

# Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu: Özet

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

Basımdan önce online yayımlanma tarihi 28 Ağustos 2007

**Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri:** Ian Graham<sup>1\*</sup>, Başkan, Dan Atar<sup>1</sup>, Oslo (Norveç), Knut Borch-Johnsen<sup>2,3</sup>, Gentofte (Danimarka), Gudrun Boysen<sup>4</sup>, Kopenhag (Danimarka), Gunilla Burell<sup>5</sup>, Uppsala (İsveç), Renata Cifkova<sup>6</sup>, Prag (Çek Cumhuriyeti), Jean Dallongeville<sup>1</sup>, Lille (Fransa), Guy De Backer<sup>1</sup>, Gent (Belçika), Shah Ebrahim<sup>1</sup>, Londra (İngiltere), Bjørn Gjelsvik<sup>7</sup>, Oslo (Norveç), Christoph Herrmann-Lingen<sup>5</sup>, Marburg (Almanya), Arno-Hoes<sup>7</sup>, Utrecht (Hollanda), Steve Humphries<sup>1</sup>, Londra (İngiltere), Mike Knapp<sup>8</sup>, Londra (İngiltere), Joep Perk<sup>1</sup>, Oskarshamn (İsveç), Silvia G. Priori<sup>1</sup>, Pavia (İtalya), Kalevi Pyörälä<sup>1</sup>, Kuopio (Finlandiya), Zeljko Reiner<sup>9</sup>, Zagreb (Hırvatistan), Luis Ruilope<sup>1</sup>, Madrid (İspanya), Susana Sans-Menendez<sup>1</sup>, Barcelona (İspanya), Wilma Scholte op Reimer<sup>1</sup>, Rotterdam (Hollanda), Peter Weissberg<sup>8</sup>, Londra (İngiltere), David Wood<sup>1</sup>, Londra (İngiltere), John Yarnell<sup>1</sup>, Belfast (İngiltere), Jose Luis Zamorano<sup>1</sup>, Madrid (İspanya)

Kılavuzun bazı bölümlerine katkıda bulunan diğer uzmanlar: Edmond Walma, Schoonhoven (Hollanda), Tony Fitzgerald, Dublin (İrlanda), Marie Therese Cooney, Dublin (İrlanda), Alexandra Dudina, Dublin (İrlanda)

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Uygulama Kılavuzu Komitesi (CPG): Alec Vahanian (Başkan) (Fransa), John Camm (İngiltere), Raffaele De Caterina (İtalya), Veronica Dean (Fransa), Kenneth Dickstein (Norveç), Christian Funck-Brentano (Fransa), Gerasimos Filippatos (Yunanistan), Irene Hellemans (Hollanda), Steen Dalby Kristensen (Danimarka), Keith McGregor (Fransa), Udo Sechtem (Almanya), Sigmund Silber (Almanya), Michal Tendera (Polonya), Petr Widimsky (Çek Cumhuriyeti), José Luis Zamorano (İspanya)

Belgeyi gözden geçirenler: Irene Hellemans (CPG İnceleme Koordinatörü) (Hollanda), Attila Altiner (Almanya), Enzo Bonora (İtalya), Paul N. Durrington (İngiltere), Robert Fagard (Belçika), Simona Giampaoli (İtalya), Harry Hemingway (İngiltere), Jan Hakansson (İsveç), Sverre Erik Kjeldsen (Norveç), Mogens Lytken Larsen (Danimarka), Giuseppe Mancina (İtalya), Athanasios J. Manolis (Yunanistan), Kristina Orth-Gomer (İsveç), Terje Pedersen (Norveç), Mike Rayner (İngiltere), Lars Ryden (İsveç), Mario Sammut (Malta), Neil Schneiderman (ABD), Anton F. Stalenhoef (Hollanda), Lale Tokgözoğlu (Türkiye), Olov Wiklund (İsveç), Antonis Zampelas (Yunanistan)

<sup>1</sup>Avrupa Kardiyovasküler Korunma ve Rehabilitasyon Birliği (EACPR) ve Kardiyovasküler Hemşirelik Konseyi'ni de kapsamı içinde barındıran Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), <sup>2</sup>Avrupa Diyabet İncelemeleri Birliği (EASD), <sup>3</sup>Avrupa Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF-Avrupa), <sup>4</sup>Avrupa İnme Girişimi (EUSI), <sup>5</sup>Uluslararası Davranışsal Tıp Derneği (ISBM), <sup>6</sup>Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH), <sup>7</sup>Avrupa Genel Tıp/Aile Hekimliği (ESGP/FM/WONCA), <sup>8</sup>Avrupa Kalp Ağı (EHN), <sup>9</sup>Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS).

\*Yazışma adresi. Department of Cardiology. The Adelaide and Meath Hospital, Tallaght, Dublin 24, İrlanda; Tel: +353 1 414 4105; faks: +1 414 3052; e-posta: ian.graham@amh.ie

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Kılavuzlarının içeriği yalnızca bireysel ve eğitim amaçlı kullanım için yayımlanmıştır. Ticari kullanıma izin verilmemektedir. ESC Kılavuzlarının hiçbir bölümü ESC'nin yazılı izni olmaksızın tercüme edilemez, hiçbir şekilde çoğaltılamaz. İzin, European Heart Journal'ın yayımcısı ve ESC adına bu tür izinler konusunda yetkili taraf olan Oxford University Press'e yazılı olarak başvurularak alınabilir.

**Uyarı:** ESC Kılavuzları ESC'nin görüşlerini yansıtmaktadır ve kaleme alındıkları zamanda mevcut kanıtlar dikkatli bir şekilde gözden geçirildikten sonra ulaşılmış görüşlerdir. Sağlık çalışanlarının klinik yargıya varırken bunların hepsini dikkate almalı tavsiye edilir. Bununla beraber, kılavuzlar sağlık çalışanlarının tek tek hastalarla ve uygun durumlarda ve gerekli olduğunda, hastanın velisi veya bakıcısına danışarak doğru kararları verme konusunda bireysel yükümlülüklerini ortadan kaldırmaz. Reçete edilen ilaç veya cihazlarla ilgili kural ve yasal hükümlerin geçerliliğini kontrol etmek de sağlık çalışanının sorumluluğundadır.

© 2007 European Society of Cardiology (ESC) ve European Society of Hypertension (ESH). Bütün hakları saklıdır.

**İçindekiler**

Önsöz .....	155	Kalp hızı .....	172
Giriş .....	156	Bilimsel çerçeve .....	172
Problemin kapsamı: geçmişi ve geleceği .....	157	Pratik yönler: tedavi.....	172
Bilimsel çerçeve .....	157	Kan basıncı .....	172
Pratik yönler: koroner arter hastalığı.....	157	Bilimsel çerçeve .....	172
Kalp yetersizliği.....	158	Risk katmanlandırılması ve hedef organ hasarı ...	173
Aort anevrizması ve diseksiyonu .....	158	Pratik yönler: hipertansiyon tedavisi .....	174
Periferik arter hastalığı .....	158	Kimler tedavi edilmeli?.....	174
İnme.....	158	Nasıl tedavi edilmeli? .....	174
Pratik yönler: inmeden korunma ve tedavi .....	158	Antihipertansif ilaçlar .....	174
Korunma stratejileri ve politikaları .....	158	Arzu edilen kan basıncı .....	175
Bilimsel çerçeve.....	158	Tedavinin süresi .....	175
Pratik yönler: politikalar .....	159	Plazma lipidleri .....	175
Klinik uygulamada korunma .....	159	Bilimsel çerçeve .....	175
Bilimsel kanıtların değerlendirilmesi.....	159	Pratik yönler: tedavi .....	175
Bilimsel çerçeve .....	159	Kardiyovasküler hastalık bulunan her hastaya	
"Kanıt" nedir?.....	159	statin verilmeli midir? .....	175
Kanıtların derecelendirilmesi .....	160	Diyabet .....	177
Kanıt ve kılavuzluk sorunları .....	160	Bilimsel çerçeve .....	177
Pratik yönler .....	160	Pratik yönler: tedavi.....	177
Öncelikler, toplam riskin değerlendirilmesi ve		Metabolik sendrom .....	178
hedefler.....	161	Bilimsel çerçeve .....	178
Giriş.....	161	Pratik yönler: tedavi.....	178
Öncelikler .....	161	Psikososyal faktörler .....	178
Toplam riskin değerlendirilmesi.....	162	Bilimsel çerçeve .....	178
Riski nasıl değerlendiriyorum?.....	162	Pratik yönler: klinik uygulamada	
Sonuçlar .....	164	psikososyal risk faktörlerinin tedavisi .....	179
Davranışları değiştirme ilkeleri ve davranışsal risk		Enflamasyon göstergeleri ve hemostatik faktörler.....	179
faktörlerinin tedavisi .....	166	Bilimsel çerçeve .....	179
Bilimsel çerçeve .....	166	Genetik faktörler .....	180
Davranışları değiştirme yönünde bir gereç		Soygeçmiş: bilimsel çerçeve .....	180
olarak hekim/bakıcı-hasta etkileşimi .....	166	Soygeçmiş: pratik yönler.....	180
Özelleşmiş ve çok yöntem içeren girişimler.....	167	Fenotipler: bilimsel çerçeve .....	180
Pratik yönler: davranışsal risk faktörlerinin		Genotipler: bilimsel çerçeve .....	180
tedavisi .....	167	Riskin belirlenmesi için DNA'ya dayalı testler ....	180
Sigara alışkanlığı .....	168	Pratik yönler .....	180
Bilimsel çerçeve .....	168	Riskin belirlenmesi için DNA'ya dayalı testler ....	180
Pratik yönler: sigara alışkanlığından		Farmakogenetik .....	180
korunma ve tedavi.....	168	Ağır ailesel displidemiler ve koroner kalp	
Beslenme.....	169	hastalığı .....	181
Bilimsel çerçeve .....	169	Ailesel hiperkolesterolemi (FH) .....	181
Pratik yönler: tedavi.....	169	Ailesel kombine hiperlipidemi (FCH) .....	181
Kilo fazlalığı ve obezite .....	169	Ailesel yüksek yoğunluklu lipoprotein eksikliği	
Bilimsel çerçeve .....	169	sendromları .....	181
Vücut ağırlığı ve risk .....	169	Kardiyovasküler olaylar için yüksek risk altındaki	
Kardiyovasküler riskin ve kardiyovasküler risk		semptomsuz kişileri saptamada yeni görüntüleme	
faktörlerinin en iyi göstergesi hangi obezite		yöntemleri .....	181
indeksidir-beden kütle indeksi (BKI), bel		Bilimsel çerçeve .....	181
çevresi (BÇ) ya da bel-kalça çevresi		Cinsiyete ilişkin konular: kadınlarda kardiyovasküler	
oranı (BKÇÖ)? .....	170	hastalıklardan korunma .....	182
Görüntüleme ve yağ dağılımı.....	170	Bilimsel çerçeve .....	182
Pratik yönler: obezite ve kilo fazlalığının tedavisi ...	170	Pratik yönler .....	182
Fiziksel etkinlik ve vücut ağırlığı .....	170	Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada bir risk	
Beslenme ve davranışsal girişimler .....	171	faktörü olarak böbrek hastalığı.....	183
Kilo fazlalığında ilaçla tedavi .....	171	Bilimsel çerçeve .....	183
Fiziksel etkinlik .....	171	Pratik yönler: tedavi.....	183
Bilimsel çerçeve .....	171	Kalbi koruyucu ilaç tedavisi .....	183
Fiziksel etkinliğin hesaplanması .....	171	Bilimsel çerçeve .....	183
Pratik yönler: tedavi.....	171	Antitrombotik tedaviler .....	183
		β-blokerler .....	183
		ACE inhibitörleri .....	183

Antikoagülanlar.....	183
Pratik yönler: tedavi.....	184
Antitrombosit tedavi: aspirin.....	184
Antitrombosit tedavi: klopidogrel.....	184
β-blokerler.....	184
ACE inhibitörleri.....	184
Kalsiyum kanal blokerleri.....	184
Diüretikler.....	184
Antikoagülanlar.....	184
Hayata geçirme stratejileri.....	184
Bilimsel çerçeve.....	184
Kılavuzların hayata geçirilmesini engelleyenler ...	185
Doktor-hasta ilişkisi.....	185
Pratik yönler.....	185
Eğitim için önemli alanlar.....	185
Hayata geçirme stratejileri.....	185
Kaynaklar.....	186

## Önsöz

Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri, hekimlerin, belirli bir hastalığı bulunan tipik bir hasta için en iyi tedavi stratejilerini seçebilmesine yardımcı olmak amacıyla, sonlanım üzerindeki etkiyi ve belirli tanı ya da tedavi yöntemlerinin risk-yarar oranlarını da dikkate alarak, belli bir konudaki bütün güncel kanıtları özetlemekte ve değerlendirmektedir. Kılavuzlar, tıp kitaplarının yerini tutamaz. Tıbbi kılavuzlarla ilişkili yasal özelliklere ise, daha önce değinilmiştir.

