV: kardiyovasküler; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

*Öneri sınıfı

^bKantı düzeyi

daha yüksek oranda LDL-kolesterol düşürme amacıyla kullanılabilir. Kombinasyon tedavisinin bir diğer avantajı, statinlerin daha düşük dozlarda kullanılabilmesidir ve bu şekilde yüksek dozlarla ortaya çıkan advers etkilerin riski azalır. Bununla birlikte, kombinasyon tedavisi öncesinde hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşabilmek için, statinler tolere edilebilen en yüksek dozlarda kullanılmalıdır.⁵⁰⁰

Niasin statin kombinasyonu, bu ilaçların tek başına kullanımı ile elde edilebilenden daha yüksek oranda HDL kolesterolü artırır ve trigliseridleri azaltır. Ancak niasinin başlıca yan etkisi olan kızarma (flushing), uyumu etkileyebilir. Niasine laropiprant eklenmesi bu yan etkinin insidansını azaltmada yardımcı olabilir.

Fibratlar, özellikle fenofibrat, sadece yüksek trigliserit konsantrasyonlarını azaltıp düşük HDL kolesterolü artırmada yararlı değildir, aynı zamanda bir statin ile birlikte uygulandığında LDL kolesterolü daha da düşürebilirler. Bu kombinasyon reçetelendiğinde P450 aracılığıyla metabolize olan diğer ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. İlaçların zirve dozu konsantrasyonlarını en aza indirmek ve miyopati riskini azaltmak için, fibratlar tercihen sabah, statinler ise akşam alınmalıdır. Bu yan etkiler çok nadir olsa bile, hastalar uyarıcı belirtiler (miyalji) hakkında bilgilendirilmelidir. Statinlere gemfibrozil eklenmesinden kaçınılması önerilir.

Hedef düzeylere lipit düşürücü tedavinin maksimal dozları veya ilaç kombinasyonlarıyla bile ulaşılmazsa dahi, hastalar tedaviden dislipidemiyenin iyileştirildiği ölçüde yararlanacaktır. Bu hastalarda diğer risk faktörlerine gösterilen ilginin artması toplam riski azaltmaya yardımcı olabilir.

4.9.18 Düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi

Şiddetli hiperkolesterolemisi olan nadir hastalarda, özellikle homozigot ailesel hiperkolesterolemilerde, LDL aferezi gereği uzmanlar tarafından değerlendirilmelidir. Bu zorlu ve pahalı, ama etkili teknikle, haftalık veya iki haftada bir sıklıkta, LDL ekstrakorporeal dolaşım sırasında, plazmadan ayrılır. LDL aferezi lipit düşürücü ilaçlar ile kombine edilmelidir.

En önemli yeni bilgiler

- LDL kolesterol ölçümü, hem tarama ve risk tahmininde hem de tedavinin hedefi olarak primer lipit analizinde önerilir.
- HDL kolesterol de güçlü bir risk faktördür ve risk tahmini için kullanılması önerilir, ancak tedavi için bir hedef olarak önerilmemektedir.

Kanıtlardaki boşluklar

- KVH olaylar ve mortaliteyi azaltacak tedavi hedefi olarak dikate alınması gereken herhangi bir trigliserit veya HDL kolesterol değeri için henüz yeterli kanıt yoktur.
- Lp(a) düzeyinin azaltılmasının, arka planda statin tedavisi karşısında, KVH riskini azaltabileceği konusunda yeterli kanıt yoktur.
- Non-HDL-kolesterol, hesaplanmış LDL kolesterolden daha iyi bir ölçüttür, fakat pratik anlamı ile ilgili herhangi bir bilgi henüz yoktur.
- Bazı işlevsel gıdaların lipit düşürücü etki ile KVH riskini azaltabileceği konusundaki kanıtlar eksiktir.
- Farklı lipit düşürücü ilaçlarla kombinasyon tedavisinin KVH olay ve mortalite riskini azaltabileceğini kanıtlamak için yeterli veri bulunmamaktadır.

4.10 Antitrombotikler

4.10.1 Aşıkardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde antitrombosit tedavi

Aşıkardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olmayan bireylerde birincil korunmada uzun süreli aspirin kullanımı, 95 000 bireyi kapsayan altı çalışmanın sistematik derlemesinde kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Antitrombotik Araştırmacıları Birliği (Antithrombotic Trialists' Collaboration) ciddi vasküler olaylarda yılda %0.57'den %0.51'e bir risk azalması tespit etmiştir.⁵⁰⁷ Bu %12'lik orantısal risk azalması temel olarak ölümcül olmayan miyokart enfarktüsündeki azalmaya bağlıdır. Kanamalı inmede hafif bir artış, iskemik inmede ise hafif bir azalma gözlenmiştir. İnme üzerindeki net etki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Majör gastrointestinal ve ekstrakraniyal kanamalar yılda %0.03 oranında artmıştır. Vasküler mortalite riski aspirin tedavisi ile değişmemiştir. Aspirin, majör kanama riskini artırması nedeniyle birincil korunma için önerilemez. Çoklu risk faktörleri olan bireylerde klopidogrel veya aspirin kullanımı, Yüksek Aterotrombotik Risk ve İskemik Stabilizasyon, Tedavi ve Korunma için Klopidogrel (CHARISMA: Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management and Avoidance) çalışmasında karşılaştırılmış ve anlamlı bir yarar saptanamamıştır.⁵¹⁴

4.10.2 Aşıkardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olan bireylerde antitrombosit tedavi

Serebral iskemiyin akut fazında, aspirin yeni vasküler olay riskini tedavi edilen her 1000 hastada dört tekrarlayan inme ve beş vasküler ölümü önleyerek, 2-4 hafta içinde azaltmıştır (RR 0.78, %95 CI 0.76-0.80).⁵¹⁵

Bir akut koroner iske mi atağını takiben [kararsız angina, NSTEMI, ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI)], klopidogrel ve aspirin ile ikili antitrombosit tedavi miyokart enfarktüsü, inme ve ölüm riskini, STEMI'de [Miyokart Enfarktüsünde Klopidogrel ve Metoprolol Çalışması (COMMIT: Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)]⁵⁰⁴ 14 günde %10.1'den %9.2'ye (P=0.002) ve NSTEMI hastalarında [Kararsız Anginada Tekrarlayan Olayları Önlemede Klopidogrel (CURE: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)]⁵⁰⁵ 8 aylık süreçte %6.4'ten %4.5'a (P=0,03) azaltmıştır.

Erken girişimsel strateji planlanan AKS hastalarında, aspirine eklenen bir P2Y12 inhibitörü (tikagrelor veya prasugrel) ile ikili antitrombosit tedavi, klopidogrel ve aspirine üstün bulunmuştur. Vasküler nedenli ölüm, miyokart enfarktüsü veya inmeden oluşan birleşik sonlanım noktaları, klopidogrel alanlarda %11.7 iken, 12 ay süreyle verilen tikagrelor ile %9.8 olarak gerçekleşmiştir (HR 0.84, %95 CI 0.77-0.92; P <0,001). Majör kanama oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır.⁵⁰¹⁻⁵⁰³

Birincil etkinlik sonlanım noktası, prasugrel ile hastaların %9.9'unda, klopidogrel alanlarda %12.1'inde gerçekleşmiştir (HR 0.81, %95 CI 0.73-0.90; P <0,001). Majör kanama riski prasugrel ile artmıştır.⁵⁰¹

Miyokart enfarktüsü, inme veya periferik atardamar hastalığından sonra uzun dönemli ikincil korunmada en çok çalışılmış ilaç aspirindir. Antitrombotik Araştırmacıları Birliği 2009507, 17000 bireyi kapsayan 16 çalışmanın metaanalizinde ciddi vasküler olayların kontrol grubunda hastaların yılda %8.2'sinde, aspirin

Tablo 16 Statin ile birlikte kullanıldığında miyopati ve rabdomiyoliz riskini artırabilen seçilmiş ilaçlar (CYP3A4 inhibitörleri/substratlar veya diğer mekanizmalar)

Siklosporin, takrolimus
Makrolidler (azitromisin, klaritromisin, eritromisin)
Azol antifungaller (itraconazol, ketokonazol, flukonazol)
Kalsiyum antagonistleri (mibefradil, diltiazem, verapamil)
Nefazodon
HIV proteaz inhibitörleri (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir)
Sildenafil
Diğerleri
Digoksin, niasin, fibratlar (özellikle gemfibrozil)

grubunda ise %6.7'sinde geliştiğini bildirmiştir. Toplam inme riski yılda %2.59'a karşı %2.08 (P=0.0002) ve koroner olaylar %5.3'e karşı %4.3'tür (P=0.0001). Aspirin toplam mortalitede %10 azalma (RR 0.90, %95 CI 0.82-0.99) ve aynı zamanda majör kanamalarda belirgin artma ile ilişkilidir; ancak, aspirinin faydaları kanama riskini aşmaktadır.

Miyokart enfarktüsü, inme veya periferik atardamar hastalığı öyküsü olan hastalarda, klopidogrel ile aspirin İskemik Olay Riski Olan Hastalarda Aspirine Karşı Klopidogrel (CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events)⁵⁰⁹ çalışmasında karşılaştırılmış ve klopidogrelin hafifçe üstün olduğu gösterilmiştir. Ciddi vasküler olay oranı klopidogrel ile yılda %5.32 iken aspirin ile %5.83'tür (P=0.043). Aspirin ile hafifçe daha fazla kanama olmuştur.

Klopidogrel ve aspirin ile ikili antitrombosit tedaviye kaşı tek başına klopidogrel kullanımı, geçici iskemik atak ve iskemik inmeli hastalarda, Yakın Zamanlı Geçici İskemik Atak veya İskemik İnme Geçiren Yüksek Riskli Hastalarda Klopidogrel ile Aterotromboz Yönetimi (MATCH: Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke)⁵¹⁰ çalışmasında karşılaştırılmış ve ikili tedaviyle ciddi kanamalarda artış olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle serebral iskemide önerilmemektedir.

Kardiyoembolik olmayan iskemik inme öyküsü olan hastalarda, dipiridamol ile birlikte aspirin ile ikili antitrombosit tedavi aspirine üstünlük göstermiştir.⁵¹¹ Bu tip hastalarda oral K vitamini antagonistleri aspirine üstün değildir ve daha yüksek kanama riski ile ilişkilidir.^{512,513}

Geçici iskemik atak veya iskemik inmesi olan hastalarda, dipiridamol ve aspirin ile tek başına klopidogrelin doğrudan karşılaştırılmasında⁵⁰⁸ her iki rejimin tekrarlayan inme oranları, hemorajik inme de dahil, benzer bulunmuştur (916'ya karşı 898; HR 1.01, %95 CI 0.92-1.11). Dipiridamol ve aspirin ile daha fazla sıklıkta majör hemorajik olay gerçekleşmiştir (%4.1'e karşı %3.6). İnme, miyokart enfarktüsü ve vasküler ölüm her iki grupta %13.1 oranında görülmüştür. Bu iki rejim eşdeğer olarak

değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, akut koroner sendromlardan sonra kalbi koruyucu ilaçların kullanımına ilişkin öneriler için, bu durumla ilgili güncel kılavuzlara başvurulmasını öneriyoruz; bu konuya korunma kılavuzunda değinilmeyecektir.

4.10.3 Atriyal fibrilasyonda antitrombotik tedavi

İnme AF'nin en ciddi komplikasyonudur. Akut iskemik inme ile başvuran hastalarda AF sıklıkla fark edilmemekte ve tedavisiz kalmaktadır. Antitrombotik tedavi için öneriler inme ve tromboemboli için risk faktörlerinin varlığına (ya da yokluğuna) dayanmalıdır ve bu konuda daha fazla bilgi için Avrupa Kardiyoloji Derneği Atriyal Fibrilasyon Yönetimi Görev Grubu güncel kılavuzlarına başvurulmasını öneriyoruz.^{516, 517}

En önemli yeni bilgiler

- AKS'li hastalarda, bir P2Y12 inhibitörü ve beraberinde aspirin ile ikili antitrombosit tedavi klopidogrel ve beraberinde aspirine üstündür.

Kanıtlardaki boşluklar

- Yeni antitrombosit ilaçlarla uzun dönemli deneyim halen sınırlıdır.

4.11 Uyum

Anahtar mesajlar

- Yüksek riskli ve KVH'lı bireylerde ilaç tedavisine uyum hala düşüktür.
- İlaç tedavisine uyumu artırmada çeşitli girişimler etkindir.