Son yıllarda, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ile başka dernekler ve örgütler tarafından çok sayıda Kılavuz ve Uzman Görüş Birliği Belgesi yayımlanmıştır. Klinik uygulamalar üzerindeki etkisi nedeniyle, bütün kararların kullanıcıya şeffaf olmasını sağlayacak kılavuz geliştirilmesinde kullanılacak kalite ölçütleri belirlenmiştir. ESC Kılavuzları ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'nin hazırlanmasına ve yayımlanmasına ilişkin öneriler ESC web sitesinde (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>) bulunabilir.

Kısaca, çalışma alanlarından uzmanlar seçilir ve belirli bir hastalıkta tedavi ve/veya korunmaya ilişkin yayımlanmış kanıtlar kapsamlı şekilde gözden geçirilir. Risk-yarar oranının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, tanı ve tedaviye ilişkin işlemler eleştirel açıdan değerlendirilir. Veriler mevcut olduğunda, daha kalabalık topluluklar için beklenen sağlık sonuçlarını üzerine tahminler de yapılır. Aşağıdaki tablolarda anahtarının belirtildiği şekilde, önceden tanımlanmış ölçüklere göre belli tedavi seçeneklerinin tavsiye edilme gücü ve kanıtların düzeyleri ölçülüp derecelendirilir.

Yazı kurullarındaki uzmanlar, gerçek ya da potansiyel çıkar çatışması olarak algılanabilecek bütün ilişkilerini açıklamışlardır. Bu açıklamalar, ESC merkezi olan Avrupa Kalp Evi'nde dosyalanmaktadır. Yazma dönemi sırasında çıkar çatışması hususunda ortaya çıkabilecek herhangi bir değişikliğin ESC'ye bildirilmesi gerekmektedir. Görev Grubu raporu tümüyle ESC tarafından finanse edilmekte olup endüstriden herhangi bir katılım olmaksızın geliştirilmiştir.

ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi (CPG), Görev Grupları, uzman grupları veya görüş birliği paneli tarafından yeni Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri hazırlanmasını yönlendirir ve koordine eder. Komite ayrıca, bu Kılavuzlar ve Uzman Görüş Birliği Belgeleri'ni ya da açıklamalarını destekleme sürecinden de sorumludur. Belge son haline geldikten ve Görev

Grubu'nda yer alan bütün uzmanlar tarafından onaylandıktan sonra, incelenmek üzere dışarıdaki uzmanlara da gönderilir. Belge gözden geçirilip en sonunda CPG tarafından onaylanır ve ancak ondan sonra baskıya gönderilir.

Baskıdan sonra tanıtım dağıtılması son derece önemlidir. Çalışma sahasında cep kitabı boyutundaki baskılar ve kişisel dijital yardımcı (PDA) biçimindeki internetten indirilebilir uyarlamalar yararlıdır. Bazı çalışmalar, kılavuzları kullanması amaçlanan kişilerin bazen böyle bir kılavuzun varlığını dahi bilmediğini ya da klinik uygulamada kullanmadığını göstermiştir; bu nedenle bilgilerin yaygınlaştırılmasının önemli bir bölümünü, yeni kılavuzları hayata geçirme programları oluşturmaktadır. ESC tarafından toplantılar düzenlenmekte ve Avrupa'daki önemli görüş liderleri ile üye Ulusal Dernekler hedeflenmektedir. Kılavuz ESC'ye üye dernekler tarafından desteklenmeye başlandıktan ve tercüme edildikten sonra ulusal düzeyde de hayata geçirme toplantıları gerçekleştirilebilir. Klinik tavsiyelerin eksiksiz bir şekilde uygulanmasıyla hastalık sonlanımının olumlu yönde etkilendiği gösterilmiş olduğundan, hayata geçirme programlarına gerek vardır.

Kılavuz veya Uzman Görüş Birliği belgeleri yazma görevi yalnızca en yeni çalışmaların birleştirilmesinden ibaret olmayıp, tavsiyeler için eğitim gereçleri oluşturulması ve hayata geçirme programları uygulanmasını da içermektedir. Gündelik yaşamdaki uygulamaların kılavuzlarda tavsiye edilenlere uygun olduğunu doğrulamak amacıyla tarama ve kayıt çalışmaları yapıldığında, klinik çalışmalar, kılavuz yazımı ve bunların klinik uygulamaya geçirilmesi şeklindeki halka tamamlanacaktır. Bu tür tarama ve kayıt çalışmaları ayrıca, kılavuzları hayata geçirmenin hasta sonuçlarını üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi de mümkün kılmaktadır. Kılavuzlar ve tavsiyeler hekimlerin günlük uygulamalarındaki karar süreçlerine yardımcı olmalıdır; ancak bir hastanın tedavisine ilişkin kesin karar ondan sorumlu olan hekim tarafından verilmelidir.

### Tavsiye sınıfları

<b>I. Sınıf</b>	Belirli bir tedavi ya da işlemin kârlı, yararlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği varlığı
<b>II. Sınıf</b>	Belirli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya farklı görüşlerin varlığı
<b>Ila Sınıfı</b>	Kanıtlar/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkililik yönünde
<b>Ilb Sınıfı</b>	Kanıtlar/görüşler yararlılık/etkililiği daha az destekliyor
<b>III. Sınıf</b>	Belirli bir tedavi ya da işlemin yararlı/etkili olmadığı, bazı durumlarda zararlı olabileceği yönünde kanıt ya da genel görüş birliği

### Kanıt düzeyleri

<b>Kanıt düzeyi A</b>	Veriler birden çok sayıda rastgele yöntemli klinik çalışma ya da meta-analizden elde edilmiştir
<b>Kanıt düzeyi B</b>	Veriler tek bir rastgele yöntemli klinik çalışma veya büyük boyutlu rastgele yöntem kullanılmayan çalışmalardan elde edilmiştir
<b>Kanıt düzeyi C</b>	Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük boyutlu çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıt çalışmaları

## Giriş

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktan (KVH) korunmak için aktif bir yaklaşımın gerekçesi, beş ana noktaya dayanmaktadır:

### Neden klinik uygulamada koruyucu bir strateji geliştirilmeli?

1. Kardiyovasküler hastalık (KVH) Avrupa'da erken ölümlerin ana nedenidir. Ayrıca, iş göremezlik etkenleri arasında yer alır ve gittikçe artan sağlık harcamalarına hatırı sayılır ölçüde katkıda bulunur
2. Alttı yatan ateroskleroz birçok yıl içinde sinsi bir şekilde gelişir ve genellikle semptomlar ortaya çıktığında ilerlemiştir
3. KVH'dan ölüm genellikle aniden, tıbbi tedaviye erişmeden olmaktadır ve bu nedenle birçok terapötik girişim ya uygulanamamakta ya da palyatif kalmaktadır
4. KVH'nın kitlesel şekilde ortaya çıkması ile yaşam tarzı ve değiştirilebilir fizyolojik ve biyokimyasal faktörler arasında kuvvetli bir bağ vardır
5. Risk faktörlerini değiştirmenin, başta yüksek risk altındakiler gelmek üzere, KVH mortalitesini ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir

1990'ların başlarında, KVH'dan korunmaya yönelik, birbirine benzeyen ama kafa karıştırıcı derecede farklı, çok fazla sayıda ulusal ve uluslararası kılavuz yayımlanmıştır. ESC, Avrupa Ateroskleroz Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği, üzerinde görüş birliğine varılan alanları tanımlayabilmek için işbirliği yapmayı kararlaştırmış ve sonuçta 1994 yılında yayımlanan, koroner kalp hastalığından (KKH) korunmak için bir dizi tavsiye belirlenmiştir.<sup>1</sup> Bu kılavuz, 1998 ve 2003 yıllarında, ikinci ve üçüncü Birleşik Görev Grubu tarafından gözden geçirilerek yenilenmiştir.<sup>2,3</sup> Kılavuzların güçlü bir yönü, başlangıçtan itibaren KVH'nın genellikle birbiriyle etkileşimde bulunan, birden çok sayıda risk faktörünün bir ürünü olduğunun vurgulanmış olmasıdır. Bu, toplam KVH riskini tahmin etmeyi kolaylaştıran risk cetvelleri üretilmesiyle ve risk tedavisinin değiştirilebilecek bütün risk faktörlerine dikkat edilmesini gerektirdiğinin anlaşılmasıyla sonuçlanmıştır.

İlk ortakların, başta davranışsal tıp ve diyabet alanları gelmek üzere, başka kurumlar ve uzmanlardan desteğe gereksinimi olduğu anlaşılıyordu. Ayrıca, aile hekimleri, hemşireler ve Kalp Vakıfları gibi gönüllü kuruluşlardan da çok yararlı pratik tavsiyeler öğrenilebileceği açıktı. Bu bilinç, mevcut kılavuzda genişletilmiş ortak çalışanlar listesine ve destekleri istenen uzmanlar listesine yansımıştır.

Üçüncü Birleşik Görev Grubu Kılavuzunda, aterosklerozun damar ağacının herhangi bir bölümünü etkileyebileceği gerçeğini yansıtmak için, KKH'dan değil KVH'dan korunma şeklinde bir değişiklik yapılmıştır. Avrupa'da yapılan 12 kohort çalışmasına dayanan ve SCORE (Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi) adı verilen yeni bir risk ölçeği geliştirilmiş olup, 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riskinin tahminine olanak sağlamıştır. Avrupa'nın riski yüksek ve düşük olan bölgeleri için ayrı ölçekler üretilmiştir. Daha ayrıntılı klinik öncelikler geliştirilmiştir. Risk devamlılık gösterdiğinden, "birincil" ve "ikincil" korunma terimleri daha az vurgulanmaktadır. Semptomsuz kişilerde incelemeyle aterosklerotik hastalık bulunabilir. Kurum dışında yoğun bir gözden geçirme süreci de gerçekleştirilmiştir.

Dördüncü Birleşik Görev Grubu birkaç alanda geribesleme- nin üzerinde durmaktadır:

- (1) Dünya Ulusal Yüksekokullar, Akademiler ve genel pratisyen/aile hekimi akademik birliklerinden (WONCA ya da kısa adıyla "Dünya Aile Hekimleri Organizasyonu") ve ESC Kardiyovasküler Hemşirelik Çalışma Grubu'ndan, birçok Avrupa ülkesinde koruyucu tavsiyelerin bildirilmesi pratiğinde yoğun bir şekilde çalışmakta olduğundan, daha ayrıntılı tavsiyeler istenmiştir.
- (2) ESC'nin kanıtları derecelendirme konusundaki güncel yaklaşımı ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Mevcut sistem, mantıklı olmakla birlikte, ilaç tedavileri yaşam tarzı değişikliklerine göre çift kör ve rastgele yöntemli, kontrollü çalışmalarda incelenmeye daha yatkın olduğundan, örneğin sigaranın bırakılmasında olduğu gibi, gözleme dayalı çalışmalar büyük bir yarar elde edildiğini düşündürse bile, ilaç tedavilerine öncelik verme eğilimi göstermektedir. Bu nedenle, mevcut belgelere derecelendirmeler alınmamıştır ve bu konu üzerinde daha fazla tartışma yapılması kuvvetle tavsiye edilmektedir.
- (3) SCORE da dahil olmak üzere, risk tahmin etme sistemlerinin hepsi, KVH mortalitesinde azalma olan ülkelerde riski gerçekte olduğundan daha yüksek, mortalitenin arttığı ülkelerde de gerçektekinden daha düşük hesaplayacaktır. Görev Grubu, her zaman, ulusal kılavuz geliştirilmesini ve bu işlemin bir parçası olarak, her ülkedeki mortalite ve risk faktörü dağılımına ilişkin zaman içindeki eğilimleri dikkate alarak SCORE ölçeklerinde yeniden kalibrasyon yapılmasını tavsiye etmiştir. Üçüncü Birleşik Kılavuz'da, yaşça daha küçük kişilerde görece riskin yüksek, mutlak riskin düşük olması sorununa karşı, ilerde yüksek mutlak risk taşıyacak kişileri işaretleyebilmek için gençlerin riskini 60 yaşa iletme yöntemi uygulanmıştır. Bu yaklaşımın bire bir yorumlanması, genç kişilerde ilaç tedavisi kullanımında aşırıya kaçılmasına neden olabilir. Mevcut kılavuzda bu yaklaşımın yerini, SCORE mutlak risk şemasıyla birlikte kullanılacak basit bir görece risk şeması da verilmiştir.
- (4) SCORE veri setinin yeniden incelenmesi, kişiler tarafından bildirilen diyabetin risk üzerindeki etkisinin gerçekte olduğundan daha düşük değerlendirilebileceğini ortaya çıkarmıştır. Sadece KVH mortalitesi olmayıp, olayların toplamını önceden tahmin etme konusu ve ayrıca cinsiyet, abdominal obezite, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, kalp hızı, böbrek hastalığı, KKH dışındaki KVH belirtileri üzerine de daha fazla dikkat yöneltilmiştir.

### KVH'dan Korunmaya İlişkin Dördüncü Birleşik Görev Grubu Kılavuzu'nda neler yenidir?

- Genel tıp uygulaması ve kardiyovasküler hemşirelikten daha fazla öneri alınmıştır
- Egzersiz, vücut ağırlığı ve yaşam tarzına daha fazla ağırlık verilmiştir
- Mevcut kanıt derecelendirme sistemlerinin sınırlı yönlerine ilişkin daha ayrıntılı bir tartışmaya yer verilmektedir
- Öncelikler ve hedefler yeniden tanımlanmıştır
- Gençlerdeki riske yaklaşımda düzeltmeler yapılmıştır
- Mortalitenin yanı sıra olayların toplamı da dikkate alınmıştır
- SCORE'dan olay toplamı, diyabet, HDL kolesterolü ve beden kütle indeksi (BKI) hakkında daha fazla bilgiye yer verilmiştir
- Cinsiyet, kalp hızı, BKI/bel çevresi, KVH'nın diğer belirtileri ve böbrek hastalığı üzerine yeni bölümler eklenmiştir

Bu Kılavuzda, değişik meslek kuruluşları ve bilimsel disiplinler arasında daha geniş kapsamlı görüş birliği alanları bulunmaya çalışılmıştır. WONCA'nın yardımıyla, birinci basamak ve ikinci basamak sağlık görevlilerine verilebilecek tavsiyelerde uyum sağlanması için özellikle çaba harcanmıştır. Ortak kuruluşlar tarafından daha ayrıntılı kılavuzlar hazırlanması teşvik edilmiştir; örnek olarak, ESH/ESC'nin arteriyel hipertansiyon tedavisine ilişkin kılavuzu<sup>4</sup> ve ESC/EASD'nin diyabet, prediyabet ve KVH üzerine kılavuzu gösterilebilir.<sup>5</sup> Bu ortaklık sürecinde bir zorunluluk, temel Birleşik Kılavuz ile uyumlu olunmasıdır.

KVH'dan korunmaya ilişkin ulusal kılavuzlar geliştirilmesi de özellikle teşvik edilmektedir. Birleşik Kılavuz; yerel politik, ekonomik, sosyal ve tıbbi koşullara uygun ulusal kılavuzların geliştirilmesinde bir çerçeve olarak düşünülmelidir. Kılavuz üretilmesi, korunma sürecinde yalnızca bir adımdır ve ulusal boyutta disiplinlerarası ortaklıklar geliştirilmesi tavsiye edilmektedir; hayata geçirme başlıklı bölümde bu konuya ilişkin bazı noktalara değinilecektir.

Dördüncü Birleşik Görev Grubu Kılavuzu'nun klinikte çalışmakta olan hekimler ve diğer sağlık görevlilerinin kullanımı için hazırlanmış olduğu dikkate alınmalıdır. KVH riski en yüksek olan hastalar, aktif risk faktörü tedavisinden en büyük yararı gördüğünden, kılavuzda en büyük öncelik gösterilenler, KVH riski en yüksek olan hastalardır. Ancak Avrupa nüfusunu olumsuz yönde etkileyen muazzam KVH yükünü azaltmaya yönelik eşgüdümlü ve kapsamlı çabaların, genel nüfusa yönelik ulusal ve Avrupa halk sağlığı stratejileriyle de tamamlanması gerekir. Bu yolla, kılavuzun, Avrupa'da KVH ile yarattığı yükü azaltmaya yardımcı olabilmek için sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmasını umuyoruz. Bu bağlamda, www.heartcharter.eu adresinde izlenebilecek olan, Avrupa Sağlık Planı'nın (European Health Charter) yayımlandığı da duyurulmalıdır. Avrupa Sağlık Planı, ESC, Avrupa Birliği (AB) ve Avrupa Kalp Ağı tarafından, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ile ortak olarak hazırlanmıştır. Palan ve mevcut Kılavuz arasındaki ilişki şöyle özetlenebilir:

#### Avrupa Kalp Sağlığı Planı ve kardiyovasküler hastalıklardan korunmaya ilişkin kılavuz

- Avrupa Kalp Sağlığı Planı, kardiyovasküler sağlığı geliştirecek ve KVH'yı önleyecek Avrupa çapında, ulusal, bölgesel ve yerel boyutlarda kapsamlı sağlık stratejileri, ölçüler ve politikalar geliştirilmesini ve hayata geçirilmesini savunmaktadır
- Bu kılavuz, hekimler ve diğer sağlık görevlilerinin özellikle gündelik klinik uygulamada etkili koruyucu önlemleri temin etme rollerini yerine getirmelerine yardımcı olmayı amaçlamaktadır
- Avrupa'nın, temsilci göndermiş ana meslek kuruluşları arasındaki disiplinlerarası ortaklıktan kaynaklanan görüş birliğini yansıtmaktadır

### Problemin kapsamı: geçmişi ve geleceği

#### Bilimsel çerçeve

KVH, 2000 yılında, Avrupa'daki 4 milyonu aşkın ölümün doğrudan nedenidir ve her yaşta erkeklerde bütün ölümlerin %43'ünden, kadınlarda ise %55'inden sorumludur (www.ehnheart.org<sup>6</sup> dan Tablo 1).<sup>7</sup> KVH ayrıca hastaneden taburcu edilmelerinde de ana nedenlerinden olup, 2002 yılında 100 000 kişilik nüfusta ortalama oran 2557'dir. Bunlar arasın-

**Tablo 1** Avrupa'da dolaşım hastalıklarından meydana gelen bütün ölümler. Bütün yaşlar. 2000 yılı

Bütün nedenler	Erkek	4 519 403
	Kadın	4 336 346
Bütün dolaşım bozuklukları	Erkek	1 963 644
	Kadın	2 307 945
KKH	Erkek	967 258
	Kadın	983 229
Inme	Erkek	504 307
	Kadın	775 571
Diğer	Erkek	492 079
	Kadın	637 405

da 100 000'de 695'ine KKH ve 100 000'de 375'ine inme neden olmakla birlikte, yarısından çoğu diğer kronik kalp hastalığı şekillerine bağlıdır. AB ülkelerinde 2003 yılında KVH'nın toplam maliyeti 168 757 milyon Avro olarak hesaplanmaktadır.<sup>8</sup>

KVH mortalite oranları yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, etnik köken ve coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Yaş ilerledikçe mortalite oranları yükselir ve erkeklerde, düşük sosyoekonomik durumdakilerde, Orta ve Batı Avrupa'da ve Güney Asya kökenli göçmenlerde daha yüksektir. Avrupa ülkeleri arasında KVH morbidite ve mortalitesi açısından büyük sosyoekonomik farklılıklar vardır ve bunlar kısmen, sigara, kan basıncı (KB), kan kolesterolü ve glukoz gibi geleneksel risk faktörlerindeki sosyoekonomik farklılıklarla açıklanabilmektedir.

Batı Avrupa'da 1970'ten beri, hem orta yaşlar hem de daha ileri yaşlardaki KVH toplam mortalitesi istikrarlı bir şekilde azalmaktadır.<sup>9</sup> Orta ve Batı Avrupa'da ancak son yıllarda azalmaya başlamıştır ve bu tür ülkelerde oranlar hâlâ çok yüksektir. Doğu Avrupa ile Fransa arasında 35-74 yaşlar arasındaki erkeklerde KKH mortalitesinde 10 kata, inme mortalitesinde de 6 kata varan bir fark vardır. KKH mortalitesindeki azalma, hem Batı hem de Doğu Avrupa ülkelerinde beslenme ve sigarada toplumsal boyuttaki davranış değişikliğiyle ilişkilidir. Batı Avrupa'da KKH<sup>10</sup> ve inme insidansları da düşmekle birlikte, başta Doğu Avrupa ve İspanya olmak üzere, öteki bölgelerde yükselmektedir.

#### Pratik yönler: koroner arter hastalığı

20. yüzyılın sonlarında KKH mortalitesindeki değişiklikler, akut miyokard infarktüsünde (AME) kısa vadeli vaka ölümcüllük oranındaki değişikliklerle değil, daha çok insidanstaki değişikliklerle açıklanmaktadır.<sup>11</sup> Risk faktörlerinin kontrolü ve yeni gelişen KKH belirleyicileri üzerinde durulmalıdır. Toplumsal düzeyde kan basıncında saptanan azalmanın, hipertansif kişilerden tedavi uygulananların oranındaki artmaya ancak kısmen atfedilebilmesi, ilaçların bireyler için önemli olmasına karşılık, toplum bütününde KB'de düşmenin diğer belirleyicilerinin daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Maliyete göre etkili korunma eylemlerinin yaygınlaşmasını ve hayata geçirilmesini desteklemek gerektiğini belirten kılavuzlar geliştirilmiş olduğu halde, özellikle obezite, sigara alışkanlığı, KB ve çoğunlukla diyabetik hastalar başta olmak üzere, yüksek riskli hastalarda ve KKH bulunanlarda risk faktörü kontrolü hâlâ zayıftır.<sup>12</sup>

Akut olaylardan sonra hayatta kalma sayısının yükselmesiyle, prevalan KKH özellikle ileri yaşta kadınlarda artmaktadır. Diyabetin kadınlarda daha güçlü bir risk faktörü olduğu bilinmekte ve bu nedenle diyabetik hastalarda risk faktörleri-



nin kontrolü özel bir öncelik kazanmaktadır. Dünya çapında kilo fazlalığı ve obezite prevalansı arttıkça, tip 2 diyabette ve bütün komplikasyonlarında da artış olması beklenmelidir. Dolayısıyla da gittikçe büyüyen obezite salgınının kontrolü öncelikli görev olmalıdır.

KVH'nın klinik belirtileri çok farklı olabilir. Hastane dışında ortaya çıkan kalbe bağlı ani ölümler bütün kardiyovasküler ölümlerin hâlâ büyük bir bölümünü oluşturduğundan, hasta- ne istatistikleri, buzdağının yalnızca görünen tepesi sayılır.

### Kalp yetersizliği

Kalbin pompalama yetersizliği, yaşlılarda sık görülen bir ölüm nedeni olmakla birlikte, kodlama kurallarının sınırlı yönleri nedeniyle bu durum her zaman mortalite istatistiklerine yansımamaktadır. ABD ve Avrupa'da kalp yetersizliği için hastaneye yatırılma sıklığı artmaktadır. Hipertansiyon, obezite ve diyabet, majör risk faktörleridir. Klinik vakaların küçük bir bölümü (çoğunlukla KKH ile bağlantılı olan) kalp kapak hastalığına veya kardiyomyopatiye bağlı olmakla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar, gelişmiş ülkelerde vakaların çoğunun iskemik olduğunu düşündürmektedir.<sup>13</sup>

### Aort anevrizması ve diseksiyonu

Aort anevrizması da doğası bakımından aterosklerotiktir ve bazı Avrupa ülkelerinde mortalitede artma yönünde eğilimler olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> Özellikle abdominal aortta ortaya çıktığında, potansiyel olarak önlenebilir bir ölüm nedenidir. Prevalans, 60 yaş ve üzerindeki erkeklerde %5, kadınlarda %1-%2'dir. Anevrizma rüptüründe mortalite %50 olduğu halde, elektif cerrahi tamirde 30 günlük mortalitenin %5-8 çıkması nedeniyle, bu durumun taramalarla araştırılması önerilmiştir; İngiltere'de tarama üzerine yapılan bir çalışmada cesaret verici sonuçlar alınmıştır.<sup>15</sup>

### Periferik arter hastalığı

Koroner ve periferik damarların aynı hastalık sürecinden etkilendiği ve aynı tedavi yöntemlerine gerek gösterdiği bilinmektedir. Periferik arter hastalığı (PAH) kadınlarda da neredeyse erkeklerdeki kadar sık ortaya çıkmaktadır.<sup>16</sup> PAH ile KKH, miyokard infarktüsü (ME) ve inme arasındaki bağlantı, aterosklerozun yaygınlığını yansıtmaktadır. Ancak epidemiyolojik çalışmalardan, bu hastalıklar için risk faktörleri konusunda bazı önemsiz farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Sigaranın PAH etiyolojisinde KKH'dan daha önemli olduğu izlenimi edinilmiştir.<sup>17</sup> Pozitif soygeçmiş, hipertansiyon, diyabet, yüksek total ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü ve düşük yüksek yoğunluklu lipid (HDL) kolesterolü içeren dislipidemi, yüksek fibrinojen ve C-reaktif protein (CRP), ileri yaş ve fiziksel etkinlik azlığının ise ortak risk faktörleri olduğu düşünülmektedir.