4.11.1 Neden hastalar reçetelenen ilaçlara uymazlar?

Pek çok çalışma, yüksek riskli bireylerde ve KVH olan hastalarda ilaç tedavisine uyumun düşük olduğunu ve bu durumun olumsuz sonuçlara ve daha yüksek sağlık hizmeti maliyetlerine yol açtığını göstermiştir. Örnek olarak, akut miyokart enfarktüsünden bir ay sonra hastaların %25-30'u en az bir ilacı bırakmakta, zaman içerisinde de uyum giderek azalmaktadır. Bir yıl sonra, hastaların <%50'si statin, beta-bloker veya antihipertansif tedaviye devam ettiklerini bildirmişlerdir.^{518,519}

Yetersiz uyumun nedenleri çok etmenlidir. Tablo 18'de görüldüğü gibi, DSÖ tedaviye uyumsuzluğun potansiyel nedenlerini sağlık sistemi ile ilişkili, durumsal, hasta, tedavi ve sosyoekonomik nedenli olmak üzere beş büyük grupta kategorize etmiştir.⁵¹⁸

Maliyet ilişkili tedaviye uyumsuzluk pek çok sağlık sisteminde özellikle yaşlılarda ve düşük sosyoekonomik düzeydeki kişilerde önemli bir sorundur. Örneğin, Amerikalı emeklilerde ilaca bireyin katkı payı arttıkça lipit düşürücü tedaviye uyum düşmektedir.⁵²¹ Temel gerekliliklere harcama için Sağlık Bakımı Bölüm D (Medicare Part D) uygulamaya konmuş olsa da, tedaviden faydalanabilecek en hasta bireylerde dahi maliyet ile ilişkili tedavi uyumsuzluğunu azaltamamıştır. Depresyon tedaviye uyumsuzluğu artıran bir başka etmenidir; yaş, etnik özellikler, eğitim, sosyal destek ve kalp hastalığının ciddiyetinin ölçütlerine göre kontrol edildiğinde dahi riski iki katına çıkarmaktadır.⁵²²

Tedaviye uyumsuzluğun nedenleri küme oluşturma eğilimindedir; örneğin kronik, asemptomatik hastalığı veya çoklu risk faktörleri olan bireylerde, motivasyon ve tedaviyi net anlama eksikliği varsa, karmaşık tedavi rejimleri önemli bir sorun olabilir.

mektedir. Bu durum, hekimi kesin ve açık önerilerde bulunma ve sürekli bakım sağlama yükü altına sokmaktadır.⁵¹⁹ Ancak, hekimler ilaç kullanımının en önemli öğelerinin anlatılmasında başarısız olabilir (örn. olası yan etkiler, ilacın ne kadar süreyle kullanılacağı ve kullanım sıklığı veya zamanlaması).⁵²³ Bu nedenle, hekimlerin, tedavi uyumsuzluğuna ait risk faktörlerini belirlemeleri ve tedaviye uyumu teşvik etmeleri için eğitilmelerine ihtiyaç vardır.

Yakın zamanlı bir sistematik derleme, kronik tıbbi durumlarda uyumu artırmada etkili çeşitli girişim tipleri olduğunu göstermiştir; ancak, uyum üzerine etkinin büyüklüğü ve tabii ki tıbbi sonuçlar değişkenlik göstermektedir.⁵²⁰ Yalnızca dozun azaltılması güçlü etkilerle sonuçlanırken (etki büyüklüğü 0.89-1.20), tekrarlayan izlemler ve geri bildirim (etki büyüklüğü 0.27-1.2), çok oturumlu bilgilendirme (etki büyüklüğü 0.35-1.13) ve birleşik davranışsal girişimler (etki büyüklüğü 0.43-1.20) gibi diğer müdahaleler düşükten güçlüye değişen aralıkta etki göstermektedir.⁵²⁰

Klinik uygulamada, hekimler tedaviye uyumu değerlendirmeli, uyumsuzluğun olası nedenlerini belirlemeli ve tedaviye uyumu, kanıtlanmış esaslar doğrultusunda, desteklemelidir (Tablo 19).

Ek olarak, plaseboya uyum da sağkalımı artırdığından,⁵²⁴ hekimler hastanın bir tedaviye iyi uyum sağlamasının genel olarak daha iyi bir sağlık davranışını yansıtabileceği konusunda bilinçli olmalıdır. Bu yüzden, tedaviye uyumu ve genel sağlık davranışlarını iyileştirmeye yönelik önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.1).

Yüksek KVH riski olan kişilerde doz azaltılması birleşik farmakoterapilerin, yani 'polipill' in reçetelenmesi ile sonuçlanabilir.^{525,526} Yakın zamanda, KVH olmayan orta yaşlı bireylerde yapılan randomize bir faz II çalışma 'Policap' formülasyonunun çoklu risk faktörlerini uygun biçimde azalttığını göstermiştir.⁵²⁷

En önemli yeni bilgiler

- Kanıtlar tedaviye uyumu artırmada, en etkili tek başına uygulamanın doz azaltımı olduğunu düşündürmektedir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Hangi uygulamanın kimlerde en etkili olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır (örn. genç-yaşlı, erkek-kadın, yüksek-düşük sosyoekonomik düzey).
- 'Polipill'in, rutin kullanım için uygun olduğu kararını vermeden önce daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir.

5. Programlar nerede önerilmelidir?

Anahtar mesajlar

- Kardiyovasküler hastalıklar kadın ve erkeklerde ölümün tek başına en önemli nedenidir ve sıklıkla önlenebilir!

Giriş

Bölüm 2'de bahsedildiği gibi, KVH'dan korunma, ideal olarak doğumdan önce genç ebeveynlerin eğitilmesiyle başlayan ve okul öncesi yaşlarda (kreş-anaokulu) ve eğitim sisteminin ilerleyen sınıflarında devam eden yaşam boyu bir uygulamadır. Bu evre sürecinde, hastalıktan korunmaya odaklanmak yerine, sağlıklı beslenmenin verdiği memnuniyet ve fiziksel aktivite ile ilişkili keyif ve iyi hissetme duygusu üzerinde durulmalıdır. Altıncı sınıftan başlayarak (11-12 yaş - ya da sosyal çevreye bağlı olarak daha erken) sigara içmeme davranışı aktif olarak teşvik edilmelidir.

Erişkin yaş grubunda (sağlık sistemine bağlı olarak) riske-uyarlanmış korunmayı desteklemek için farklı seçenekler mevcuttur: topluluk içinde hemşire-temelli aktiviteler, pratisyen hekimlerin ve kardiyologların koruyucu çalışmaları, hastane-temelli programlar ve toplum temelli programlar.

Ek olarak, trans yağ asitlerinin kullanımının kısıtlanması veya si-

Antitrombotik tedavi önerileri

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Koroner arter sendromlarının akut fazında ve takip eden 12 ay boyunca, aşırı kanama riski gibi bir kontrendikasyon olmadıkça, aspirine eklenen bir P2Y12 inhibitörü (tikagrelor veya prasugrel) ile ikili antitrombotik tedavi önerilir.	I	B	Güçlü	501-503
Klopidogrel (600 mg yükleme dozu, 75 mg günlük doz) tikagrelor veya prasugrel alamayan hastalara önerilir.	I	A	Güçlü	504, 505
Miyokart enfarktüsünün kronik fazında (>12 ay), ikincil korunma için aspirin önerilir.	I	A	Güçlü	506, 507
Kardiyoembolik olmayan geçici iskemik atak veya iskemik inmede ikincil korunma için, aspirin ile birlikte dipiridamol veya tek başına klopidogrel önerilir.	I	A	Güçlü	508-511
Klopidogrel veya dipiridamole toleranssızlık (baş ağrısı) durumunda tek başına aspirin önerilir.	I	A	Güçlü	506, 507
Kardiyoembolik olmayan serebral iskemik olaylarda, antikoagülasyon aspirine üstün değildir ve önerilmez.	III	B	Zayıf	512, 513
Aspirin veya klopidogrel kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalığı olmayan bireylere, artmış majör kanama riski nedeniyle, önerilmez.	III	B	Zayıf	507

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

gara içmeyenleri 'pasif' sigara içiminden korumak, tütün reklamlarının yasaklanması gibi kanuni etkinlikler ve sivil toplum örgütleri ve sağlık derneklerince gerçekleştirilen risk faktörleri hakkında bilinçlenmeyi artırıcı programlar, sağlıklı toplum oluşturma çalışmalarında birbirlerini ideal şekilde tamamlayabilirler.

Kardiyovasküler bir olay sonrası, planlı bir rehabilitasyon programı çerçevesinde ikincil korunma çalışmalarının özellikle önemli ve maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir.

Bu programların tümü KVH'dan korunmada önemli bileşenlerdir, ancak toplumumuzun vatandaşlarının sağlık düzeyini iyileştirmek için tek başına sağlık sistemine güvenmek yeterli değildir; Brown ve O'Connor'ın ifade ettiği gibi: "Sağlık hizmeti veren kişiler ve vatandaşlar olarak sağlıklı topluluklar yaratmamız ve korunmayı günlük yaşamımıza sokmamız gereklidir."⁵²⁹

En önemli yeni bilgiler

- Kamu alanlarında sigara içmenin yasalarla yasaklanması, miyokart enfarktüsü insidansında azalma sağlar.

5.1 Birinci basamakta kardiyovasküler hastalıklardan korunma: hemşirelerin rolü

Anahtar mesajlar

- Hemşire-eshüdümlü korunma programları birçok farklı uygulama alanlarında etkilidir.

İkincil korunma alanında pek çok randomize çalışmada araştırılan hemşire olgu yönetimi modelleri, alışlagelmiş bakıma göre risk faktörlerinde, egzersiz toleransında, kan şekeri kontrolünde, uygun ilaç kullanımında belirgin iyileşme, kardiyak olaylarda ve mortalitede düşüş, koroner aterosklerozda gerileme ve hastanın sağlık algısında düzelmeye sağlanmıştır.^{530,531} Diğer çalışmalar, birinci basamak sağlık hizmetlerinde hemşire-önderliğindeki korunma kliniklerinin olağan bakıma göre daha etkin, özellikle ikincil korunmada birincil korunmaya göre daha başarılı olduğunu göstermiştir.⁵³²⁻⁵³⁴

5.1.1 Çeşitli sağlık sistemlerinde etkin hemşire-eshüdümlü korunma programları

Hastane ve birinci basamak sağlık uygulamalarında yer alan bir hemşire eshüdümlü çok disiplinli korunma programı, KVH olan ve KVH için yüksek risk taşıyan hastaların alındığı sekiz ülkede yürütülen EUROACTION çalışmasında değerlendirilmiştir.³⁵ Yaklaşım aile merkezli olup, olağan bakıma karşılaştırıldığında girişim kolunda beslenme ve fiziksel aktivite anlamında daha sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin, yaşam tarzında iyileşmenin (beslenme ve fiziksel aktivite) ve hem hastalarda hem de eşlerinde kan basıncı gibi risk faktörlerinin daha etkili kontrolünün oluşmasını sağlamıştır. Programın önemli bir özelliği, bu tip bir programın Avrupa'da sekiz farklı sağlık sisteminde, özgül merkezler dışında, hastaneler ve genel uygulama merkezlerinde de uygulanabilirliğinin gösterilmesidir.

Çeşitli hemşire-önderlikli programların etkinliklerinin derecesinde farklılıklar mevcuttur. Bu farklar, yetersiz dozda girişim, girişimin bileşenleri arasında tutarsızlık veya deneyim eksikliği gibi faktörlerin yanı sıra, çoklu faktörlerde anlamlı değişiklikler oluşturmanın özündeki zorluğu yansıtabilir. Daha sürekli iletişim ile daha yoğun şekilde uygulanabilen hemşire olgu yönetimi mo-

Hasta uyumu ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Hekimler tedaviye uyumu mutlaka değerlendirmeli ve hasta veya risk altındaki kişinin bireysel ihtiyaçlarına göre ileri girişimleri planlamak amacıyla uyumsuzluk nedenlerini belirlemelidir.	I	A	Güçlü	518-520
Klinik uygulamada, ilaç dozunu kabul edilen en düşük seviyeye kadar düşürmek önerilmektedir. Ek olarak, tekrarlayan görüşmelerle izlem ve geri bildirim uygulanmalıdır. İsrarcı uyumsuzluk durumlarında, mümkünse, çok oturumlu veya birleşik davranışsal müdahaleler önerilebilir.	Ila	A	Güçlü	520

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Tablo 18 Dünya Sağlık Örgütüne göre ilaç tedavisine uyumsuzluğun nedenleri⁵¹⁸

Uyumsuzluğun kategorisi	Örnek
Sağlık sistemi	Sağlık tedarikçisi-hasta ilişkisinin kalitesinin kötü olması; ilaç tedavileri konusunda bilginin zayıflığı ve/veya kılavuzları kabullenmenin düşüklüğü; kötü iletişim (örn. sınırlı, karmaşık veya kafa karıştırıcı öneriler); sağlık hizmetlerine erişimden yoksunluk; bakımın devamlılığının olmayışı.
Durumsal	Asemptomatik kronik hastalıklar (fiziksel işaretlerin olmaması); eşlik eden mental sağlık sorunları (örn. depresyon).
Hasta	Fiziksel bozukluklar (örn. görme sorunları veya bozulmuş beceriler); bilişsel bozukluk; psikolojik/davranışsal faktörler (örn. motivasyon eksikliği, kendi kendine-yeterliliğin azlığı, dürtüsellik); genç yaşlar.
Tedavi	Tedavi kürünün karmaşıklığı; yan etkiler.
Sosyoekonomik	Düşük okur-yazarlık; yüksek tedavi maliyetleri; düşük sosyal destek.

delleri, aterosklerozun gerilemesi ve kardiyak olayların azalması da dahil olmak üzere, en başarılı sonuçları vermiştir.⁵³⁵ EUROACTION çalışması, 16 hafta süresince multidisipliner bir ekiple sekiz vizit, bir grup çalışması ve gözlemci eşliğinde egzersiz sınıfından oluşmaktaydı; diğer çalışmalar daha kısa süreli girişimleri değerlendirmiştir.