KKH'da olduğu gibi, etkili bir risk faktörü tedavisi zorunludur. Riskin azaltılması, başta fiziksel etkinlik ve egzersiz, sigaranın bırakılması ile statinler, antitrombosit ilaçlar, antitrombotik stratejiler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve  $\beta$ -blokerler gibi tedaviler kullanılmasını içeren, yaşam tarzı değişiklikleriyle elde edilebilir.<sup>16,18,19</sup> Bu hastalarda statinlerin yararlı etkileri büyük boyutlu çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>20</sup> Statinler, yalnızca PAH ve vasküler olay riskini azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda PAH ile ilişkili semptomları da olumlu yönde değiştirmektedir. Ayrıca, statinlerin, PAH bulunan hastalarda cerrahi mortaliteyi azalttığı ve greftin açık ka-

lını ve ekstremitenin kurtarılmasını olumlu yönde etkilediğini gösteren kanıtlar da bulunmaktadır.<sup>21</sup>

### Inme

Inme insidansı, yaşla birlikte, üssel olarak artar; 35-44 yaş grubunda yılda 100 000'de 25 kişiyi etkilerken, 75-84 yaş grubunda 1500 kişiyi etkiler. İnme, birçok ülkede üçüncü sıradaki ölüm nedenidir. İntraserebral kanama ve subaraknoid kanama, inmelerin sırasıyla %10 ve %5'ine neden olmaktadır. İskemik inme, büyük damar hastalığına, küçük damar hastalığına, kalpten veya aort kavsinden kaynaklanan emboliye veya saptanabilen diğer nadir nedenlere bağlı olabilmektedir ama büyük bölümünde neden hâlâ belirlenememektedir.<sup>22</sup>

En önemli risk faktörü hipertansiyondur; onu sigara alışkanlığı ve diyabet izler. Sedanter yaşam tarzı, alkol aşırı kullanımı, uyuşturucular, yüksek kolesterol, oral kontraseptif kullanımı veya menopoz sonrası hormon kullanımı, kilo fazlalığı, düşük sosyoekonomik durum ve kafa dışındaki damarlarda aterosklerotik stenoz da öteki risk faktörleridir.

### Pratik yönler: inmeden korunma ve tedavi

Antihipertansif tedavi hem iskemik hem de hemorajik inme riskini azaltır ve inmelerden korunma, antihipertansif tedavinin en önemli etkisidir. Sigara alışkanlığıyla mücadele edilmesi, fiziksel etkinlikler desteklenmelidir. Düşük miktarda alkol alımı zararlı olmayabilir. Statin tedavisiyle ilgili olarak, inme geçirdikten sonra hayatta kalanlar KVH'nın öteki belirtileri bulunanlardaki gibi tedavi edilmelidir. Internal karotis arterinde lümeni >%70 etkileyen bir darlık bulunan semptomlu hastalarda karotise endarterektomi, inmede tekrarlama riskini azaltmaktadır.

Profilaktik antitrombotik tedavi: Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) 2-3 arasında tutularak uygulanan antikoagülasyon, atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda inme riskini azaltmaktadır. Kardiyembolik olmayan iskemik inmeli hastalarda antitrombosit tedavi endikasyonu vardır. Aspirin, günde 75-150 mg dozlarında en yaygın şekilde kullanılan ilaçtır. Aspirin ve dipiridamol kombinasyonu, riskte daha fazla azalma sağlamaktadır. Klopidoğrel, iskemik serebrovasküler hastalık bulunanlarda aspirine benzer bir etki göstermektedir. İnmeden sonra hayatta kalanlarda aspirin ve klopidoğrel kombinasyonu tavsiye edilmemektedir. Daha ayrıntılı bir kaynak için okuyucular, Avrupa İnme İnisiyatifi'ne başvurabilirler.<sup>23</sup>

### Korunma stratejileri ve politikaları

#### Bilimsel çerçeve

KVH'dan korunmada üç strateji öne çıkmaktadır: toplum geneli, yüksek risk ve ikincil korunma. Bu üç strateji de gereklidir ve birbirini tamamlamaktadır. Toplum geneline yönelik strateji, bireylerin tıbbi muayenesi gerekmeksizin, yaşam tarzı ve çevreye ilişkin değişikliklerle toplumsal düzeyde risk faktörlerini azaltmayı hedeflediğinden, KVH toplam insidansını azaltmada özellikle önemlidir. Bu tip strateji çoğunlukla *ad hoc* politikalar uygulanması ve toplumsal girişimlerle yürütülmektedir.

Bireylerde toplam kardiyovasküler riski azaltmayı hedefleyen stratejiler ise, yüksek riskte birincil korunma ile ikincil korunma stratejileridir. Yüksek riskte birincil korunma, risk dağılımının üst bölümünde yer alan sağlıklı kişilerle uğraşırken, ikincisinde kardiyovasküler organ hasarı veya hastalığı yerleşmiş

olan kişilerle uğraşmaktadır. Bir kardiyovasküler olayın önlenmesi için, açıkça yarar sağlanmayan birçok kişide girişim uygulanması gerekecektir (*korunma paradoksu*). Ayrıca, bir vakayı önlemek için girişim uygulanması gereken kişi sayısı, temel prevalanslar ve risk faktörlerinin dağılımı ve hastalığın insidans hızına bağlı olarak, değişik topluluklar veya topluluk altgruplarında (örneğin kadınlarda) farklı olacaktır.

### Pratik yönler: politikalar

Dördüncü Görev Grubu, WHO Tütün Kontrolü İçin Anlaşma Çerçevesi ("WHO Framework Convention for Tobacco Control") tarafından tütün kontrolüne yönelik olanlar,<sup>24</sup> AB obezite inisiyatifi,<sup>25</sup> DSÖ beslenme, fiziksel etkinlik ve sağlık Global Stratejisi<sup>26</sup> ve Osaka Kalp Sağlığı Deklarasyonu tarafından belirlenenler gibi, önemli uluslararası örgütlerin toplumsal düzeyde önlemleri yürürlüğe sokmak üzere yaptığı, anahatları aşağıda özetlenenlere benzer girişimleri benimsemekte ve tümüyle desteklemektedir:

1. Sağlık gündeminin yalnızca sağlık bakanlığının gündemi olmadığı konusunda hükümetlerin duyarlılıklarının artırılması
2. Kalp sağlığı gündeminin tanımında bilim insanları ve sağlık görevlilerinin katkıda bulunmasının sağlanması
3. Sağlık görevlilerini yetiştiren okulların toplumsal örgütlenme, sosyal pazarlama ve destek grubu oluşturma yöntemlerini de öğretmesinin sağlanması
4. Sağlık bakanlıkları, sivil toplum kuruluşları ve meslek örgütlerinin politik düzeyde kalp sağlığı kaynaklarını artırmaya yönelik davalarını güçlendirecek planlar geliştirmesinin sağlanması
5. DSÖ'nün bütün DSÖ bölgeleri ve üye ülkelerde kalp sağlığını destekleme kapasitesini güçlendirmesini sürdürmesinin sağlanması

AB Çalışma, Sosyal Hizmetler, Sağlık ve Tüketici Hakları Konseyi ve 29 Haziran 2005 Lüksemburg Deklarasyonu ile sonuçlanan AB Kalp Sağlığı Konferansı da, kardiyovasküler sağlık için gerekenleri şu şekilde tanımlamıştır:

- Tütünden uzak durulması
- Yeterince fiziksel etkinlik (günde en az 30 dakika)
- Sağlıklı beslenme
- Kilo fazlalığından kaçınma
- KB'nin 140/90 mmHg'nin altına indirilmesi
- Total kolesterolün 5 mmol/L'nin (yaklaşık 200 mg/dL) altına indirilmesi

Dördüncü Görev Grubu, bütün ülkelerden sağlık görevlilerinin, bu tür ulusal ve uluslararası politikaların ve toplumsal girişimlerin tasarlanmasına ve hayata geçirilmesine etkin bir şekilde katılmasını istemektedir.

### Klinik uygulamada korunma

KKH veya inmenin erken evrelerinin saptanabilmesi için kitlesel boyutlarda taramalar yapılmasının, hastalığı önlemenin maliyete göre etkili bir yöntemi olduğuna ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Yüksek risk altındaki kişilerin saptanmasını sağlayacak, biyolojik risk faktörlerinin ve yaşam tarzlarının belirlenmesi için fırsatların değerlendirilmesinde ise şunlar zorunludur:

- Doğru ve yeterli ölçüm sistemlerinin rutin olarak uygulanması
- Uygun yer ve zamanda tavsiyelerde bulunulması veya tedavi uygulanması
- Sağlık hizmetlerinin kesintisizliği
- SES'ten bağımsız olarak, hastaların tedaviye erişebiliyor olması

KKH'da ikincil korunmaya yönelik programların, özellikle egzersiz programlarını da içerdiği durumlarda, tedavi sürecini geliştirme, hastaneye tekrar başvuruları azaltma, işlevsel durum ve toplam mortaliteyi olumlu yönde değiştirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak etki boyutları oldukça düşüktür ve geniş kapsamlı anlamda maliyete göre etkililikleri kesinleşmemiştir.<sup>27,28</sup>

### Bilimsel kanıtların değerlendirilmesi

#### Bilimsel çerçeve

Kanıt dayalı tıp (KDT), bireysel klinik deneyimlerin, sistemli çalışmalardan elde edilen mevcut klinik kanıtların en iyileriyle birleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Dolayısıyla, yanıtı verilebilen sorular sorulması, en güçlü kanıtların araştırılması, kanıtların eleştirel bir gözle değerlendirilmesi, kanıtların bireysel hasta tedavilerine uyarlanması ve sürecin değerlendirilmesini gerektirir.<sup>29</sup> Oysa on yılı aşan çalışmalara rağmen, klinisyenlerin KDT'yi benimseyerek uygulayabildiği durumlar azdır; hâlâ, çoğunluk ana konunun kanıt bulunması olduğunu düşünmektedir.<sup>30</sup>

Bu rapor, ESC ve Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma üzerinde çalışan öteki Avrupa Dernekleri'nin bünyesinde bir kılavuz oluşturmayı amaçlamaktadır. Görev Grubu, söz konusu kılavuzun olabildiğince kanıtlara dayalı olmasını arzu etmektedir. İyi hazırlanmış kılavuzlar, sağlık hizmeti sunulmasını ve hasta sonuçlarının iyileştirmenine ana mekanizmasını oluşturmaktadır.<sup>31</sup> Güvenilir kanıtlara dayanan kılavuzların daha kolay benimsendiği gösterilmiştir.<sup>32</sup>

#### Klinik kılavuzlarda bulunması istenilen özellikler

- Geçerlilik
- Tekrarlanabilirlik
- Güvenilirlik
- Klinikte uygulanabilirlik
- Klinik esneklik
- Berraklık
- Kanıtların titizlikle belgelenmesi
- Kılavuzların düzenli aralarla gözden geçirilmesinin planlanması
- Kılavuzun ilgili olduğu önemli grupların da çalışmalara katılması

#### "Kanıt" nedir?

Girişimlerin ve tanısal yöntemlerin değerlendirilmesinde, çok sayıda kanıt kaynağından yararlanılabilir: kişisel deneyim, geriye dönük vaka incelemeleri, vaka bildirimleri, vaka serileri, tarihsel ve coğrafi karşılaştırmalar, ilaç (ve piyasaya sunulma sonrası izleme) takip çalışmaları, farmakoepidemiolojik veritabanları, enine kesitsel çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları, rastgele yöntemli ve kontrollü çalışmaları ve çalışmalarda gözleme dayalı çalışmaların sistemli incelemeleri. Geleneksel olarak, tavsiyelerin öncelik derecesini belirle-

mek üzere, kanıtlar da belli bir hiyerarşiye göre sıralanmaktadır. Genellikle sistemli incelemeler hiyerarşide en üstte, vaka bildirimleri ise altta yer almaktadır. Ancak kanıtların kalitesi nihai olarak yanıt aranan soruya bağlı olduğundan, bu yaklaşım yanıltıcı olabilmektedir.

Değişik sorulara farklı bilimsel yöntemler gerektiği ve başka kanıt kaynaklarını dışlayarak bir kanıt kaynağına dayanmanın büyük olasılıkla yanıltıcı olacağı açıktır. Bu, özellikle KVH'dan korunmak için geçerlidir. Sigarayı bırakma, egzersiz ve sağlıklı beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavilerine göre çift kör ve rastgele yöntemli, kontrollü çalışmalarda incelenmeye daha az uygundur ve rastgele yöntemli, kontrollü çalışmaların ölçsüz derecede desteklenmesi, aşırı ilaç kullanımını destekleyen kılavuzlar geliştirilmesiyle sonuçlanabilir. Sistemli incelemeler ve rastgele yöntemli, kontrollü çalışmalar, tedavinin nadir görülen tehlikelerini belirlemek için en iyi yöntem değildir. Vaka bildirimleri, bir tedavinin tehlikeli olabileceğine ilişkin ilk ipuçlarını sağlayabilse de, büyük boyutlu, ileriye dönük izleme çalışmalarıyla doğrulanmaları gerekir.

### Kanıtların derecelendirilmesi

Klinik veya halk sağlığı uygulamaların için kılavuz ya da tavsiyeler üretilmesinde kanıtlar kullanılırken, *kanıtların kalitesi* (yanıllık olasılığı düşük, genelleştirilebilen, güçlü vb. özellikleri) ile kanıtın yol açtığı *tavsiye gücü* arasında ayırım yapılması önemlidir. Kalitesi yüksek olan bütün kanıtlar güçlü bir tavsiyeyle sonuçlanmaz.