5.1.2 Yaşam tarzı değişikliği için sürekli iletişim gereklidir

Çeşitli çalışmalarda davranış değişikliği ve sağlıklı yaşam tarzı oluşturmak için kullanılan stratejiler bireysel değerlendirme, risk iletişimi, paylaşılmış karar alma, ailenin dahil edilmesi, hedef biçme, bireysel ve grup eğitimi ve isteklendirme görüşmelerini içermektedir. Bu çalışmalarda yoğunluk, süre ve girişimin bileşenlerinde farklılıklar olması nedeniyle, uzun dönem sonuçlar için gereken en uygun iletişim dozu veya en etkin ve maliyet-etkin bileşenler veya bunların hasta özellikleri ile nasıl değişebileceği bilinmemektedir. Bu çalışmalarda, multidisipliner ekiplerin içeriği kadar, girişimi yapan hemşirelerin aldıkları eğitimin tipi ve süresi de değişmektedir. Bu farklılıklara rağmen girişimlerin başarılı olması, temel kavram olan, yaşam tarzında değişiklikler oluşturabilmek ve uyumu artırmak için daha sürekli iletişime gerek olduğu görüşünü desteklemektedir. Sürdürülebilir risk azaltımını sağlamak için gereken en uygun girişim şeklinin ne olduğu, kademeli olarak nasıl artırılacağı, farklı sağlık sistemleri ve toplum düzenlerinde farklı riskleri ve tıbbi gereksinimleri olan kişilere nasıl uyarlanabileceğinin belirlenmesi konusunda daha ileri çalışmalara gerek vardır. Bu modellerin maliyet-etkin olduğuna dair kanıtlar bulursa da,⁵³⁶⁻⁵³⁷ birincil korunmada riski ortadan kaldırma ve davranışları değiştirme sorununda olduğu gibi, ileri değerlendirmeler gerekmektedir.

Koruyucu Kardiyovasküler Hemşireler Birliği, Kardiyovasküler Hemşirelik ve İlişkili Meslekler Kurulu (CCNAP: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions) ve AHA Kardiyovasküler Hemşirelik Kurulu yeni bir uzlaşma belgesi hazırlayarak, hemşirelere KVH'dan korunmada daha aktif faaliyet göstermeleri konusunda çağrı yapmıştır.⁵³¹ Bu belge, dünya çapında korunmaya yönelik gereksinimi, hemşire-önderlikli veya -eşgüdümlü programları destekleyen kanıtları, yaşam boyu korunmayı, halk sağlığı ve çok basamaklı politikaları ve KVH'dan korunmada hemşirelerin aktif rol üstlenmeye hazırlıklarını derlemektedir.

Kanıtlar, hemşire olgu yönetimi ve hemşire-eşgüdümlü multidisipliner korunma programlarının kardiyovasküler riski azaltmada olağan bakımdan daha etkili olduğunu ve çeşitli sağlık kuruluş-

larının koşullarına uyarlanabileceğini göstermektedir. Hemşireler sağlık sisteminde iş gücünün büyük bir bölümünü oluşturmaktadır ve pek çok ülkede eğitim programlarının bir kısmı, hasta eğitimi ve danışmanlık, iletişim ve davranış değişikliklerini sağlama üzerine odaklanmıştır ki, bunlar da korunma programı için istenilen becerilerdir. Aynı zamanda, hemşireler toplum tarafından güvenilir bilgi ve yardım kaynakları olarak görülmekte ve hemşirelik görevi tipik olarak bakımın koordinasyonunu ve çok sayıda sağlık görevlisi ile işbirliğini içermektedir. Avrupa'da bu tip programların zorluklarından biri sağlık sistemlerindeki farklılıkların yanı sıra, ülkeler arasında hemşirelik eğitimi ve uygulamalarında da değişiklik olması ve hemşirelerin geleneksel görevlerinin ötesinde, daha az bağımsız hareket etmelerinin kabulüdür. Ancak, etkin korunma programlarının gerekliliği yadsınamaz ve kanıtlar hemşirelerin çeşitli sağlık düzenlerinde bu tip şemaları başarıyla yürütebildiklerini veya koordine edebildiklerini göstermektedir.

En önemli yeni bilgiler

- Hemşire-önderliğindeki klinikler veya hemşire eşgüdümlü multidisipliner korunma programları, çeşitli sağlık kuruluşlarında kardiyovasküler riski azaltmada olağan bakımdan daha etkindir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Yüksek riskli veya vasküler hastalığı olan hastalarda sürdürülebilir risk azaltılmasını sağlamak için, girişimin farklı unsurlarının en uygun (ve en maliyet-etkin) yoğunluğunun ve süresinin saptanması gerekir.
- Etkin korunma programları için gerekli bilgi ve becerilerin belirlenmesine ve yeterliliğin sağlanması için gerekli eğitimin tespit edilmesine yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.2 Genel uygulamada kardiyovasküler hastalıktan korunma

Anahtar mesajlar

- Lipit profilini de içeren risk faktörleri tanımlanması ≥ 40 yaş erişkin erkeklerde ve ≥ 50 yaş veya post-menopozal kadınlarda düşünülebilir.⁴²
- Pratisyen hekimler KVH'dan korunmayı başlatacak, eşgüdümü ve uzun dönemli izlemi sağlayacak anahtar kişilerdir.⁵³⁸

Tablo 19 Tedaviye uyumu desteklemek için öneriler

• Tedavinin yararları ve olası yan etkileri, kullanım zamanlaması ve süresi konusunda net öneriler verin.
• Hastanın alışkanlıklarını ve tercihlerini dikkate alın.
• Dozu mümkün olan en düşük seviyeye düşürün.
• Hastalara, yargılayıcı olmayacak şekilde tedavinin onlar için nasıl gittiğini sorun ve tedaviye uyumsuzluğun olası nedenlerini tartışın (örn. yan etkiler, endişeler).
• Tekrarlayan izlemler ve geri bildirim uygulayın.
• Yeterli zamanınız yoksa, gerekli ve mümkün olan durumlarda, asistan ve/veya eğitilmiş hemşireleri dahil edin.
• İsrarcı tedavi uyumsuzluğu durumunda, çok oturumlu veya birleşik davranışsal girişimler önerin.

Program hazırlanmasına yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya yönelik uygulamalar, erken çocukluk çağından başlayıp erişkinlik ve yaşlılık dönemlerinde devam edecek şekilde herkesin günlük yaşamına girmelidir.	IIa	B	Güçlü	528

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Avrupa'da KVH'dan korunma programlarının uygulanması ve başarısında pratisyen hekimler büyük önem taşımaktadır. Pek çok ülkede, pratisyenler danışmanlık hizmetlerinin >%90'ını vermekte ve daha çok halk sağlığı hizmetlerini yürütmektedir (koruyucu bakım, hastalık taraması, kronik hastalık izlemi). KVH'dan korunma konusunda, risk altında olan fakat bilinen KVH'sı olmayan bireylerin belirlenmesinde ve bu bireylerin risk profillerine dayalı girişimlere uygunluklarının değerlendirilmesinde özel bir rolleri vardır.

5.2.1 Risk altındaki bireylerin belirlenmesi

KVH yükünün devasa büyüklüğüne rağmen, pek çok hasta tanısız ve tedavisisiz kalmaktadır. Tanı almış hastalarda bile önemli tedavi boşlukları vardır; lipit düşürücü tedavi alan hastalar arasında, ABD'de hastaların %64'ü LDL hedeflerine ulaşmada başarısız olurken⁵³⁹ Avrupa'da %43'ü toplam kolesterol hedeflerine (<4.5 mmol/L, 175 mg/dl) ulaşamamaktadır.⁵ Aynı zamanda, tütün kullanımı, yüksek kan basıncı ve obezite gibi diğer risk faktörlerinde yeterli tedavi edilememe ve bu konuda zaman içerisinde çok az miktarda iyileşme kaydedilmesi sorunları vardır.

KVH'dan birincil korunma performansı daha da kötüdür. Bunun nedeni, en azından kısmen de olsa, daha büyük risk altında olan ve tedavi girişimlerinden fayda görebilecek olan kişileri tahmin etmedeki ek zorluklardır. Toplam KVH riskinin hesaplanmasında, 'klasik' iki uçlu sınıflandırma (evet veya hayır; var veya yok), KVH olaylarının gelişiminde risk süreci anlayışıyla ve SCORE gibi risk tabloları ile (bkz. Bölüm 3.1.3) yer değiştirmiştir. Güncel KVH'dan korunma risk hesaplayıcılarının çoğu kısa dönem (5-10 yıl) riske odaklanır ve bu yüzden kaçınılmaz olarak yaşlıları yüksek riskli ve gençleri ise düşük riskli olarak sınıflama eğilimindedir. Yaşam boyu risk hesaplama yöntemlerinin geliştirilmesinin amacı, kardiyovasküler riski belirlemede yaşa daha az bağımlı diğer bir yöntem oluşturmaktır. Genç erişkinlerde KVH riskinin tartışılması için diğer bir seçenek mutlak risk yerine göreceli risk kavramını sunmaktır.

5.2.2 Klinik uygulamada risk puanlamasının kullanılması

Birçok çalışma, birincil basamak hekimlerinin risk değerlendirme kurallarını ve risk hesaplayıcılarının kullanımını araştırmıştır. Avrupa'da altı ülkede yürütülmüş bir ESC araştırması, neden hekimlerin KVH'dan korunma ve tedavisinde kendi deneyimlerine güvendiklerine işaret etmiştir: çoğu kardiyolog ve hekim (%85) KVH risk değerlendirmesini tüm KVH risk faktörlerine dayandırılması gerektiğini bilse de, hekimlerin %62'si riski tahmin etmek için risk hesaplayıcılarını kullanmak yerine öznel yöntemler kullanmıştır.⁵⁴¹ Kılavuzu uygulamaya koymada en yaygın engeller

devlet veya yerel sağlık politikaları (%40), hasta uyumu (%36) ve zamanın olmayışdır (%23). Uygulamayı iyileştirmek için ileri sürülen öneriler (%46 hekim ipuçlarından esinlenerek, %23 kendiliğinden önermiştir), açık, kullanımı kolay ve daha sade kılavuzların geliştirilmesi ve finansal teşvikler (%24 kendiliğinden).

Pek çok hekim tarafından tercih edilse de, kişisel deneyimlere dayanan sezgisel değerlendirme KVH riskini gerçekte olduğundan daha düşük olarak belirler: hekimler (110 genel pratisyen ve 29 dahiliye hekimi) KVH riskini, DSÖ-Uluslararası Hipertansiyon Derneği kılavuzlarının sunduğu önerilerden daha az ciddi olarak değerlendirmiştir.^{542,543} Dahası, hekimler kılavuzlara göre tedaviye uygun olarak tanımlanan hastalara antihipertansif ilaç reçetelemeye daha az istekli olmuşlardır.

5.2.3 Rutin risk değerlendirmesi uygulanmasının önündeki engeller

Risk skorlamasının kendisinden kaynaklanan kısıtlılıklara ek olarak, klinik uygulamada mevcut risk değerlendirmelerini uygulamada çeşitli engeller hekimler tarafından tanımlanmıştır. İki İsviçre Bölgesinde klinik uygulamada çalışan genel pratisyenler ve dahiliye hekimleri arasında yapılan bir çalışma, risk değerlendirilmesini aşırı basitleştirme (%58) veya tıbbi tedavinin aşırı kullanımı (%54) endişesinden dolayı, hekimlerin %74'ünün KVH tahmin kurallarını nadiren kullandığını veya hiçbir zaman kullanmadığını ortaya çıkarmıştır. Hekimlerin yarısından fazlası (%57) tahmin kurallarına uygun elde edilen sayısal bilginin klinik karar vermede sıklıkla kullanışsız olduğuna inanmaktadır.⁵⁴⁴ Hollanda'da yapılan, birincil korunmada risk değerlendirmesinin anahtar bileşeni olarak risk tablolarının kullanımını araştıran niteliksel bir çalışma, hekimlerin risk tabloları bilgisinin ve bu bilgiyi hastaya iletme becerisinin uygulamayı etkilediğini bildirmiştir.⁵⁴⁵

Hastaların risk tablolarını ve riskin hastalık gelişimi ile nasıl ilişkili olduğunu anlamada kısıtlı bir anlayışları olabilir.⁵⁴⁶ Hasta eğitim kaynaklarının geliştirilmesi hastanın anlamasını artırabilir ve aynı zamanda hekim-hasta iletişimini kolaylaştırabilir. Rutin hasta görüşme süreleri, tartışma için çok az zaman sağlar ve risk değerlendirmesinin yürütülmesinde engel olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.^{545,547}

Hekimler, tıbbi tedavinin aşırı kullanımına yol açacak şekilde toplumsal riskin olduğundan fazla değerlendirilmesinden endişelenmektedir.^{545,547} Bir Norveç çalışmasının sonuçları Avrupa SCORE değerlendirmesinin KVH'dan birincil korunmada ilaca ihtiyacı olan bireylerin sayısını iki katına çıkardığını göstermiştir.⁵⁴⁸ Etkilenen bireyler lipit düşürücü tıbbi tedaviye daha fazla eğilimi olan erkek ve yaşlı bireylerdir. Tıbbi tedavi alan bireylerin sayısında artış daha fazla sağlık harcaması ile sonuçlanabilir. Ancak, İngiltere'de, kaynakların etkin kullanımına ve KVH yükünün %70'inin tespitine yönelik modelleme stratejileri, hesaplanmış KVH riskine göre hastalara öncelik vermenin 'ilk diyabet ve hipertansiyon stratejisi' ile karşılaştırıldığında sağlık harcamalarını 45000 g azaltabileceğini bildirmiştir.⁵⁴⁷

5.2.4 Risk puanlaması ile ilgili farkındalığın ve uygulamanın artırılması için yöntemler

Hastalarda, sağlık görevlilerinde (ilişkili klinisyenlerde), sağlık masraflarını ödeyen kişilerde, politikacılar, ulusal ve yerel medyada genel risk skorlaması konusundaki farkındalığın artması gerekmektedir. Seçilmiş bireysel fayda, pek çok hasta için anahtar

Hemşire-egşüdümlü bakıma yönelik öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Hemşire-egşüdümlü korunma programları sağlık sistemleriyle bütünleştirilmelidir.	Ila	B	Güçlü	35,530, 531

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

yürütücüdür. Risk skorlaması uygulaması iki temel yöntem kullanılarak geliştirilebilir: teşvik ve bilgisayarlaşma. İngiltere’de, sağlık hizmetlerinin verilmesinde kanıta dayalı özgül tedavi hedeflerine ulaşma başarısıyla birinci basamak gelirlerini ilişkilendiren, Kalite ve Çıktılar Çerçevesi (QOF: Quality and Outcomes Framework), bu tür bir teşvikli etkili olduğunu göstermiştir.⁵⁴⁹ QOF, performansa dayalı ücretlendirmesinde, 2009 hipertansiyon kayıtlarındaki hastalarda birincil korunmada risk skorlaması için ek bir ödeme sağlamıştır.

Bilgisayarlaşma üç yaklaşımdan biri ile gerçekleştirilebilir ve ideal olarak tüm üçünü de içerir. Hastanın kendi kendini-değerlendirmesi SCORE gibi çevrimiçi risk değerlendirme araçları kullanılarak gerçekleştirilebilir. Çevrimiçi risk değerlendirme hesaplayıcıları kolesterol ve kan basıncına bakılmaksızın kullanılabilir. Bu uygulamanın dezavantajı, yüksek istekli ve bilgisayar-egitimine sahip hastaları gerektirmesidir.

Yüksek riskli hastaların değerlendirilmesi, önceden elde edilen nüfus verilerini kullanarak, resmi bir vasküler risk değerlendirilmesiyle yüksek risk skoru alma olasılıklarına göre sıralanmış bireyleri içeren listeler oluşturarak ve hekimlerce maliyeti düşürmesini sağlamak için, en uygun hastalar en önce çağırılarak gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşım güçlü bir elektronik hasta veritabanı gerektirir ve ciddi bir mali desteğe ihtiyaç duyar. Bununla birlikte, bu tüm hastaları kapsar ve tedaviden kimin daha fazla fayda göreceğini öncelik sırasına göre belirleyen akılcı bir yaklaşım sağlar.

Son olarak, bilgisayar sisteminin programına yerleştirilmiş KVH risk hesaplayıcıları otomatik olarak, hastanın elektronik kayıtlarından elde edilen bilgileri arak bir KVH risk skoru hesaplayabilirler. Örneğin, Yeni Zellanda’da birinci basamak uygulamalarındaki yazılımlarda sistem geliştirmeleri çok başarılı olmuş ve 12 ay boyunca, KVH risk değerlendirme taraması oranını %4.7’den %53.5’e çıkarmıştır (n=6570). Web tabanlı karar destek sistemi (PREDICT-CVD) ile birinci basamak uygulamasındaki elektronik tıbbi kayıt yazılımının birleştirilmesi sonucunda, 3564 hastanın birinci basamak uygulamalarındaki KVH risk belgelenmeleri dört kat artmıştır.⁵⁵¹ Bu yaklaşımın zayıf yönü elektronik bir kayda ihtiyacı olması, verilerin genelde eksik olması ve puanlama yönteminde tekdüzeliğin olmayışıdır.

5.2.5 Daha iyi risk faktörü yönetimi

Çoğu ülkede, pratisyen hekimliğin, kardiyovasküler hastalıklardan birincil korunma için seçilmiş hastaların taranmasında ve belirlenmesinde benzersiz rolü olmasına rağmen, yüksek riskli olduğu tespit edilen ve müdahale gerektiren hastaların daha iyi izlem ve takibinde de birinci basamak sağlık bakımının önemli bir rolü vardır. Yaşam tarzı önerilerinin ve terapötik müdahalelerin daha iyi algılanması için çeşitli uygulama stratejileri birinci ve ikinci basamakta yaygındır.

En önemli yeni bilgiler

- Riske-dayalı korunmanın uygulanmasındaki engeller birden fazladır: risk skorlamasının zaman tüketici, karmaşık bir durumu basitleştirici olduğu ve aşırı ilaç verilmesi ile sonuçlanacağı düşünülmektedir.
- Risk değerlendirmesi sonrası harcanan kaynaklar daha çok ilerdeki sağlık harcamalarını azaltmak içindir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Risk faktörlerinin tek tek tedavisinin yerine, genel uygulamada risk skorlamasının kullanılmasının sert sonlanım noktalarını azalttığı gösterilememiştir.
- Elektronik hasta kayıtlarına dayalı risk skorlamasının kullanımı ümit vericidir, genel uygulama düzeninde test edilme ihtiyacı vardır.

5.3 Birinci basamakta kardiyovasküler hastalıktan korunma: Kardiyoloğun rolü

Anahtar mesajlar

- Uzman kardiyologlar koruyucu tedavinin kullanımında belirsizliklerin olduğu veya olağan korunma seçeneklerinin uygulanmasının güç olduğu durumlarda danışman olmalıdır.^{82,437, 552}
- Uzman kardiyologlar bir kardiyak olay veya girişim sonrası taburculuk önerilerini düzenli olarak değerlendirmelidir.

5.3.1 Genel uygulamada kardiyolog: Danışman rolü

Kardiyologlar dahiliye hekimlerine ve pratisyen hekimlere danışmanlık yaparak hastane dışında KVH’ları önlemede önemli bir role sahiptir. Birinci basamak sağlık kuruluşlarından yönlendirilen ve kardiyovasküler sorunları olan hastaların değerlendirilmesinde uzman kardiyologların çok önemli bir rolü vardır. Uzman kardiyolog tarafından yapılan eksiksiz bir muayene sıklıkla hastaların egzersiz kapasitelerinin değerlendirilmesini, ABI ölçümünü, ekokardiyografi ile kalbin yapı ve işlevlerinin değerlendirilmesini ve vasküler USG ile subklinik aterosklerozun değerlendirilmesini kapsamaktadır. Bu değerlendirmeler düşük riskli olarak kabul edilen birçok hastada risk skorunu sıklıkla anlamlı bir şekilde değiştirecektir.

Risk faktörlerinin tanımlanması ve temel tedavisi, yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesi pratisyen hekimlerin ve dahiliye hekimlerinin görevi olmasına rağmen; uzman kardiyologlar koruyucu yöntemlerin uygulanmasının güç olduğu durumlarda (örn. nikotin bağımlılığı, dirençli obezite, yan etkiler, yetersiz medikasyon) ve koruyucu ilaç tedavisiyle ilgili belirsizlik olan olgularda danışmanlık yapmalıdır.

Belirtileri ve genel kardiyovasküler riski olanlarda hormon replasman tedavisinin düzenlenmesinde bir kardiyoloğun tavsiyesi alınır. Aynı zamanda, ek bir oral antikoagülan ihtiyacı olan hastalarda da (örn. kronik AF’li ya da mekanik kalp kapak protezi olan hastalarda) PKG sonrasında verilen antiagregan ilaç tedavisinin düzenlenmesinde kardiyolog tavsiyesi gerekir.

5.3.2 Kanıta dayalı tıp uygulaması

Kardiyolog, kardiyak bir olay ya da girişim sonrası güncel kılavuzlara dayanarak hastanın taburculuğu sırasındaki önerileri hasta ile birlikte gözden geçiren ve izleyen dönemdeki tedavi stratejilerini uygulayan kişidir. Kardiyolog aynı zamanda hastalara yazılı bilgi sağlayarak ve düzenli aralıklarla tedavi hedeflerine ulaşıldığını göstererek hastanın önerilere uymasına yardımcı olur.^{82,552} Bu yaklaşımın orta vadeli prognoza önemli bir etkisi vardır.^{250,437}

Kılavuzlara ve performans ölçütlerine dayalı bakımın seviyesi yükseldikçe, korumada ve tekrarlayan olaylarda daha iyi etki sağlanır.^{82,437}

5.3.3 Elektronik kayıtlar kullanılarak sağlık uygulamalarının iyileştirilmesi

Elektronik tıbbi kayıtların artan kullanımının kardiyolog düzeyinde KVH'yı önlemede olumlu bir etkisi olabilir. Risk faktörü olan tüm hastaları sistematik olarak belirleyebilme gücü, bakıma engel durumları tespit etme ve belgeleme ve önceden belirlenmiş aralıklarda risk azaltmanın derecesini kontrol edebilme daha iyi sonuçlara yol açmalıdır. Kayıtların doğruluğu ile bakımın kalitesi ve kılavuzlara bağlılık arasında ilişki vardır.⁴³⁷

Korunma stratejilerinin uzun dönem devam ettirilmesi ve uygulanması için elektronik tıbbi kayıtları kullanan kardiyologlara özel eğitim verilmesi düşünülmelidir. Bilgi gizliliğini devam ettirme önemlidir.

En önemli yeni bilgiler

- Kılavuzlara ve performans ölçütlerine dayalı bakımın seviyesi ne kadar yükselirse, olaylardan korunmada ve tekrarlayan olaylarda etkisi de o kadar artar.

Kanıtlardaki boşluklar

- Elektronik kayıtların farklı sağlık çalışanları arasındaki iletişimi artırarak KVH'dan korunmada olumlu bir etki yapacağı varsayımı test edilmeli, ancak bilgi gizliliğinin kontrolünü kaybetme tehlikesine karşı dikkatli olunmalıdır.