Kılavuz geliştiren kuruluşlar genellikle "kanıtların hiyerarşisi yaklaşımı" nı kullanmaktadır. Kanıtların hiyerarşisi yönteminin uygulanması, kanıtların kalitesi (örneğin eksiksizliği, yanıllık potansiyeli, sonlanım değerlendirmelerinin yeterliliği vb.) üzerine çok doğru hükümler verilmesini gerektirir. Klinik kılavuzlukta, girişimlerin hem yararları hem de tehlikeleri eleştirel bir gözle değerlendirilmelidir. Böyle bir yaklaşım, berraklık sağlamakla birlikte, yukarıda anahatlarıyla belirtilmiş olduğu gibi, sakıncaları da söz konusudur. Ayrıca bu derecelendirilmiş tavsiyelerin hayata geçirilmesinde de güçlükler ortaya çıkmaktadır. Örneğin, bir kılavuz hayata geçirilirken, sağlık hizmetlerinde genel iyileşme açısından son derece önemli olan bazı tavsiyeler için güçlü kanıtlar çok az olabilir veya hiç bulunmayabilir. Kaynak kısıtlamaları nedeniyle yalnızca yüksek dereceli tavsiyelerin uygulamaya sokulması yönünde bir karar alınmışsa, kılavuzun önemli bölümleri göz ardı edilebilecektir. Dolayısıyla, arzu edilir bir yetenek olarak şeffaflığı devam ettirirken, hayata geçirmede hatalardan kaçınılmasını sağlayacak bir sistem geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır.

DSÖ, böyle bir sistem geliştirmek üzere bir çalışma grubu kurmuştur ve sistem GRADE olarak adlandırılmaktadır. Kanıtlar, yanıtı verecek soruyla ilişkili sonlanımlara dayandırılarak derecelendirilmektedir. Bu derecelendirme dört bölge düşünülerek gerçekleştirilir: çalışma tasarımı, çalışma kalitesi, istikrarlılığı ve dolaysızlığı (genelleştirilebilirliği). Bu özelliklerin derecelendirilmesine dayanılarak, özgül sonlanıma ilişkin kanıtın kalitesi yüksek, orta, düşük ve çok düşük olarak tanımlanmaktadır.<sup>33</sup> Bu sistem, yukarıda belirtilen uygulama problemlerinin üstesinden gelemese de, bir girişimin yararlarının olumsuz etkilerine ağır basıp basmadığına ilişkin berrak bir hüküm sağlamaktadır. Bu, hayata geçirilecek girişimlerin öncelik sırasını gösterecek şeffaf bir yöntem oluşturmaktadır. Sistemin kullanılmasına ilişkin deneyim arttıkça, büyük olasılıkla klinik kılavuzluk için daha yaygın şekilde kullanılan bir gereç haline alacaktır.

### Kanıt ve kılavuzluk sorunları

Tavsiyelerle birlikte en uygun kanıtların belirtilmesini garantilemeye çalıştık. Toplumsal korunma programları için, nedenselliğin belirlenmesinde gözleme dayalı epidemiyolojik bulgular önemli bir başlangıç adıdır. Sigaranın bırakılması ve egzersiz gibi davranışlar, ilaç tedavisine göre rastgele yöntemli ve kontrollü çalışmalarda incelenmeye daha az uygundur. Gözleme dayalı bir tek çalışma yerine, gözleme dayalı sistemli incelemelerin yeğleneceği açıktır. Ancak indeks çalışmalarda karıştırıcı etmenler ve diğer yanıllıklara karşı kontrolün zayıf olduğu durumlarda verilerin birleştirilmesiyle doğruluk derecesinde sağlanan artmanın yanıltıcı olabileceğini unutmamak önemlidir.<sup>34</sup>

Epidemiyolojide gittikçe güçlenen bir kaygı, bazı ilişkilerde nedenselliğe yanlış atıflarda bulunulabilmesidir. Gözleme dayalı çalışmaların antioksidan vitaminlere ilişkin oldukça koruyucu bir etki düşündürdüğü ama rastgele yöntemli, kontrollü çalışmaların bu girişimin zararlı bile olabileceğini ortaya çıkardığı durum buna örnek olarak gösterilebilir.<sup>35,36</sup> Bizim için önemli başka bir kaygı konusu da, mevcut kanıtların doğasıdır. Kanıtların çoğu, yaşam tarzı değişiklikleri ya da sağlık sistemindeki iyileşmelerle değil ilaç tedavileriyle ilişkilidir.

Sistemli Cochrane incelemeleri, katı bir standartlaştırmayla uygulandığı ve düzenli aralıklarla güncelleştirildiğinden, girişimlerin etkilerini incelerken eğer varsa Cochrane incelemelerine öncelik tanıdık. Mevcut olduğunda başka sistemli incelemeleri de kullandık ve tek başına çalışmaları ancak özellikle ilgi duyulan bir konuyla ilgili olduklarında ya da belli bir klinik soruya tek başına yanıt verebilecek denli büyük boyutlu olduklarında belirttik. Kanıtların az sayıda olduğunu düşündüğümüz zaman bunu da kaydettik.

Etki boyutlarını incelerken, özellikle, başlangıçtaki KVH oranlarının belirgin derecede farklı olduğu Avrupa'da koruyucu kardiyoloji alanında, belirgin problemlerin bulunması nedeniyle tedavi edilmesi gereken kişi sayılarını kullanmadık.<sup>37</sup> Bu durum, riskin düşük, orta ve yüksek olduğu ülkeler için tedavi edilmesi gereken kişi sayılarının belirtilmesini gerektirmektedir. Ayrıca değişik yaş grupları ve erkekler ile kadınlar için de tedavi edilmesi gerekenlerin sayısı belirtilmelidir. Genel olarak çoğu tedavinin değişik risk düzeylerinde aynı görece yararı söz konusu olduğundan, bütün Avrupa toplumları, yaş grupları, erkekler ve kadınlara tedaviyle görece risk azalması uygulanabilmektedir.

### Pratik yönler

Bu raporda kanıtlara dayalı bir yaklaşıma uymaya çalıştık. Şu soruların hazırladık:

- Özgül risk faktörlerinin KVH'ya neden olduğuna ilişkin kanıtlar nelerdir?
- Bu risk faktörlerinin KVH bulunan ve bulunmayan kişilerde önemlerinin farklı olduğuna ilişkin kanıtlar nelerdir?
- Toplumlara yönelik girişimlerin risk faktörlerini ve KVH sonlanımlarını olumlu yönde azalttığına ilişkin kanıtlar nelerdir?
- Bireylere yönelik girişimlerin risk faktörlerini ve KVH sonlanımlarını azalttığına ilişkin kanıtlar nelerdir?

Bu soruların her birine yanıt verebilmek için konuya ilişkin literatürü eleştirel ve sistemli olarak gözden geçirdik. Güncel ESC hiyerarşik derecelendirme sistemi açısından belli zorluklar



bulunmaktadır. Majör yaşam tarzı değişikliklerini çift kör ve rastgele yöntemli, kontrollü çalışmalarda değerlendirmek ilaçlara göre daha zor olduğundan, mevcut sistem büyük bir olasılıkla ilaç tedavilerini majör yaşam tarzı değişikliklerine yeğleyebilecektir. Bu nedenle, uzun süren tartışmalardan sonra Görev Grubu, hazırlanmış olduğu dereceler tablosunu yazıya almamıştır. Ancak bu noktanın daha fazla tartışma konusu olması da beklenmektedir.

Kılavuz için, bu sürece katılan çeşitli derneklerin görüşleri de alınmaya çalışılmıştır. Daha önceki kılavuzlar EUROASPIRE I ve II yoluyla değerlendirilmiştir.<sup>38,39</sup>

## Öncelikler, toplam riskin değerlendirilmesi ve hedefler

### Giriş

En başından, bu kılavuzun öğretici kurallardan değil, yol gösterici tavsiyelerden oluştuğunun altı çizilmelidir. Klinisyenin bilgi ve muhakemesi, hastanın düşünceleri, yerel şartlar ve olanaklar ile edinilen yeni bilgilerin ışığında yorumlanması gerekmektedir. Hem tıbbi hem de ekonomik açılardan yerel koşullara uyacak şekilde amaçlar, öncelikler ve hayata geçirme stratejileri uyarlanmış ulusal kılavuzlar geliştirilmesi kuvvetle desteklenmektedir.

Önerilen öncelikler, hekimin tek tek insanlar ve hastalarla ilgilenmesi sırasında yardımcı olmaktır. Bu bağlamda, risk faktörü tedavisinden en fazla, en yüksek risk düzeyine sahip olan kişilerin kazanç sağlayacağı bilinmektedir. Daha önce değinilmiş olduğu gibi, kazançlı çıkanlar bu tür kişiler olmakla birlikte, toplumdaki ölümlerin çoğu daha düşük risk düzeyindeki kişilerde görülmektedir. Bunun nedeni, paradoksal biçimde mutlak anlamda daha az sayıda olay gelişen, yüksek riskli kişilere göre, düşük riskli kişilerin sayısının daha yüksek olmasıdır ve Rose Paradoksu olarak adlandırılır.<sup>40</sup> Sonuç olarak, yüksek risk altındaki kişilere yönelik bir strateji, klinik uygulamada mümkün olabileceği kadar, risk faktörlerini toplumsal düzeylerde azaltmak ve sağlıklı yaşam tarzını desteklemek üzere hazırlanmış halk sağlığı önlemleriyle tamamlanmalıdır.

Hasta tedavisinin yönlendirilmesinde çok önemli bir araç olarak toplam riski hesaplamının teşvik edilmesi, ilk baskısından (1994) beri Kılavuz'un bir köşe taşı haline gelmiştir.<sup>1</sup> Bunun nedeni, klinisyenlerin genellikle tek tek risk faktörlerini değil, bazen çoğul bir tarzda olmak üzere, birbiriyle etkileşebilen birkaç risk faktörünün kombine etkilerini yansıtan bir kardiyovasküler riske sahip insanları bir bütün olarak tedavi ediyor olmalarıdır.

Klinisyenler genellikle girişimlerin başlatılmasını gerektiren eşik değerlerin peşindedirler ama risk süreklilik gösterdiği ve sözelimi bir ilacın otomatik olarak endike olduğu kesin bir nokta olmadığından bu yaklaşım problemlidir. İleri yaştaki bütün kişilerin zamanla ölüm açısından yüksek risk taşımaya başlayacağı ve bu nedenle ilaç tedavilerine aşırı derecede maruz kalabilecekleri gerçeği ve düşük mutlak riske sahip oldukları halde görece riskleri daha yüksek olan genç kişilere tavsiye edileceklerle birlikte, bu konu da daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Kardiyovasküler korunmanın genel hedefleri, yüksek mutlak risk bulunanlarda mortalite ile morbiditeyi azaltmak ve düşük mutlak risk taşıyanların sağlıklı yaşam tarzı yürüterek düşük riskli durumlarını sürdürmektir. Burada risk cetvelleri yardımcı olmaktadır—örneğin KB tam olarak kontrol altına alınamıyorsa, toplam risk sigarayı bırakarak veya belki kolesterol

düzeylerini daha da düşürerek azaltılabilecektir. Bu kılavuzda yer alan, toplam kardiyovasküler risk eşikleri tercihe bağlı değerler olmakla birlikte, kişisel risk faktörlerinin her birine ilişkin hedefler, her zaman tartışmaya açık oldukları, her zaman elde edilebilir olmadıkları ve en önemlisi, korunmaya tek risk faktörlü yaklaşımın hâkim olmasını desteklediklerinden, daha da sorunludur. Klinisyenler yine de kendilerine yol gösterilmesini beklediklerinden, daha özgül hedefler bağlamında, kişisel risk faktörleri için arzu edilebilir düzeyleri tanımlama çabası gösterilmiştir.

### Öncelikler

Korunma çabalarından en fazla, en yüksek risk altındaki kişiler yarar sağlamaktadır ve bu da aşağıda belirtilen öncelikleri gündeme getirir:

#### Klinik uygulamada KVH'dan korunmak için öncelikler nelerdir?

1. Aterosklerotik KVH gelişmiş olan hastalar
2. Aşağıdaki nedenlerle KVH riski artmış olan semptomsuz kişiler
  - 2.1 On yıllık toplam KVH ölüm riskinde yükselmeye ( $\geq 5\%$ ) sonuçlanan çok sayıda risk faktörü
  - 2.2 Mikroalbuminüri bulunan tip 1 ve tip 2 diyabet
  - 2.3 Özellikle uç organ hasarıyla birlikte, belirgin derecede artmış tek risk faktörü
3. Erken yaşta aterosklerotik KVH ortaya çıkanların veya özellikle yüksek risk altındakilerin yakın akrabaları

Kardiyovasküler hastalıklardan korunmanın hedefleri nelerdir?