5.4 Birinci basamak tabanlı kendi kendine yardım programları

Birçok ülkede, (EHN'nin de bir kısmını oluşturan) kalp vakıfları kendi kendine-yardım gruplarını organize eden kalp hastaları için bu tip programları desteklemektedir. Bu programların çoğu ME, PKG, KABG öyküsü ya da konjestif kalp yetersizliğine bakılmaksızın KAH olan hastalar tarafından organize edilmektedir. PKG, KABG ya da ME sonrası hastaneden taburcu edilen hastalarda optimal koruyucu tedaviyi sürdürmek için (hastalarda genellikle ilk 6 ay içerisinde tedavileri bırakmaya yönelik bir eğilim olduğu için) kılavuz odaklı tedavinin önemi hakkında bilgi vermek yararlı olur.²⁵⁰ Fizyoterapist rehberliğinde, doktor denetimi altında veya denetim olmadan, haftalık ya da iki hafta aralıklı düzenli egzersiz eğitimleri, hastaların fiziksel zindeliği sürdürmenin önemini anlamalarına yardım eder. Diğer yandan, günlük yaşamdakinden daha yüksek egzersiz düzeylerinde göğüs ağrısının artması, kardiyologlar tarafından incelenmek için erken bir uyarı olabilir.

Konjestif KY'li kendi kendine-yardım grubu hastalarında uygun diüretik kullanımıyla kilo takibi yönetimi ve amacı aşırı egzersizden kaçınarak bireyselleştirilmiş kas grubu gücü ve direnci eğitimiyle kas gücünü korumak olan aralıklı eğitimi de içeren düşük düzeyde egzersiz eğitimi üzerinde durulmaktadır. Ayrıca tüm bu aktiviteler planlı bir kardiyak rehabilitasyon programında da önerilebilir.²⁰⁵

Ömür boyu oral antikoagülan ihtiyacı olan AF'li ya da mekanik kapak replasmanı yapılmış hastalara bu tedavinin temel prensipleri öğretilir; aynı zamanda kendi haftalık INR'lerini (evde) belirlemeleri ve kanama ya da tromboembolik olayları önlemek için bireysel olarak belirlenmiş dar INR aralığını korumaya yönelik K vitamini antagonisti dozunun ayarlanması öğretilir. Sonlamlarında farklılık olmamasına rağmen, kendi kendine test

etme daha fazla bağımsızlık ve daha iyi bir yaşam kalitesi sağlar.⁵⁵³ Ayrıca, mekanik kalp kapağı replasmanı sonrası bazı hastalarda, prostat cerrahisi, kalça ya da diz replasman cerrahisi, tümör cerrahisi, diş çekimi ya da diğer cerrahi işlemler gibi kalp dışı cerrahi girişimler gerektiği zaman, bakteriyel endokardit profilaksisi ve özel perioperatif antikoagülasyon yönetimi gerekebilir.

Hastalara yönelik düzenli yayımlanan dergiler, genellikle kalp vakıfları tarafından basılmaktadır. Bu dergiler, risk faktörlerini kontrol altına almak için yaşam tarzını iyileştirmenin ya da sigara içmeme, düzenli fiziksel aktivite düzeyini artırmanın ve Akdeniz tipi beslenme gibi sağlık etmenlerini iyileştirmenin önemini tartışarak hastaların optimal tedaviye olan ihtiyaçlarının farkındalığını devam ettirebilirler.⁵⁵⁴ Ayrıca, hasta bakımındaki yeni gelişmeler ve statin, trombosit inhibitörleri ve amiodaron gibi yaygın kullanılan ilaçların yan etkileri de tartışılmaktadır. Kendi kendine-yardım programlarının amacı, hastalığın yönetiminde hastanın sorumluluğunu artırmak ve hastayı iletişim için daha eğitilmiş hale getirmektir. Kendi kendine-yardım programları, aynı hastalıkla mücadele eden hastalar arasında iletişim, görüş alışverişi ve karşılıklı destek için bir zemin oluşturarak hizmet veren sosyal ağın bir parçasını oluşturur. Bunlar, günlük yaşamda hastalıklarıyla başa çıkmada birbirine yardım eden hastaların yaşam kalitesini iyileştirir, tıbbi yönetimini düzeltir ve kolaylaştırır.

En önemli yeni bilgiler

- Kendi kendine yardım eden gruplar bağımsızlığı artırır ve yaşam kalitesini iyileştirir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Kendi kendine-yardım gruplarının sert kardiyovasküler sonlamlarını noktalayarak ilgili etkisini değerlendiren randomize çalışmalar yoktur.

5.5 Hastane tabanlı programlar: Hastane hizmetleri

5.5.1 Optimal tedavi için çıkışta kanıta dayalı öneriler gereklidir

Bir kardiyovasküler olay sonrasında hastalığın nasıl yönetilmesi gerektiğini ele alan kılavuzlar, yeni kardiyovasküler olay riskini azaltmak için çeşitli tedavi yöntemleri önermektedir. Bununla birlikte, akut ME'si olan 5353 hasta ile yapılan gözlemsel bir çalışmada, bu kılavuzlardaki standartlarla karşılaştırıldığında, hastaların sadece yarısının optimal tıbbi tedavi ile taburcu edildiği saptanmıştır.⁵⁵⁵

Optimal tıbbi tedavi ile taburcu edilen hastaların oranı farklı tanımlanan hastalar arasında, yaşlı ve genç hastalarda, kadın ve erkek cinsiyette, farklı işlemler sonrasında ya da farklı kuruluşlar arasında değişmektedir;⁵⁵⁶ optimal tıbbi tedavinin altında bir tıbbi tedavi ile taburcu edilen hastaların 1 yıllık prognozu daha kötüdür.⁵⁵⁵ AHA'nın ulusal programı 'Kılavuzlara Uyun'da (Get with the guidelines) prognostik önemi olan ilaçlarla (ACE inhibitörleri, aspirin, beta-bloker ve lipit düşürücü tedavi vb.) taburculuk tedavisi değerlendirilmenin bir parçasıdır, aynı şekilde sigarayı bırakma öğütleri ve danışmanlık da değerlendirilmiştir. Hatasız (100%) uyum oranı en yüksek olan grup PKG hastalarıdır (%71.5), onları KABG'li hastalar (%65.1) ve hiç müdahale

edilmeyenler (%62.1) izlemiştir. Ondört klinik değişkene göre düzeltilen çok değişkenli analizde, tüm performans ölçütlerine uyumun PKG'i hastalarda KABG hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve hiç müdahale edilmeyenlerde en düşük düzeyde olduğu doğrulanmıştır.⁵⁵⁶ Yeni ESC kılavuzları, AKS tanısı konan tüm hastalarda yoğun risk faktörü düzeltilmesi ve yaşam tarzı değişikliğinin uygulanmasını güvence altına almak için, hastaneden taburculuk sırasında, bir kardiyovasküler hastalıklardan korunma ve rehabilitasyon programına dahil edilme önerisini de içerecek şekilde, gerekli önlemlerin bir kontrol listesini sunmaktadır.⁵⁵⁷

5.5.2 Sistematik kalite geliştirme programları gereklidir 2001 ACC/AHA ikincil korunma kılavuzlarına⁵⁵⁸ dayalı yoğun, eğitici ve süreç-yönelimli bir kalite iyileştirme açılımı, hastaneden taburculukta aspirin, ACE inhibitörü, lipit düşürücü ilaç kullanımı, sigara bırakma danışmanlığı ve beslenme danışmanlığında belirgin bir uyum artışıyla sonuçlanmıştır.⁵⁵⁹

Baypas cerrahisi sonrası 458 hastaneyi içeren ulusal bir randomize çalışmada, düşük yoğunluklu bir kalite geliştirme programında kontrol listeleri, hasta aktivasyon ve eğitim malzemeleri verilmiş, ikincil korunma ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemi vurgulanmıştır. Özellikle yaşlı ve kadın hastalar olmak üzere, tüm hasta altgruplarında kılavuzlara daha iyi bir uyum ve optimal ikincil korunma oranında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Önceden var olan tedavi açıkları neredeyse tamamen kapanmış ve lipit düşürücü, ACE inhibitörü tedavisi kullanımında ve tütün bırakma danışmanlığı almada iyileşme gözlenmiştir. Bunun yanı sıra bir öğrenme eğrisinin olduğu da ortaya çıkmıştır; iki yıl boyunca hekimlerin hastaların taburculuğu sırasında kılavuzlara uyma oranları sürekli olarak artmıştır.⁵⁶⁰

Sonuç olarak, kılavuzların savunduğu tedaviyi -kılavuz odaklı tedavi rejimine uzun dönemli uyum için bir önkoşuldur- alan hastaların yüzdesini olabilecek en yüksek orana çıkarmak için, hastaneden taburculuk sırasında kılavuzların belirlediği tedaviyi uygulamak için planlanmış programlar önerilmelidir.

En önemli yeni bilgiler

- Kalite geliştirme programlarının kullanılmaya başlanması taburculuk sırasındaki önerileri iyileştirmektedir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Hastaneden çıkışta optimal tedavi için verilen uğraşların ikincil korunma çalışmalarının uzun dönem sürdürülmesinde daha iyi sonuçlar sağlayacağını ve kardiyak olaylarda daha fazla azalma ile sonuçlanacağını gösteren kanıtlar hala bulunmamaktadır.
- Uygun olarak zamanlanmış destekleyici ek girişimler de gerekli olabilir.

5.6 Hastane tabanlı programlar: Özel korunma merkezleri

Kardiyovasküler bir olayı takiben, reçetelenen ilaçlara uzun dönemli uyum, tekrarlayan iskemik olayları önlemede yaşam tarzında sürekli iyileşmeyle eşdeğer bir öneme sahiptir. AKS sonrası planlanlı bir tedavi rejimi uygulanan ve sık takip yapılan randomize çalışmalarda, uyum oranı yüksek ve olay oranı düşüktür.⁵⁶¹

Kendi kendine-yardım programları ile ilgili öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Kalp hastalığı olan kişiler, fiziksel zindeliğin sürdürülmesi, özenli bir şekilde kendi kendine oral antikoagülasyon yönetimi ve risk faktörü yönetimi ihtiyacının farkındalığının devam ettirilmesi veya artırılması için kendi kendine-yardım programlarına katılabilirler.	Ila	B	Güçlü	553

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

5.6.1 Kardiyak rehabilitasyon merkezleri yaşam tarzını iyileştirmede yardımcıdır

Olağan bakım koşullarında, hastaneden taburculuk sonrası ilk 6 ay içinde yaşam tarzı değişikliğine ve tedavi rejimine uyum azalmaya başlar. Bir AKS sonrası davranışla ilgili öğütlere (diyet, sigara bırakma) uyum, uyum sağlanmamasıyla karşılaştırıldığında, tekrarlayan kardiyovasküler olay riskinde önemli azalma ile ilişkilidir.²⁵⁰ Kardiyak olaylar veya girişimler sonrasında uzmanlaşmış bir merkezde kardiyak rehabilitasyon, hastaları eğitip reçetelenen tedavi ile önerilen yaşam tarzı değişikliklerinin önemini sürekli vurgulayarak, optimal tedavi programlarına uzun süreli uyumun sürdürülmesine yardımcı olur.

5.6.2 Kardiyak rehabilitasyon maliyet-etkindir

Akut koroner olay sonrası kardiyak rehabilitasyon düşük maliyetli bir girişim olarak kabul edilmektedir; bir yandan ömrü uzatırken, diğer yandan tekrarlayan hastane yatışlarını ve sağlık harcamalarını azaltarak prognozu iyileştirir.⁵⁶² Kardiyak olay sonrası kardiyak rehabilitasyon ESC, AHA ve Amerikan Kardiyoloji Topluluğunun Sınıf I önerisidir.^{139, 205, 563, 564}

Kardiyak rehabilitasyonunun hedefleri ve çekirdek bileşenleri standardize edilmiş ve bir görüş bildirisi²⁰⁵ ile belgelenmişse de, kardiyak rehabilitasyon birimlerinin yapısı ve tipi ülkelere göre farklılıklar gösterir. Sağlık sisteminin gelenekleri ve maliyet değerlendirmeleri önemli rol oynar. Hastanın alıştığı ortamından uzaklaştırıldığı, gerekli ilaçlara alışıya kadar 2-3 hafta ideal çevrede yaşadığı ve sağlıklı bir yaşam tarzı eğitimi aldığı yatılı kardiyak rehabilitasyon merkezleri bazı Avrupa ülkelerinde seçeneklerden biridir ve genellikle bunu ev ortamında ayaktan eğitim dönemi izler. Diğer Avrupa ülkeleri ayaktan rehabilitasyon ünitelerini tercih etmektedir. Bu tip ünitelerde hasta birkaç ay süreyle haftada bir ya da iki kez bir rehabilitasyon oturumuna katılır ve işe döndükten sonrası dahil olmak üzere, kendi alıştığı çevrede yaşam tarzı önerilerini uygulamaya çalışır.