#### KVH'dan korunmanın hedefleri nelerdir?

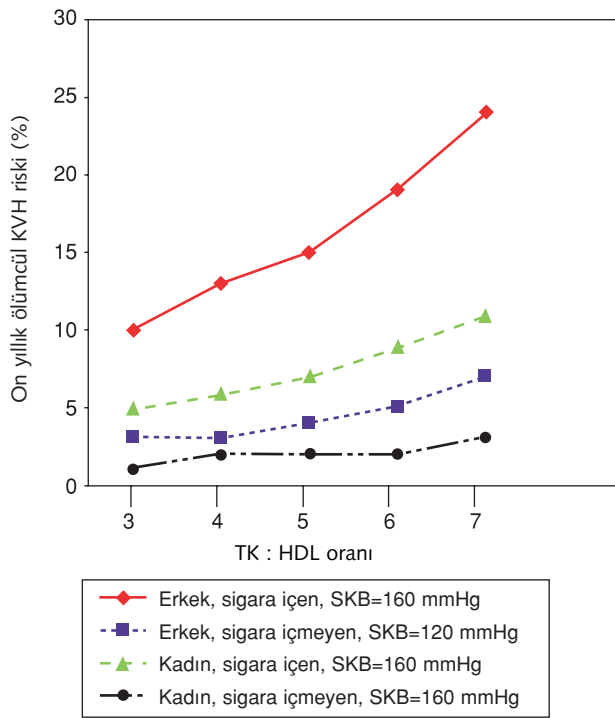
1. KVH riski düşük olanların bu durumunu ömür boyu sürdürmesine, toplam KVH riski yüksek olanların riski azaltmasına yardımcı olmak
2. Sağlıklı kalma eğilimi olan kişilerin özelliklerini kazanabilmek için:
  - 2.1 Sigara içilmemeli
  - 2.2 Sağlıklı yiyecekler seçilmeli
  - 2.3 Fiziksel etkinlik: günde 30 dakika orta dereceli etkinlik
  - 2.4 BKİ  $< 25 \text{ kg/m}^2$  ve abdominal obeziteden kaçınılmalı
  - 2.5 KB  $< 140/90 \text{ mmHg}$
  - 2.6 Total kolesterol  $< 5 \text{ mmol/L}$  (yaklaşık  $190 \text{ mg/dL}$ )
  - 2.7 LDL kolesterolü  $< 3 \text{ mmol/L}$  (yaklaşık  $115 \text{ mg/dL}$ )
  - 2.8 Kan glukozu  $< 6 \text{ mmol/L}$  (yaklaşık  $110 \text{ mg/dL}$ )
3. Yüksek riskli kişilerde, özellikle KVH veya diyabet bulunanlarda daha sıkı bir risk faktörü kontrolü sağlayabilmek için:
  - 3.1 Mümkünse kan basıncı  $130/80 \text{ mmHg}$ 'nin altında olması
  - 3.2 Total kolesterol  $< 4.5 \text{ mmol/L}$  (yaklaşık  $175 \text{ mg/dL}$ ) ve mümkünse  $< 4 \text{ mmol/L}$  (yaklaşık  $155 \text{ mg/dL}$ )
  - 3.3 LDL kolesterol  $< 2.5 \text{ mmol/L}$  (yaklaşık  $100 \text{ mg/dL}$ ) ve mümkünse  $< 2 \text{ mmol/L}$  (yaklaşık  $80 \text{ mg/dL}$ )
  - 3.4 Açlık kan glukozu  $< 6 \text{ mmol/L}$  (yaklaşık  $110 \text{ mg/dL}$ ) ve mümkünse  $\text{HbA}_{1c} < \%6.5$
4. Yüksek riskli bu kişilerde, özellikle aterosklerotik KVH bulunanlarda kalp koruyucu ilaç tedavisi düşünülmelidir

Genel olarak, 10 yıllık KVH'dan ölüm riski %5 veya üzerinde olan orta yaşlı bir kişinin yüksek risk altında olduğu kabul edilmektedir. (SCORE yüksek risk toplumsal cetvellerine önemli ölçüde katkıda bulunan) FINRISK MONICA verilerinin incelenmesi, eşdeğer toplam (ölümcül + ölümcül olmayan) KVH riskin yaklaşık %10 olduğunu düşündürmektedir—daha genç yaşta erkeklerde daha fazla, kadınlar ve yaşlılarda daha az. Riskte artmayla ayrıca ilaç gerekme olasılığı da artmaktadır.

### Toplam riskin değerlendirilmesi

Bu kılavuz bağlamında toplam kardiyovasküler risk, bir kişide tanımlanmış bir süre içinde aterosklerotik kardiyovasküler bir olay gelişme olasılığı anlamına gelir.

Tedavi kararları verilmesinden önce toplam riski hesaplamının önemi *Tablo 2*'de ve *Şekil 1*'de gösterilmiştir. Şekilde, lipid düzeylerinin risk üzerindeki etkisinin, başka açılardan düşük riskli olan kadınlarda az olduğunu, oysa sigara ve hafif hipertansiyon birikteliğiyle kadın olmanın risk açısından sağladığı avantajın kaybolduğunu göstermektedir. *Tablo 2*, total



**Şekil 1** SCORE projesinden türetilen bir risk fonksiyonuna dayanılarak, risk faktörleri bulunan ve bulunmayan 60 yaşındaki erkekler ve kadınlarda total kolesterol (TK) : HDL kolesterolü oranı ile 10 yıllık ölümcül KKH olayları arasındaki ilişki. SKB=sistolik kan basıncı.

**Tablo 2** Risk faktörü kombinasyonlarının risk üzerindeki etkisi

Cinsiyet	Yaş (yıl)	Kolesterol (mmol/L)	KB (mmHg)	Sigara İçen	Risk (%)
K	60	8	120	Hayır	2
K	60	7	140	Evet	5
E	60	6	160	Hayır	8
E	60	5	180	Evet	21

kolesterolü 8 mmol/L olan bir kişide riskin, sigara içen, hipertansif bir erkek hastadaki total kolesterolün 5 mmol/L olmasından 10 kat daha düşük olabilmektedir. Tek risk faktörüne ilişkin rastgele yöntemli ve kontrollü ilaç çalışmaları, bu konuları tam olarak değerlendirmeye yetecek veri sağlamamaktadır. EuroAspire<sup>38,39</sup> gibi çalışmaların, çok yüksek riskli kişilerde risk faktörü tedavisinin yetersiz olduğunu düşündürmesiyle birlikte, çoğunlukla yüksek riskli erkeklerde yapılan çalışmaların sonuçlarının yersiz bir yaklaşımla düşük riskli kişilere uygulanması, vasküler olay geçirmemiş olan düşük riskli kişilerde hatırı sayılır boyutta ilaç aşırı kullanımını potansiyeli yaratmaktadır. Genel olarak, bugüne dek kılavuzlara bilgi sağlayan klasik ilaç çalışmalarında kadınlar, yaşlılar ve gençler yeterince temsil edilmemiştir.

Konunun bu yönlerinin klinik uygulama üzerinde bir etkiye bulunması, ancak, klinisyenin mantıklı tedavi kararları alabilmek için hızla ve yeterince doğru bir şekilde risk değerlendirmesi yapabilmesiyle sağlanır.

### Riski nasıl değerlendiriyorum?

Toplam riski kolay ve hızlı bir şekilde değerlendirme gereksinimi, 1994 ve 1998 Kılavuzlarında kullanılan risk cetvelinin geliştirilmesine yol açmıştır.<sup>1,2,41</sup> Bu cetvelde birkaç sorun vardır. Birincisi, Framingham çalışmasının Amerikan verilerinden türetilmiştir ve cetvelin bütün Avrupa topluluklarına uygulanabilirliği kesin değildir. İkincisi, kullanılan veri seti oldukça küçüktür. Üçüncüsü, ölümcül olmayan KKH olayları tanımının birçok başka çalışmada kullanılamaması, cetvelin doğruluğunu güçleştirmektedir. Son olarak, inme ya da abdominal aort anevrizması gibi aterosklerozun diğer belirtilerine ilişkin riskin tahmini mümkün olmamıştır.

2003 Kılavuzu'nda<sup>3</sup> risk tahmininde, 1970 ile 1988 yılları arasında, 2.7 milyon yıllık izleme yapılan ve 7934 kardiyovasküler ölüm ortaya çıkan, 205 178 kişinin başlangıçta muayene edildiği 12 Avrupa kohort çalışmasının verilerine dayanan, SCORE adlı yeni bir risk belirleme sistemi kullanılmıştır.

SCORE gibi risk cetveleri, sağlıklı görünen kişilerde risk tahminini kolaylaştırmayı amaçlamaktadır. Akut koroner sendromu olan veya inme gibi bir klinik olay geçiren, mikroalbuminürlü tip 1 veya tip 2 diyabet bulunan ya da tek bir risk faktörü düzeyi belirgin derecede yüksek olan hastalar, zaten açıkça yüksek risklidir ve otomatik olarak yoğun şekilde risk faktörü değerlendirilmesi ve tedavisine adaydırlar.

SCORE, birkaç önemli nokta açısından, daha önceki risk tahmini sistemlerinden farklıdır ve güncel kılavuz için de biraz daha değiştirilmiştir:

- SCORE sisteminde, ister kalp krizi, inme, aort anevrizması ya da bir başkası olsun, 10 yıllık ilk ölümcül aterosklerotik olay riski hesaplanır. Aterosklerotik olduğu kabul edilebilecek bütün ICD (Uluslararası Hastalıklar Sınıflandırması) kodları alınmıştır. Diğer sistemlerin çoğunda yalnızca KKH riski hesaplanır.
- Olaylar toplamı (ölümcüller + ölümcül olmayanlar) yerine KVH mortalitesinin seçilmiş olması, özellikle yapılmıştır, ama istisnasız herkesin benimsediği bir yaklaşım değildir. Ölümcül olmayan olay sıklıkları, tanımlara ve kesinleştirmede kullanılan yöntemlere kritik derecede bağlıdır. SCORE kohortlarının oluşturulmasından beri hem tanı testlerinde hem de tedavilerde çarpıcı değişiklikler olmuştur.

Mortalitenin kullanılması, KVH mortalitesinde zaman içinde ortaya çıkan eğilimleri dikkate alarak yeniden kalibrasyon yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir risk hesaplama sistemi, mortalitenin azaldığı ülkelerde riski gerçekte olduğundan daha yüksek, mortalitenin arttığı ülkelerde ise daha düşük çıkaracaktır. Güncel mortalite ve risk faktörü prevalansı verileri varsa, kalibrasyonun yenilenmesi ile zaman içindeki değişiklikler açısından düzeltmeler yapılabilir. Veri kalitesi, ölümcül olmayan olaylar için bunun yapılabilmesine olanak tanımamaktadır. Bu nedenlerle KVH mortalite cetvelleri üretilmiştir ve gerçekten de birçok Avrupa ülkesi için yeniden kalibrasyon yapılmıştır. HeartScore'un ülkeye özgü versiyonları Belçika, Almanya, Yunanistan, Hollanda, Polonya, İspanya ve İsveç için mevcuttur. Yine de, toplam risk konusunun değerlendirilmesi zorunludur.

2003 Kılavuzu'nda,<sup>3</sup> "yüksek risk" olarak keyfi bir şekilde %5 ve üzerindeki 10 yıllık KVH'dan ölüm riski kabul edilmiştir. Oysa bu, 10 yıl içinde KVH nedeniyle ölmeme olasılığının %95 olduğu anlamına gelmektedir ve hastalar için etkileyici değildir. 2007 Kılavuzu'ndaki yeni isimlendirmeye, 10 yıllık KVH'dan ölme riski %5 ve üzerinde olan herkeste "riskin artmış olduğu" şeklinde bir ifade kullanılmıştır. Doğal olarak, ölümcül olan ve ölümcül olmayan olayların toplamı açısından risk daha yüksektir ve klinisyenler doğal olarak bunun derecesini bilmek isterler. SCORE yüksek risk cetvellerine en büyük katkısı, ölümcül olmayan olay tanımları MONICA projesine göre yapılmış olan, FINRISK yapmıştır.<sup>43</sup> FINRISK'ten toplam olay sıklığının hesaplanması, risk tedavisine ilişkin tavsiyenin daha kuvvetle yapılacağı düzeyde (%5), toplam olay riskinin yaklaşık %10, genç erkeklerde daha yüksek (%15) ve kadınlarda da biraz daha düşük olduğunu düşündürmektedir. KVH mortalitesinin olaylar toplamına dönüştürüldüğü "çarpan" da, birinci olayın ölümcül olma olasılığı daha yüksek olan, ileri yaştaki kişilerde daha düşüktür.

Girişte de belirtilmiş olduğu gibi, klinisyenler genellikle belli girişimlerin başlatılmasını gerektiren eşik değerler istemekle birlikte, risk süreklilik gösterdiği ve örneğin bir ilacın otomatik olarak edileceği bir eşik bulunmadığından, durum biraz sorunludur. Özel bir sorun da, risk faktörü düzeyi yüksek olan gençlerle ilişkilidir—düşük bir mutlak risk, çok yüksek görece riski gizleyebilmektedir. 2003 Kılavuzu'nda,<sup>3</sup> korunma önlemi alınmadığında yüksek bir mutlak risk ortaya çıkacağını vurgulamak için, riskin 60 yaşına projeksiyonunun yapılması önerilmiştir. Böylesine genç bir hastanın 60 yaşındaymışçasına tedavi edilmesi amaçlanmamakla birlikte, söz konusu önerinin düz mantıkla yorumlanması, gençlerde aşırı ilaç tedavisi uygulanmasına yol açabilecektir. Metnin bu bölümü yeniden yazılmış ve özellikle gençlerde yaşam tarzı değişikliklerinin, yaşın ilerlemesiyle riskteki artışı azaltmanın yanı sıra, riski hatırı sayılır boyutta düşürebileceğini göstermek için, mutlak risk cetvellerine bir görece risk cetveli eklenmiştir.

- Başka bir sorun, yaşlılarla ilgilidir. Bazı yaş kategorilerinde, başka KVH risk faktörü düzeyleri görece düşük olduğu halde, yalnızca yaşa (ve cinsiyete) dayanılarak hesaplanan KVH ölüm riski %5-10'luk eşığı geçmektedir. Bu, yaşlılarda aşırı ilaç kullanılmasına yol açabilir. Yaşlılarda korunmaya yönelik tedaviler, açık bir endikasyon bulunmadıkça, kanıtlara dayandırılmalıdır.
- Daha önce de olduğu gibi, hem total kolesterol hem de ko-

lesterol : HDL kolesterolü oranı için cetveller sunulmuştur. Bunlar birbirine çok benzer. Ancak SCORE verileri üzerinde daha sonra yapılan ve henüz yayımlanmamış incelemeler, HDL kolesterolünün bağımsız bir değişken olarak girildiğinde risk tahminine hatırı sayılır boyutta katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

- HDL kolesterol, vücut ağırlığı, soygeçmiş ve daha yeni risk göstergeleri gibi ek risk faktörlerinin etkisinin irdelenmesi, kâğıda basılı bir cetvelin kısıtlı koşullarında güç olmaktadır. SCORE'un elektronik, interaktif versiyonu olan HeartScore (escardio.org adresinden erişilebilir) içinse böyle bir kısıtlılık söz konusu değildir. Şu an için SCORE'un elektronik formattaki kopyası olmakla birlikte, örneğin HDL kolesterolü gibi, yeni SCORE analizlerinin sonuçları için kontrol edilip doğrulama yapılabildiğinden kullanılabilecektir. Ancak mevcut risk fonksiyonlarında yer alan az sayıdaki dışında birçok risk faktörü (örneğin, CRP ve homosistein düzeyleri) bulunmakla birlikte, bunların (daha eski risk faktörlerine ek olarak) kişilerin mutlak KVH risk tahminlerine katkısı genellikle azdır.
- Hastalar tarafından bildirilen diyabetin etkisi yeniden incelenmiştir. Kohortlar arasında heterojenlik söz konusu olmakla birlikte, genelde diyabetin risk üzerindeki etkisinin, Framingham kohortuna dayanan risk hesaplama sistemlerinden daha büyük olduğu izlenimi edinilmiştir: görece riskler kadınlarda yaklaşık beş, erkeklerde ise üçtür.

Risk cetvellerini kullanmanın bazı yararları şöyle özetlenebilir:

SCORE risk cetvelleri, görece risk cetveli de dahil olmak üzere, Şekil 2-6'da gösterilmektedir.

Şekil 6'daki görece risk cetveli, genç yaşta kalere, mutlak riskleri düşük bile olsa, risk faktörü düşük olan aynı yaşta bir başka kişiden 10-12 kat yüksek olduğunun açıklanmasında yararlıdır.

## Sonuçlar

Bu bölümde tanımlanan **öncelikler** klinik kullanım içindir ve bir KVH olayı için en yüksek risk altında olanların koruyucu önlemlerden en fazla kazanç sağladığı gerçeğini yansıtmaktadır. Bu yaklaşım, toplumsal risk faktörü düzeylerini azaltmaya ve sağlıklı bir yaşam tarzını yaygınlaştırmaya yönelik kamusal eylemleri tamamlamalıdır.

**Toplam riskin** hesaplanması, güncel kılavuzun çok önemli

### SCORE risk cetveli kullanılmasının yararları

- Kullanılması kolay bir araçtır
- KVH'nın birden çok sayıda etmene bağlı doğasını dikkate alır
- Sadece KKH değil bütün aterosklerotik KVH riskinin tahminini sağlar
- Tedavide esnekliğe olanak sağlar—ideal risk faktörü düzeyi elde edilemezse, öteki risk faktörleri azaltılarak toplam risk yine de düşürülebilir
- Zaman içinde riskin daha nesnel değerlendirilebilmesine olanak sağlar
- Klinisyenler için ortak bir risk dili oluşturur
- Riskin yaşla birlikte nasıl arttığını gösterir
- Yeni görece risk cetveli, mutlak riski düşük olan genç bir insanın, hatırı sayılır derecede yüksek ve azaltılabilir görece riski olabileceğini göstermeye yardımcı olmaktadır

**Semptomsuz kişilerde toplam KVH riskini değerlendirmede SCORE cetvellerini nasıl kullanabilirim?**

1. Belçika\*, Fransa, Yunanistan\*, İtalya, Lüksemburg, İspanya\*, İsviçre ve Portekiz'de\* düşük risk cetvelini kullanın Avrupa'daki öteki ülkelerde yüksek risk cetvelini kullanın \*Belçika, Almanya, Yunanistan, Hollanda, Polonya, İspanya ve İsveç için artık güncelleştirilmiş, yeniden kalibre edilmiş cetveller bulunmaktadır
2. Bir sonraki yaş, kolesterol veya KB kategorisine yaklaştıkça riskin daha yüksek olacağını akıldan çıkarmayarak, hastanın yaş, kolesterol ve KB değerlerine en yakın kutuyu bulun
3. Özellikleri kontrol edin
4. Ölümcül KVH için 10 yıllık mutlak riski belirleyin

Not: Genç bir hastadaki düşük mutlak riskin, yüksek görece riski gizleyebileceğine dikkat ediniz; bu durum hastaya görece risk cetveli gösterilerek açıklanabilir. Kişi yaşlandıkça, yüksek görece risk yüksek bir mutlak riski gösterecektir. Böyle insanlarda daha yoğun yaşam tarzı değişikliği tavsiyeleri gerekecektir

bir bölümünü oluşturmaktadır. SCORE sistemi güncelleştirilmiş, toplam KVH riskiyle birlikte KVH ölüm riski de eklenmiş, diyabete ilişkin yeni bilgiler de dahil edilmiştir. Düşük mutlak riskleri hatırı sayılır boyutta ve düzeltilebilir nitelikte yaşla ilişkili riski gizleyebilen, yaşça genç hastalara danışmanlık hizmeti sunmayı kolaylaştırmak için, mutlak riskin yanı sıra görece riski ilişkin bilgiler de verilmiştir.

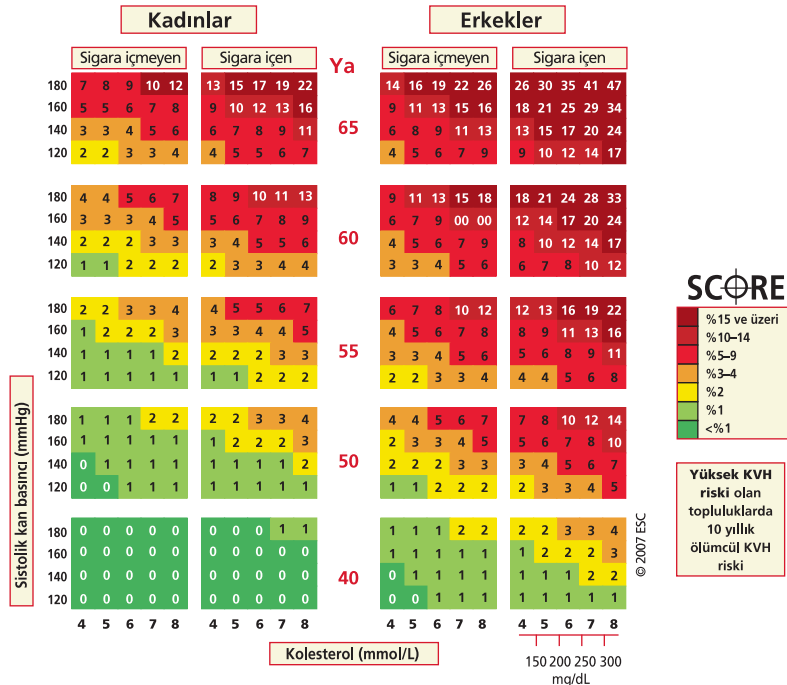
Risk gibi sürekli bir değişken için keyfi eşikler veya hedefler belirlemenin gücünü bililmektedir. Yine de, tek tek risk faktörlerinde arzu edilen düzeyler olarak özgül hedefler tanımlanmıştır. Bu, klinisyenlerin hastalarında risk tedavisi stratejileri planlamasına bir yardımcı olarak görülmelidir. Tek tek risk faktörleri üzerinde odaklanmak yerine toplam riskin tedavisinin önemi vurgulanmaktadır.

**SCORE kullanılarak yapılan risk tahmini: özellikler**

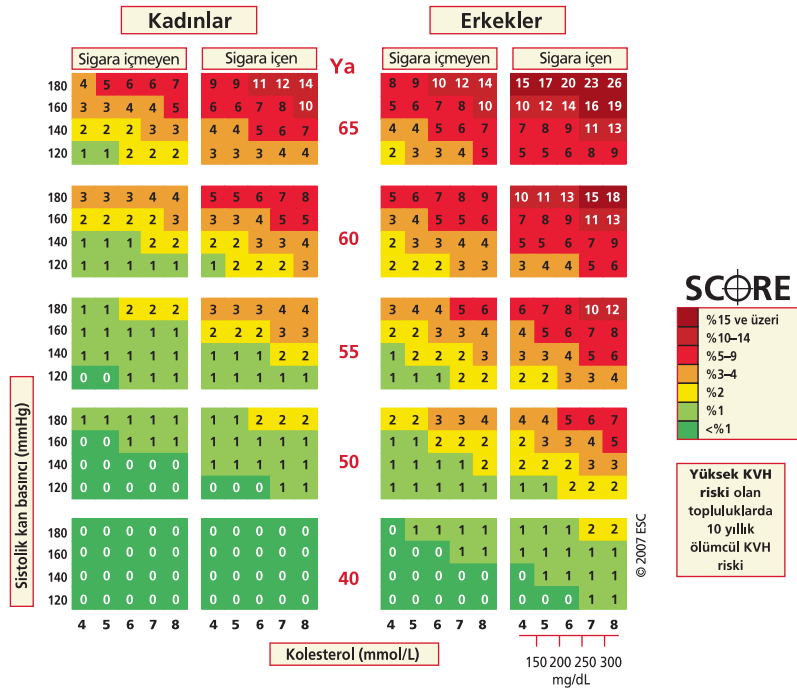
- Cetveller, klinisyenin bilgisi ve hükümleri ışığında, özellikle yerel koşullara dikkat edilerek kullanılmalıdır
- Bütün risk tahmin sistemleri gibi, KVH mortalite oranının düşmekte olduğu ülkelerde risk gerçekte olduğundan daha yüksek, KVH mortalite oranının yükselmekte olduğu ülkelerde de gerçekte olduğundan daha düşük hesaplanacaktır
- Herhangi bir yaş için, riskin kadınlarda erkeklerdekinden daha düşük olduğu izlenimi edinilmektedir. Ancak bu durum yanıltıcıdır, çünkü nihai olarak KVH'dan erkekler göre daha fazla sayıda kadın öldüğünden, cetvellerin incelenmesi riskin yalnızca 10 yıl ileriye kaymış olduğunu göstermektedir
- Aşağıda belirtilenlerde risk cetvelde gösterilenden daha yüksek olabilir:
  - Sedanter veya obez kişiler, özellikle abdominal obezite bulunanlar
  - Ailede erken KVH öyküsü çok güçlü olanlar
  - Sosyal açıdan kısıtlı durumdakiler
  - Diyabetikler-diyabet bulunmayanlara göre diyabetli bir kadında risk beş kat, diyabetli erkekte de üç kat daha yüksektir
  - Düşük HDL kolesterol veya yüksek trigliserid düzeyleri olanlar
  - Preklinik ateroskleroz kanıtlan, örneğin düşük ayak bileği-brakiyal indeks veya karotis ultrasonografisi ya da BT incelemesi bulunan semptomsuz kişiler

Öncelikler, riskin hesaplanması ve hedeflerin tanımlanması, karmaşık konuları basit ve erişilebilir hale getirmeye yönelik bir çabayı yansıtmaktadır. Basitlik, eleştiriye açıklığı da getirmektedir. Ancak hepsinden önemlisi, hekimin hastaya ilişkin ayrıntılı bilgiler ışığında ve yerel kılavuzlar ile koşullar bağlamında yorum yapmasıdır.

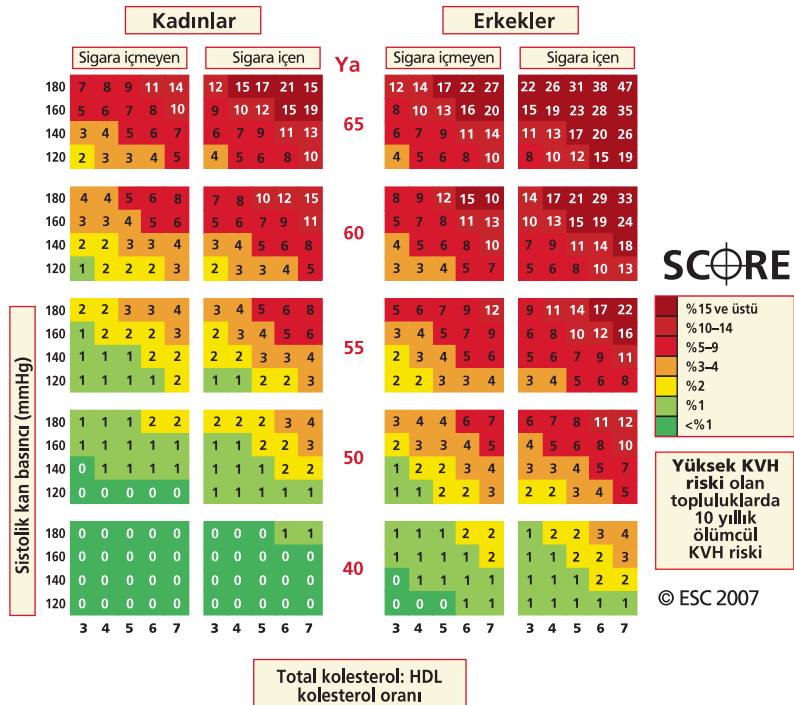
Sayfa 2389'daki akış şemasında, tavsiyelerin kısaltılmış bir özeti sunulmaktadır.