Çok merkezli, üç yıl süren bir RKC, miyokart enfarktüsünü takiben bir kardiyak rehabilitasyon merkezinde bir kardiyolog tarafından koordine edilen uzun dönemli, güçlendirilmiş, çok faktörlü eğitici ve davranışsal girişimler ile enfarktüs sonrası standart bir kardiyak rehabilitasyon programının (yatılı ya da ayaktan) ardın-

dan olağan bakımın etkisini karşılaştırmıştır. Girişimin risk faktörlerini iyileştirdiği, ilaca uyumu artırdığı ve yaşam alışkanlıklarında (yani, egzersiz, diyet, psikososyal stres ve vücut ağırlığı) anlamlı düzelme sağladığı kanıtlanmıştır. Yoğun müdahale ile klinik sonuçların noktalarında da azalma olmuştur: kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ve inmede %33 (P=0.02) ve kardiyak ölüm ile birlikte ölümcül olmayan miyokart enfarktüsünde %21 (P=anlamlı değil) azalma kaydedilmiştir.⁵⁶⁵

5.6.3 Kardiyak rehabilitasyonda zorluklar: kadın cinsiyet ve eşlik eden hastalıklar

Bütün kardiyak rehabilitasyon girişimlerinden beklenen sonuçlar, klinik kararlılığın düzelmesi ve belirtilerin kontrolü, toplam kardiyovasküler riskin azalması, farmakolojik önerilere daha fazla uyum ve daha iyi bir sağlık davranışı profilinin oluşturulmasıdır; tüm bunlar yaşam kalitesini yükseltir ve prognozu iyileştirir. Bununla birlikte, ilaçlara ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumu devam ettirmek için, ilk dönemlerdeki girişimlerin ötesinde, uzun dönemli adanmış emekler verilmesine gerek vardır.

Rehabilitasyon programı için özel zorluk oluşturan gruplar yaşlı ve kadın^{205,566} hastalar ile geçici iskemik atak veya inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı gibi özgül eşlik eden hastalığı olanlardır. Tüm Avrupa çapında yeni bir zorluk da, farklı kültürel değerleri olabilen ve bazen ikamet ettikleri ülkenin dilini akıcı konuşamayan etnik azınlıkların ihtiyaçlarının nasıl karşılanacağıdır.²⁰⁵ İkincil korunma çalışmalarının ve rehabilitasyonun başarısı, kardiyovasküler işlevlerin ötesinde psikososyal değerlendirme ve eşlik eden durumların incelenmesini de içeren, dikkatli bir klinik değerlendirmeyle birlikte, yüksek düzeyde biresel bakım ve desteğe bağlıdır.

5.6.4 Tekrarlanan toplantılar uyumu geliştirir

Geniş bir gözlemsel çalışmada, katılan rehabilitasyon oturumlarının sayısının (yani, girişimin süresi ve yoğunluğu ile katılımcının motivasyonu) prognozdeki düzelme ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür.⁶⁷ Bu bulgu, uzun dönemli girişimin kısa dönemli programlardan daha ekili bulunduğu ME Sonrası Olay Yinelenmesini Sınırlandırmada Küresel İkincil Koruma Stratejileri [Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI (GOSPEL)] çalışmasının sonuçlarıyla da desteklenmiştir.⁵⁶⁵

Rehabilitasyon programının ayaktan ya da yatılı uygulanması

muhtemelen daha az öneme sahiptir; programın süresi, eğitim seviyesi ve hastanın motivasyonu da uzun dönemli sonuçlar açısından önemlidir.²⁰⁵

Kardiyak olay sonrası rehabilitasyon programına katılım oranı istenilenden çok daha düşüktür: bu tip bir programa Avrupa'da uygun hastaların yalnızca %30'u katılmakta, ülkeler arasında dikeye değer farklar gözlenmektedir.⁵ Toplum açısından bakıldığında kardiyak rehabilitasyonun maliyet-etkin olmasına rağmen, Avrupa çapında bu düşük katılım oranını geliştirmek ilerde temel bir zorluk olacaktır.

En önemli yeni bilgiler

- Kardiyak rehabilitasyon, kardiyovasküler olay riskini azaltmada maliyet-etkindir.

Kanıtlardaki boşluklar

- Kardiyak rehabilitasyon programının ideal süresi belirsizliği korunmaktadır.

5.7 Sivil toplum örgütü programları

Anahtar mesajlar

- Sivil toplum örgütleri sağlık çalışanlarının koruyucu kardiyoloji çalışmalarını yürütmelerinde önemli ortaklarıdır.

EHN, 26 ülkede üyesi olan, Avrupa çapındaki kalp vakıfları ve benzer anlayıştaki sivil toplum örgütlerinin Brüksel'de kurduğu bir ortaklıktır. EHN, danışma, şebeke ağı kurma, eğitim ve hasta desteği aracılığı ile -özellikle kalp hastalığı ve inmeden- korunmada öncül bir rol oynar; böylece bu etmenler artık Avrupa'da erken ölüm ve işlev kaybının majör bir nedeni olmayabilecektir.⁵⁶⁸

Bu amaca ulaşmak için, EHN, Avrupa politikacılarını kalp dostu bir yaşam tarzı lehine etkilemek için kendisini adanmıştır. KVH'dan korunma ve kalp sağlığının teşvikiyle ilgili organizasyonlar arasındaki bağı oluşturur ve besler; üye kapasitesini güçlendirir ve kalp sağlığı teşvikiyle ilgili bilgileri toplar ve dağıtır.

EHN uzman gruplar aracılığı ile çalışır. Kalp sağlığı için beslenme, tütün politikası ve sigarayı bırakma, iş sağlığı ve psikososyal faktörler ve günlük yaşamın doğal bir parçası olan fiziksel aktivite üzerine odaklanır.

EHN, aktif olarak çalışarak kalp ve inme hastalarını destekleyen üye organizasyonları arasındaki iletişim ağını kolaylaştırır. Organizasyon üyelerinin yaklaşık yarısı bu kategoridedir. Kardiyovasküler hasta organizasyonları, üyelerine benzer hastalıklarla mücadele eden kişilerden destek almaları için olanak yaratır. Kitapçık ve web tabanlı materyaller şeklinde hasta bilgileri üretir ve kardiyak rehabilitasyonu teşvik eder.

5.8 Avrupa politikası düzeyinde eylemler

Anahtar mesaj

- Avrupa Kalp Sağlığı Sözleşmesi koruyucu kardiyolojide yeni bir politik görevlendirme çağının başlangıcına işaret etmektedir.

ESC Kurulu, 2002 yılında, üye ülkelerinde KVH'dan ölümlerde %40 oranda azalma sağlayacak bir stratejiyi açıklayarak sağlık politikasında geleceğe yön vereceğini ortaya koydu. Sağlık çalışanlarının AB ve ulusal düzeyde politik karar vericileri etkilemeleri için, başta EHN olmak üzere diğer sivil sağlık örgütleri, yerel

Hastane tabanlı programlara ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Kardiyovasküler hastalığı olan tüm hastalar, yan etkileri azaltmak için, hastaneden net, kılavuz odaklı tedavi önerileri ile taburcu edilmelidir.	I	B	Güçlü	250, 555

^aÖneri sınıfı.

^bKanıt düzeyi.

^cKaynaklar.

Özel korunma merkezlerine ilişkin öneriler

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b	GRADE	Kay ^c
Hastaneye yatış ya da akut bir iskemik olay sonrası girişimsel tedavi gerektiren tüm hastalar, yaşam tarzı alışkanlıklarını değiştirmek, tedaviye uyumlarını artırmak ve böylece prognozlarını iyileştirmek için, bir kardiyak rehabilitasyon programına katılmalıdır.	IIa	B	Güçlü	205, 250

^aÖneri sınıfı.^bKanıt düzeyi.^cKaynaklar.

sağlık otoriteleri ve AB ile birlikte güçlü bağlantılar kurmaları gerektiği açıktı. İşe Avrupa genelinde devasa boyutlara ulaşan KVH yükü ve adaletsizlikler üzerine doğru ve endişe verici istatistikler sunularak başlandı. Devamında, Avrupa Komisyonu ve üye devletlere KVH'yı ele almaları için eylem çağrısı yapıldı.

Bu ilk adımı, 2004 yılında İrlanda Başkanlığı ile ortaklık kurulması izledi. Çoğu KVH olgusunun yaşam tarzı değişiklikleri ve zaten var olan ilaçların uygun kullanımı ile önlenilebileceği sonuca varıldı. Bunu izleyen KVH ile ilgili Avrupa Birliği Konsey Kararları, Avrupa'da kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmeye ihtiyaç olduğunu AB düzeyinde bildiren ilk politik beyandı. EHN ile birlikte, Lüksemburg, Avusturya ve Portekiz Başkanlıkları ile kurulan başarılı işbirlikleri, bir Avrupa Kalp Sağlığı Sözleşmesinin oluşturulmasının yolunu açtı. Bu sözleşme, 2007 Haziran ayında Avrupa Parlamentosunda tanıtıldı ve Avrupa Birliği ile DSÖ Avrupa bölgesi tarafından kabul edildi. Bu gelişme, Avrupa'da KVH'nın önlemesini

ihtiyaç olduğu konusunda şimdiye kadar yapılmış en güçlü politik anlaşma olan, Avrupa Parlamentosu Kardiyovasküler Hastalıklarla Mücadele Eylem Kararlarının yolunu açtı.⁵⁶⁸ Sözleşme, evrensel hedefleri, KVH'yı önlemek için gerekli hedefleri özetliyor ve bu hedeflere ulaşmak için yapılması gereken eylemleri sunuyordu. Metin 26 dile tercüme edildi ve resmi olarak 30 AB üyesi ulus ve diğer Avrupa ülkeleri tarafından kabul edildi.⁶

İzleyen dönemde ESC, politika belirleyicilerin, çalışmalarını diğer hastalıklarla birleştirmenin sesi güçlendirebileceği ve etkiyi artıracığı beklentisini fark etti. Başarıya ulaşmak için, grup içinde temsil edilen tüm hastalıklara faydalı olacak tek bir mesajı iletmek amacıyla bilimin farklı ufuklarını bir araya getirmenin politik zorluğunun üstesinden gelmek zorunda kalındı. 2009 yılı Haziran ayında, ESC diyabet, solunum hastalıkları ve kanseri temsil eden tıbbi organizasyonları, yaygın sağlık sorunlarını yansıtmak, önerileri destekleyen yeterli kanıtı olan alanları belirlemek ve gelecekteki işbirliklerini tartışmak amacıyla davet etti. Ortak eylemler düzenlemeye geçecek yeterli benzer özellikleri olan dört risk faktörü belirlendi: tütün, beslenme, alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik. Böylece Avrupa Kronik Hastalıklar Birliği kuruldu. Bu birlik şu anda kâr amacı gütmeyen ve 100.000'den fazla sağlık uzmanını temsil eden 10 Avrupa organizasyonunu kapsamaktadır. Tüm temel buluşu olmayan kronik hastalıklar (kalp hastalığı, inme, hipertansiyon, diyabet, böbrek hastalığı, kanser, solunum hastalıkları ve karaciğer hastalıkları) ele alınmaktadır.¹⁷² Nüfus çapında risk faktörü kontrolünü sağlayacak olan birliğin halk sağlığı ve sağlıkta tasarruf üzerine geniş bir etki potansiyeli vardır.

Sonuç olarak, kılavuzun yazarları bu belgenin, deneysel ve gözlemsel çalışmalarda elde edilen tıbbi kanıtların tüm yelpazesini kullanarak, hem nüfus düzeyinde sağlığın teşvikini ve hem de klinik düzeyde birincil ve kardiyovasküler korunmayı güçlendirmek için, politikacılar, hekimler, yardımcı sağlık personeli, bilimsel dernekler, kalp vakıfları, gönüllü kuruluşlar ve tüketici dernekleri arasında gerçek bir ortaklığı savunacağını umut etmektedir.

"Klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunma Avrupa Kılavuzu"nun (2012 versiyonu) CME metni, Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu (EBAC) tarafından kredilendirilmiştir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UEMS) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyinin (EACCME) kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna göre, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanılığa yol açabilecek potansiyel bir çıkar çatışmasını açıklamıştır. CME etkinliklerinden önce katılımcılara bütün olası çıkar çatışmalarının açıklanmış olmasından, Organizasyon Komitesi sorumludur. Bu makale için CME soruları şu adreste mevcuttur: European Heart Journal http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcme_node;ehj ve Avrupa Kardiyoloji Derneği <http://www.escardio.org/guidelines>.

Kaynaklar

1. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
2. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
3. Last JM, ed. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
4. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, Hunink MG. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular healthcheck? Arch Intern Med 2010;170:27-40.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009;373:929-940.
6. O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16 Suppl 2:S58-S60.
7. Woolf SH, Dickey LL. Differing perspectives on preventive care guidelines: a new look at the mammography controversy. Am J Prev Med 1999;17:260-268.
8. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. BMJ 1998;317:858-861.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What

- is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
11. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.
 12. World Health Organization, Regional Office for Europe. The Prevention and Control of Major Cardiovascular Diseases. Report of a Conference. 1973. Report No. Euro 8214.
 13. Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart* 2009;95:740–746.
 14. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition.
 15. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333–350.
 16. Tunstall-Pedoe H (World Health Organization). MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>.
 17. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2128–2132.
 18. Vander Stichele C, De Bacquer D, De Henauw S, Vannoote P, Gevaert S, Populier N, De Boeck F, De Backer G. Is the decline in coronary attack rates leveling off in Flanders? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15 suppl 1:S1–S31.
 19. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32–38.
 20. Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, Mustard CA. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ* 2006;332:659–662.
 21. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;319:1403–1407.
 22. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322–327; quiz 466–327.
 23. Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens* 2003;16:549–555.
 24. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28:1366–1372.
 25. Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23:119–127.
 26. Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997;349:570; author reply 572–573.
 27. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104:19–24.
 28. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med* 2000;343:1772–1777.
 29. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
 30. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752–753.
 31. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2009;30:1027–1029.
 32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of Cardiovascular Disease: Costing Report. 2010. Nice Public Health Guidance 25. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13024/49325/49325.pdf>.
 33. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
 34. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–540.
 35. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
 36. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481–1501.
 37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapp M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruijlo L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglul L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1–I13.
 38. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–1331.
 39. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554–572.
 40. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199–270.
 41. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
 42. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglul L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
 43. Marmot M. Sustainable development and the social gradient in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2001;22:740–750.
 44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1–S10.
 45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmson L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
 46. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and

- exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462-1468.
47. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997. *Int J Epidemiol* 2000;29:49-56.
 48. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304-314.
 49. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611-616.
 50. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304-314.
 51. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611-616.
 52. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
 53. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11-13.
 54. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002;2:325-333.
 55. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
 56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010;159:612-619 e613.
 57. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate ischaemic heart disease sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49-55.
 58. Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, Ducimetiere P. Relation of heart rate at rest and long-term (20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009;103:279-283.
 59. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011;306:2579-2587.
 60. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-821.
 61. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974.
 62. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.
 63. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-560.
 64. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-816.
 65. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-885.
 66. Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell C. C-reactive protein reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92-97.
 67. Ehrenthal DB, Jurkovic C, Hoffman M, Kroelinger C, Weintraub W, Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, DeBacquer D, McGorrian CM, Dudina A, Graham IM, on behalf of the SCORE and FINRISK Investigators. Cardiovascular risk age: Concepts and practicalities *Heart* 2012;98:941-946.
 68. Cuende JJ, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010;31:2351-2358.
 69. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/ghodata/>.
 70. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:1-44.
 71. Botkin JR. Informed consent for genetic research. *Curr Protoc Hum Genet* 2010;Chapter 1:Unit 1 16.
 72. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, Ridker PM. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631-637.
 73. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:129-135.
 74. Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, Szegda K, Dotson WD. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med* 2010;12:228-235.
 75. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, Hutten BA. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One* 2010;5:e9220.
 76. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-1172.
 77. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2:S43-S47.
 78. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
 79. Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary age as a risk factor in the modified Framingham risk score. *BMC Med Imaging* 2004;4:1.
 80. Weintraub WS, Diamond GA. Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med* 2008;358:1394-1396.
 81. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Sex matters: secular, geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001;323:541-545.
 82. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011;123:1243-1262.
 83. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE, Liu S, Freiberg MS, Graettinger VW, Rosal MC, Cochrane B, Lloyd-Jones D, Robinson JG, Howard BV. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:128-134.
 84. Rollman BL, Belnap BH, LeMenger MS, Mazumdar S, Houck PR, Counihan PJ, Kapoor WN, Schulberg HC, Reynolds CF 3rd. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:2095-2103.
 85. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE, Shimbo D, Medina V, Albanese G, Kronish I, Hegel M, Burg MM. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:600-608.
 86. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363: 2611-2620.
 87. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-176.
 88. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303:1159-1166.
 89. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term

- survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005;111:3063–3070.
90. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619–2626.
 91. Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:1063–1072.
 92. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med* 2004;164:1514–1518.
 93. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med* 2005;67:869–878.
 94. Eller NH, Netterstrom B, Gynzelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, Theorell T. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009;17:83–97.
 95. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, Kivimaki M, Marmot MG. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:513–518.
 96. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2007;69:509–513.
 97. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000;284:3008–3014.
 98. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51–61.
 99. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65:201–210.
 100. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763–2774.
 101. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802–813.
 102. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814–822.
 103. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919–1924.
 104. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21:1072–1080.
 105. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1153–1160.
 106. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2009;71:798–804.
 107. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62–71.
 108. ShibeshiWA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2021–2027.
 109. Szekeley A, Balog P, Benko E, Breuer T, Szekeley J, Kertai MD, Horvay F, Kopp MS, Thayer JF. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery—a 4-year follow-up study. *Psychosom Med* 2007;69:625–631.
 110. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 2010;72:9–15.
 111. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38–46.
 112. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563–569.
 113. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:936–946.
 114. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;105:1555–1560.
 115. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:546–557.
 116. Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health* 1999;89:315–321.
 117. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 2008;29:640–648.
 118. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637–651.
 119. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, Ali S, Dowray S, Na B, Feldman MD, Schiller NB, Browner WS. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379–2388.
 120. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002;23:13–25.
 121. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108:2–8.
 122. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Copland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ* 2001;323:666–669.
 123. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:75–79.
 124. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, Zuidersma M, Eze-Nliam C, Lima BB, Smith CG, Soderlund K, Ziegelstein RC. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2161–2171.
 125. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169–1177.
 126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132–140.
 127. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007;166:867–879.
 128. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Bonaa KH, Spence JD, Nygaard O, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Bennett D, Mir F, Peto R, Collins R. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622–1631.
 129. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159–165.
 130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
 131. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494.
 132. Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol* 2000;35:699–706.
 133. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication.

- N Engl J Med 2001;344:1608–1621.
134. McDermott MM, Greenland R, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873–883.
 135. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465–469.
 136. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
 137. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009;95:1607–1611.
 138. Mollmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: or is there really no gender difference in acute coronary syndromes? *Eur Heart J* 2011;32:3070–3072.
 139. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
 140. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024–2035.
 141. Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography—an acceptable alternative? *N Engl J Med* 2001;345:1909–1910.
 142. van Geuns RJ, Oudkerk M, Rensing BJ, Bongaerts AH, de Bruin HG, Wielopolski PA, van Ooijen P, de Feyter PJ, Serruys PW. Comparison of coronary imaging between magnetic resonance imaging and electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 2002;90:58–63.
 143. Miao C, Chen S, Macedo R, Lai S, Liu K, Li D, Wasserman BA, Vogel-Claussen J, Lima JA, Bluemke DA. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1708–1715.
 144. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, Badimon JJ, Harrington M, Harrington E, Fuster V. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2756–2761.
 145. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Three-dimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:296–299.
 146. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16–E22.
 147. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002;89:757–760.
 148. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297–303.
 149. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;155:499–508.
 150. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5–12.
 151. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D'Agostino RB, Wilson PW, O'Donnell CJ. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:1189–1191.
 152. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 2002;82:297–298; author reply 299.
 153. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998;208:807–814.
 154. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451–457.
 155. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95:1056–1060.
 156. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253–1260.
 157. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1506–1511.
 158. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–411.
 159. Vliedenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;23:1596–1603.
 160. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1986–1993, 1993a, 1993b.
 161. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011;218:263–271.
 162. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505–511.
 163. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848.
 164. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004;45:333–337.
 165. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121:357–365.
 166. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
 167. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352–360.
 168. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1310–1314.
 169. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:1797–1803.
 170. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
 171. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322–1332.

172. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Flippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945. 173. McCullough PA, Jurkovic CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007;167:1122–1129.
174. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Crane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairititchai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
175. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–1235.
176. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906–1914.
177. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910–1913.
178. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728–734.
179. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54–61.
180. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:699–709.
181. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802–1813.
182. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328–338.
183. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2613–2614.
184. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, Travison TG, McKinlay JB. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55:350–356.
185. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–1741.
186. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000–1006.
187. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:295–307.
188. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262–267.
189. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1837–1843.
190. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911–920.
191. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekblom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256–257.
192. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:5119–5125.
193. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:108–110.
194. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:587–598.
195. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:506–519.
196. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
197. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659–672.
198. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008;117:3109–3117.
199. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2972–2984.
200. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD002902.
201. Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ* 2010;340:c1900.
202. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406–441.
203. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Washington, DC: US Department of Health & Human Services; 1996.
204. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675–2682.
205. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
206. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med* 2002;9:228–242.
207. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901–911.
208. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, Namboodin MM, Calle EE, Flanders WD, Adams SL, Heath CW. Age and the exposure-response relationships between cigarette smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implications for Prevention and Control. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1997. 383–413.
209. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920–926.
210. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009;120:1373–1379.
211. Center for Disease Control and Prevention. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease*. A Report of the Surgeon General. 2010. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
212. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000165.

213. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000146.
214. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004;328:217–219.
215. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043–1047.
216. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40:756–764.
217. Giskes K, Kunst AE, Benach J, Borrell C, Costa G, Dahl E, Dalstra JA, Federico B, Helmer U, Judge K, Lahelma E, Moussa K, Ostergren PO, Platt S, Prattala R, Rasmussen NK, Mackenbach JP. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:395–401.
218. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med* 2006;3:279–291.
219. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:480–488.
220. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:702–706.
221. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation TobReg. *Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators*. 2005.
222. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol* 2010;39:834–857.
223. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3060.
224. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973–980.
225. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006;27:386–392.
226. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 6:859–863.
227. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.
228. Armani C, Landini L Jr, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des* 2009;15:1038–1053.
229. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5:276–292.
230. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:123–127.
231. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155.
232. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2001;156:109–117.
233. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 1998;14:1129–1139.
234. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117–1119.
235. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1159–1167.
236. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction impaired endogenous fibrinolysis cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411–1415.
237. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA, Boon NA. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936–1941.
238. Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth NA. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol* 1997;97:208–213.
239. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996;93:1488–1492.
240. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:621–628.
241. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis* 2004;172:259–265.
242. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005;35:186–193.
243. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, Blaslchke TE. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275:H1040–H1045.
244. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:589–594.
245. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:348–358.
246. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792–1798.
247. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:429–441.
248. International Agency for Research on Cancer. *Tobacco Control: Reversal of Risk After Quitting Smoking*. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 11. Lyon: IARC; 2007.
249. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003041.
250. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750–758.
251. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–239.
252. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446–452.
253. National Institute for Health and Clinical Excellence. *NICE Public Health Guidance 10. Smoking Cessation Services in Primary Care, Pharmacies, Local Authorities and Workplaces, Particularly for Manual Working Groups, Pregnant Women and Hard to Reach Communities*. 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH10guidance.pdf>.
254. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000165.
255. Rigotti NA, Munafò MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:1950–1960.
256. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119–1127.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–572.
258. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
259. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006103.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221–229.

261. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006103.
262. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359–1366.
263. Hawkes N. Varenicline raises risk of heart problems, analysis indicates. *BMJ* 2011;343:d4428.
264. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193–1200.
265. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000058.
266. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001007.
267. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001292.
268. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD001188.
269. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000009.
270. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Riserus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011;93:684–688.
271. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705–2711.
272. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601–1613.
273. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588–2593.
274. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320–326.
275. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613–619.
276. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.
277. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011.
278. Keys A. Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels. *Lancet* 1965;1:318–319.
279. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535–546.
280. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr* 2010;91:497–499.
281. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911–919.
282. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538–1542.
283. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S22–S33.
284. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761–770.
285. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
286. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599.
287. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: beneficial effects of potassium. *BMJ* 2001;323:497–501.
288. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017–2023.
289. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203–1212.
290. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006612.
291. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Sleight P, Peto R, Collins R. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486–2494.
292. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
293. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855–865.
294. Abuannadi M, O'Keefe J. Give me sunshine: vitamin D cardiovascular health. *Prim Care Cardiovasc J* 2011;4:59–62.
295. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr* 2008;138:439–442.
296. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington DC: National Academies Press; 2002.
297. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
298. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885–1899.
299. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007;28:1683–1693.
300. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010;121:1356–1364.
301. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037–1042.
302. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861–864.
303. Schonfeld G. Plant sterols in atherosclerosis prevention. *Am J Clin Nutr* 2010;92:3–4.
304. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Ravani C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovi S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year followup of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131–136.
305. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45:169–176.
306. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:239–246.
307. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009;30:213–224.
308. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:72–78.
309. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–692.
310. Piepoli MF, Davos C, Francis DR, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
311. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAguidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.

312. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1923–1929.
313. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:879–885.
314. US Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2008. <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.
315. Margetts BM, Rogers E, Widhal K, Remaut de Winter AM, Zunft HJ. Relationship between attitudes to health, body weight and physical activity and level of physical activity in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr* 1999;2:97–103.
316. Afonso C, Graca P, Kearney JM, Gibney MJ, de Almeida MD. Physical activity in European seniors: attitudes, beliefs and levels. *J Nutr Health Aging* 2001;5:226–229.
317. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc* 2005;64:359–362.
318. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, Manios Y, Moschonis G, Savva S, Zaborskis A, Rito AI, Nanu M, Vignerova J, Caroli M, Ludvigsson J, Koch FS, Serra-Majem L, Szponar L, van Lenthe F, Brug J. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010;11:389–398.
319. Vanhees L, McGee HM, Dugmore LD, Schepers D, van Daele P. A representative study of cardiac rehabilitation activities in European Union Member States: the Carinex survey. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:264–272.
320. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011.
321. Durstine JL, Painter P, Franklin BA, Morgan D, Pitetti KH, Roberts SO. Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Med* 2000;30:207–219.
322. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694–1740.
323. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:424–432.
324. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009;39:797–812.
325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:269–276.
326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1171–H1193.
327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39:923–935.
328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754–761.
329. Tipton CM. ACSM's Advanced Exercise Physiology. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk–protection paradox. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:189–195; quiz 196–187.
331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Middleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
332. Borjesson M, Urhausen A, Koudi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidbuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:446–458.
333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.
334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666–671.
335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139–2143.
336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.
337. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450.
338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
339. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.
340. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902–906.
341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology* 2005;103:113–117.
342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003331.
343. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, West R, Moxham T, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD002902.
344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB, Carney RM, Raczynski JM, Cowan MJ, Berkman LF, Kaufmann PG. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med* 2004;66:475–483.
345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792–798.
346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004;66:466–474.
347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32–36.
348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25–32.
349. Cossette S, Frasure-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med* 2001;63:257–266.
350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:163–171.
351. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106–3116.
352. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367–379.
353. Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Rubin EH, Lustman PJ, Davila-Roman VG, Steinmeyer BC, Hogue CW Jr. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*

- 2009;66:387–396.
354. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McLvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701–709.
 355. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, Schins A, Tulner D, van den Berg MP, Ormel J. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190:460–466.
 356. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lanctot KL. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2010;55:91–99.
 357. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Effects of a home-based intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2007;62:411–418.
 358. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUP-RIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134–140.
 359. Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-reduction intervention on male coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:416–420.
 360. Bishop GD, Kaur D, Tan VL, Chua YL, Liew SM, Mak KH. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2005;150:602–609.
 361. Claesson M, Birgander LS, Lindahl B, Nasic S, Astrom M, Asplund K, Burell G. Women's hearts—stress management for women with ischemic heart disease: explanatory analyses of a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:93–102.
 362. Theorell T, Emdad R, Arnetz B, Weingarten AM. Employee effects of an educational program for managers at an insurance company. *Psychosom Med* 2001;63:724–733.
 363. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–1096.
 364. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weidnerpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211–2219.
 365. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011;364:719–729.
 366. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666–678.
 367. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:442–450.
 368. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:222–226.
 369. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925–1932.
 370. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
 371. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;361:2252–2260.
 372. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duinhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–2120.
 373. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–1209.
 374. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894. 1998.
 375. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1775–1781.
 376. Freiberg MS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Lanier K, Wilson PW, Vasan RS. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:463–469.
 377. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640–1649.
 378. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115–128.
 379. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, Wannamethee SG, Lawlor DA. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr* 2010;91:547–556.
 380. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1339–1346.
 381. Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med* 2008;47:389–393.
 382. Nadas J, Putz Z, Kolev G, Nagy S, Jermendy G. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit* 2008;14:CR15–CR18.
 383. Nordhamn K, Sodergren E, Olsson E, Karlstrom B, Vessby B, Berglund L. Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:652–657.
 384. Kramer MS, Martin RM, Sterne JA, Shapiro S, Dahhou M, Platt RW. The double jeopardy of clustered measurement and cluster randomisation. *BMJ* 2009;339:b2900.
 385. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution—a simple classification based on two circumference measurements. *Int J Obes* 1982;6:143–152.
 386. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1998.
 387. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:86–95.
 388. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:817–821.
 389. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, McCullough PA, Ren Fielding C, Franklin BA. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1683–1701.
 390. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884.
 391. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950–958.
 392. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens*

- 2005;18:276–286.
393. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380–382.
394. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
395. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S. Role of blood pressure other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907–913.
396. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
397. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
398. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419.
399. Viberti G, Wheelton NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–678.
400. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883–891.
401. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–1762.
402. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
403. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.
404. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051.
405. Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, Blackburn JL. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007;25:1499–1505.
406. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2301–2307.
407. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.
408. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
409. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
410. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–716.
411. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145.
412. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
413. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–1249.
414. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680.
415. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821–848.
416. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
417. Verberk W, Kroon AA, de Leeuw PW. Masked hypertension and white-coat hypertension prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2127; author reply 2127–2128.
418. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ, Masoudi FA, Dickinson LM, Steiner JF. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008;121:870–875.
419. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343–2349.
420. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007;99:1413–1420.
421. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csisz L, Vicaut E, Woo KS, Zannad F. Mannheim intimamedia thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346–349.
422. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535.
423. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670.
424. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasike BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–2169.
425. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.
426. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565–1576.
427. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP, Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–1018.
428. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
429. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
430. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
431. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G,

- Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
432. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
 433. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
 434. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
 435. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
 436. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
 437. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khara A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933–944.
 438. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
 439. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
 440. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755–1762.
 441. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 1998;317:703–713.
 442. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220–1226.
 443. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339: b4531.
 444. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
 445. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
 446. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
 447. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772.
 448. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Gøtzsche A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum WW, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
 449. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JR, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 2288–2298.
 450. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394–403.
 451. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
 452. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371: 117–125.
 453. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ* 1994;308:81–106.
 454. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
 455. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
 456. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
 457. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med* 1992;152:1490–1500.
 458. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration, mortality. *The Whitehall Study. JAMA* 1992;267:70–76.
 459. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
 460. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
 461. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1769–1781.
 462. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
 463. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
 464. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–2633.
 465. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1967;36:77–82.
 466. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiger A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
 467. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients

- with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410.
468. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Billheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
 469. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8: 453-463.
 470. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387-392.
 471. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Draimaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
 472. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD000123.
 473. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
 474. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-2016.
 475. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481-492.
 476. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfeld J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372: 224-233.
 477. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
 478. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-1361.
 479. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102:p1K-34K.
 480. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-2853.
 481. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
 482. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 483. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-322.
 484. Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:451-454.
 485. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-1735.
 486. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu B, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Agewall S, Blinc A, Bulvas M, Cosentino F, De Backer T, Gottsater A, Gulba D, Guzik TJ, Jonsson B, Kesmarky G, Kitsiour A, Kuczmik W, Larsen ML, Madaric J, Mas JL, McMurray JJ, Micari A, Mosseri M, Muller C, Naylor R, Norrving B, Oto O, Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U, Sol BG, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van Damme H. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-2906.
 487. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980-989.
 488. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107-1109.
 489. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-321.
 490. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001;104:2892-2897.
 491. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285: 2729-2735.
 492. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1246-1261.
 493. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
 494. Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant* 2009;23:249-255.
 495. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295: 1556-1565.
 496. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijec Vjesn* 2005;127:65-68.
 497. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1535-1545.
 498. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tiery C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144-152.
 499. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319-335.
 500. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin*

- Pharmacol 2010;24:19–28.
501. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
 502. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
 503. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
 504. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–1621.
 505. Investigators TCT. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
 506. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
 507. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
 508. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BV. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–1251.
 509. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
 510. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.
 511. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD001820.
 512. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–1451.
 513. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000248.
 514. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
 515. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240–1249.
 516. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:p546S–592S.
 517. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
 518. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–3035.
 519. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.
 520. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:540–550.
 521. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation* 2009;119:390–397.
 522. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2508–2513.
 523. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med* 2006;166:1855–1862.
 524. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
 525. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2005;143:593–599.
 526. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, registerability of the poly-pill. *Eur Heart J* 2006;27:1651–1656.
 527. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N. Effects of a poly-pill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341–1351.
 528. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, Lloyd-Jones D, Pandey DK, Sanchez EJ, Schram AP, Whitsel LP. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:967–990.
 529. Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med* 2010;362:2150–2153.
 530. Berra K, Miller NH, Fair JM. Cardiovascular disease prevention and disease management: a critical role for nursing. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:197–206.
 531. Berra K, Fletcher BJ, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:S1–S2.
 532. Voogdt-Pruijs HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40–46.
 533. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans HG, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care. *Heart* 1998;80:447–452.
 534. Koelewijn-van Loon MS, van der Weijden T, Ronda G, van Steenkiste B, Winkens B, Elwyn G, Grol R. Improving lifestyle and risk perception through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management: a cluster-randomized controlled trial in primary care. *Prev Med* 2010;50:35–44.
 535. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, Farquhar JW. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975–990.
 536. Mancia G, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertens Suppl* 2009;27:S19–S23.
 537. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–975.
 538. Zhao L, Kolm P, Borger MA, Zhang Z, Lewis C, Anderson G, Jurkovic CT, Borkon AM, Lyles RH, Weintraub WS. Comparison of recovery after mitral valve repair and replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1257–1263.
 539. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey

- 2003–2004. *Am Heart J* 2008;156:112–119.
540. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention in Europe: a comparison of EUROPASPIRE I, II, and III surveys. Paper presented at: The 29th Annual Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Austria. 1–5 September, 2007.
541. Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:839–845.
542. Persson M, Carlberg B, Tavelin B, Lindholm LH. Doctors' estimation of cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J Hypertens* 2004;22:65–71.
543. 1999World Health Organization–International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151–183.
544. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular prediction rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract* 2007;8:1.
545. van Steenkiste B, van derWeijden T, Stoffers HE, Grol R. Barriers to implementing cardiovascular risk tables in routine general practice. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:32–37.
546. van Steenkiste B, van der Weijden T, Timmermans D, Vaes J, Stoffers J, Grol R. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: barriers for primary prevention. *Patient Educ Couns* 2004;55:301–307.
547. Marshall T. Estimating the value of information in strategies for identifying patients at high risk of cardiovascular disease. *Inform Prim Care* 2006;14:85–92.
548. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur Heart J* 2005;26:2673–2680.
549. Hedback B, Perk J. 5-year results of a comprehensive rehabilitation programme after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8:234–242.
550. Sinclair G, Kerr A. The Bold Promise Project: a system change in primary care to support cardiovascular risk screening. *N Z Med J* 2006;119:U2312.
551. Wells S, Furness S, Rafter N, Horn E, Whittaker R, Stewart A, Moodabe K, Roseman P, Selak V, Bramley D, Jackson R. Integrated electronic decision support increases cardiovascular disease risk assessment four fold in routine primary care practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:173–178.
552. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, Labarthe DR, Limacher MC, Lloyd-Jones DM, Mora S, Pearson TA, Radford MJ, Smetana GW, Spertus JA, Swegler EW. AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease); developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association; endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation* 2009;120:1296–1336.
553. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, Vertrees JE, Shih MC, Holodny M, Lavori P. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608–1620.
554. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1690–1696.
555. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, Tebbenjohanns J, Gohlke H, Senges J, Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:604–609.
556. Hiratzka LF, Eagle KA, Liang L, Fonarow GC, LaBresh KA, Peterson ED. Atherosclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and nonintervention patients in the Get With the Guidelines database. *Circulation* 2007;116:1207–1212.
557. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax JJ, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen S, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
558. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene J, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577–1579.
559. Yam FK, Akers WS, Ferraris VA, Smith K, Ramaiah C, Camp P, Flynn JD. Interventions to improve guideline compliance following coronary artery bypass grafting. *Surgery* 2006;140:541–547; discussion 547–552.
560. Williams JB, DeLong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson TB Jr. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation into practice. *Circulation* 2011;123:39–45.
561. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152–2159.
562. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001800.
563. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
564. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Stewart DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366–1374.
565. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valuggusa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194–2204.
566. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1230–1250.
567. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121:63–70.
568. European Parliament. Resolution on action to tackle cardiovascular disease. 2007. Procedure: 2007/2601 (RSP). <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN>.