**Davranışları değiştirme ilkeleri ve**

Şekil 2 SCORE cetveli: Yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine dayanılarak yüksek KVH riski bulunan topluluklarda 10 yıllık ölümcül KVH riski. © Avrupa Kardiyoloji Derneği.

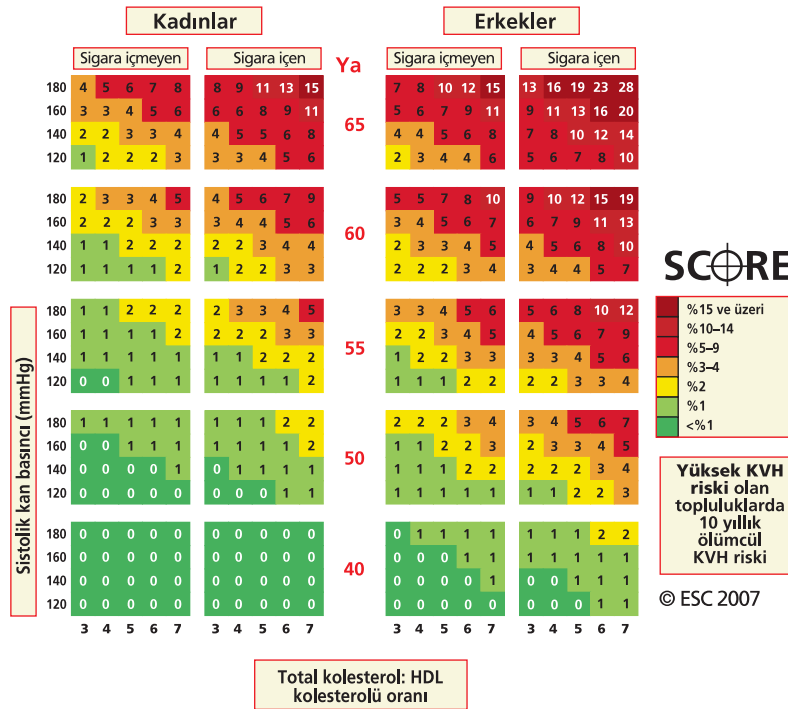


Şekil 3 SCORE cetveli: Yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine dayanılarak düşük KVH riski bulunan topluluklarda 10 yıllık ölümcül KVH riski. © Avrupa Kardiyoloji Derneği.

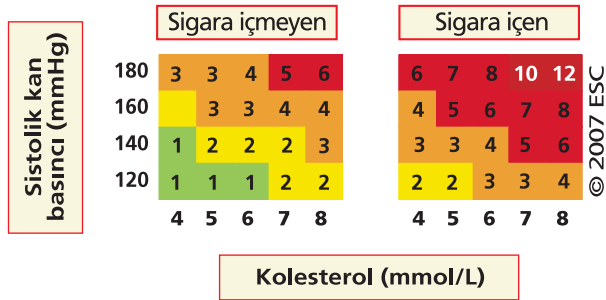


Şekil 4 SCORE cetveli: Yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine dayanılarak yüksek KVH riski bulunan topluluklarda 10 yıllık ölümcül KVH riski. © Avrupa Kardiyoloji Derneği.





Şekil 5 SCORE cetveli: Yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol gibi risk faktörlerine dayanarak yüksek KVH riski bulunan topluluklara 10 yıllık ölümcül KVH riski. © Avrupa Kardiyoloji Derneği.



Şekil 6 Görece risk cetveli. © Avrupa Kardiyoloji Derneği.

## davranışsal risk faktörlerinin tedavisi

### Bilimsel çerçeve

Birinci basamak sağlık hizmetlerindeki ve polikliniklerdeki hekimler ile diğer sağlık görevlileri, KVH'dan korunma ve tedaviyi iyileştirmeye önemli boyutta katkıda bulunabilecek benzersiz bir konumdadırlar. Hekimler genellikle, toplum geneli tarafından sağlık üzerine bilgiler ve tavsiyeler konusunda en güvenilir kaynak olarak algılanmaktadır. Çoğu hasta, hekimlerden olabildiğince çok bilgi almak ister ve genellikle sigara alışkanlığı, beslenme ve diyet, fiziksel etkinlik gibi davranışlarını değiştirmek için başka yerlerdeki programlara katılmak yerine hekimlerden destek almayı yeğler.

### Davranışları değiştirme yönünde bir araç olarak hekim/tedavi eden-hasta etkileşimi

Arkadaşça ve olumlu bir hekim-hasta etkileşimi, hastaların stres ve hastalıkla başa çıkma, tavsiye edilen yaşam tarzı

değişiklikleri ve ilaçlara uyumunu kolaylaştıran, kuvvetli bir gereçtir.

Hekimlerin de aralarında yer aldığı sağlık görevlilerinin sağladığı sosyal destek ve ortak karar alma yöntemi, hastaların sağlıklı alışkanlıkları sürdürmelerine ve tıbbi tavsiyeleri izlemelerine yardımcı olabilir.

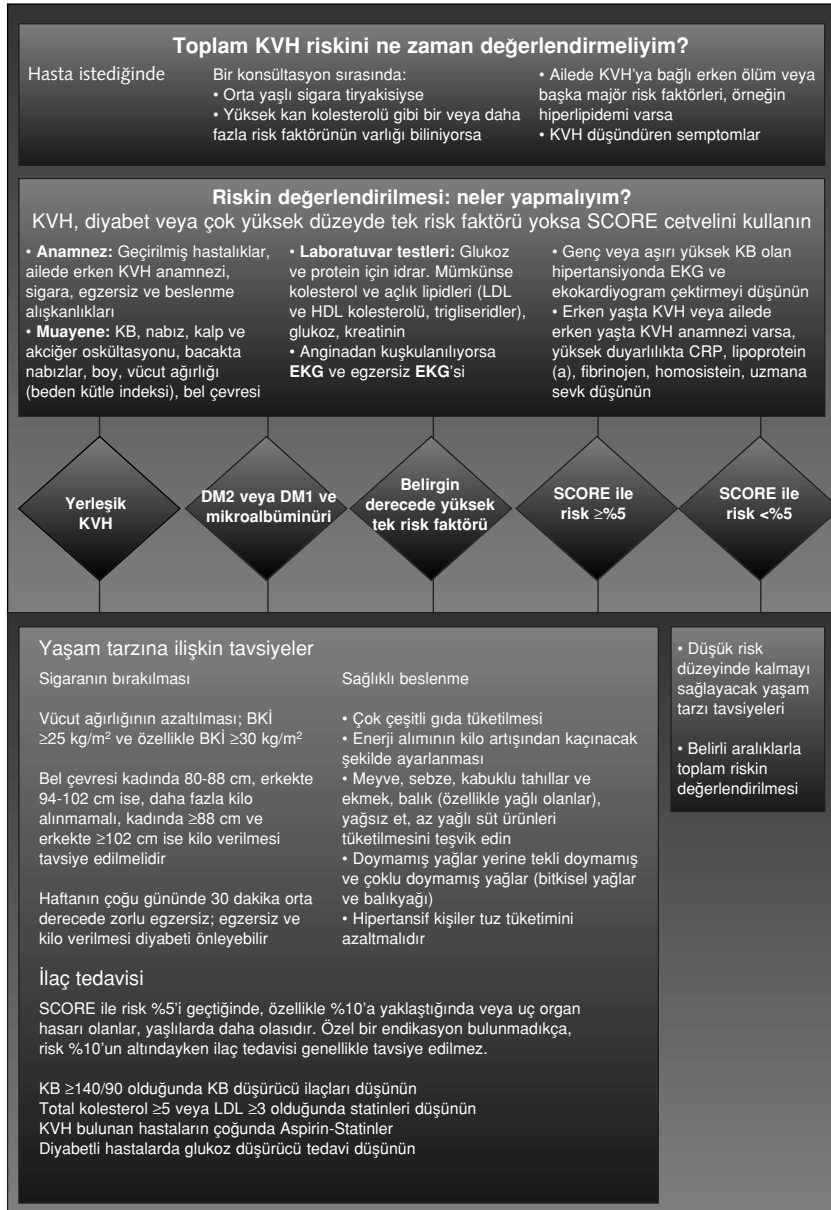
Ancak daha önce başarısızlıkla sonuçlanan davranış değiştirme girişimleri, genellikle gelecekte o davranışı değiştirme konusunda hastanın kendi başına sağlayabileceği etkinliğin azalmasıyla sonuçlanır ve çoğu zaman başka bir başarısızlığa yol açar. Olumsuz deneyimleri olumluya çevirmede çok önemli bir adım, gerçekçi hedefler belirlemektir; hedef belirlemeyle birlikte seçilen davranış hastanın kendisinin izlemesi, pozitif bir sonlanım elde etmede temel yöntemdir. Böylece, seçilen davranışta hastanın kendi başına elde ettiği etkinlik artacak ve daha sonra yeni hedefler seçilebilecektir. Uzun vadeli davranış değiştirme girişiminde ana noktalardan birisi, art arda küçük adımlar atmaktır.

### Özelleşmiş ve çok yöntem içeren girişimler

Bir dizi özelleşmiş psikososyal girişim stratejisinin, risk faktörleri üzerinde pozitif etkileri olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bu girişimlerin özgül içerik ve yaklaşımları birbirinden farklıdır. Yalnızca bir davranışsal risk faktörünü hedeflemeyi amaçlasalar bile, gruba dayalı davranışsal girişimler genellikle birden çok sayıda risk faktörünü etkileyen bileşenler içerir. Standart kardiyolojik tedavinin yanına psikososyal ve psikolojik-egitimsel bileşenler de ekleyen girişimler, yaşam kalitesini önemli oranda iyileştirip kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabilir.<sup>44-46</sup>

### Pratik yönler: davranışsal risk faktörlerinin tedavisi

### Sigara alışkanlığı



## Bilimsel çerçeve

Sigaranın sağlık üzerinde olumsuz etkiler yarattığını gösteren kesin kanıtlar bulunmaktadır.<sup>47</sup> Sigaranın bu olumsuz etkisi, günlük tütün miktarı ve sigara içilen süreyle ilişkilidir. Sigaranın KVH üzerindeki etkileri, yaş, cinsiyet, arteriyel hipertansiyon ve diyabet gibi diğer KVH risk faktörleri varlığında sinerjistik şekilde etki göstermektedir.

Pasif sigara içiciliğinin KKH ve sigarayla ilişkili öteki hastalıklara ilişkin riski artırdığı gösterilmiştir.

Sigarayı bırakmanın sağladığı yararlar çok yaygın bir şekilde bildirilmiştir.<sup>49,50</sup> Bazı yararlar neredeyse hemen elde edilir-

ken, diğerleri daha fazla zaman almaktadır. Bir MI geçirdikten sonra sigaranın bırakılması, bütün korunma yöntemleri içinde

## Toplam KVH riskinin tedavisi- DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİĞİNE YARDIMCI OLACAK İPUÇLARI

- Hastaya yeterli süre ayırın
- Hastayla onun dilinden konuşun
- Hastayla sempatik bir bağ geliştirin
- Dikkatle dinleyerek, hastanın hastalık ve yaşam tarzı değişikliğine karşı aldığı tavırdaki zayıf ve güçlü yönleri saptayın
- Hastanın yaşam tarzı ile hastalık arasındaki ilişkiyi anladığından emin olun
- Hastanın hastalığı hakkındaki kişisel görüşlerini kabul edin ve kaygılarını ifade etmesine izin verin
- Yaşam boyunca devam etmiş olan alışkanlıklarla değiştirmenin zor olabileceğini ve yavaş yavaş ortaya çıkıp devam ettirilen değişikliği genellikle daha kalıcı olduğunu kabul edin
- Yaşam tarzı değişikliği yapmayı kabul etmesini sağlayın
- Hastanın değiştirilecek risk faktörlerini belirleme işine katılmasını sağlayın
- Değiştirilecek potansiyel engelleri araştırın

- Hastanın kendi değişme kapasitesinin güçlendirilmesini de kapsayan birçok stratejiden birden yararlanın
- Hastanın tavsiyenizi anladığından ve buna uyabilecek şartlara sahip olduğundan emin olun
- Yaşam tarzını değiştirme planı geliştirmesine yardım edin
- Gerçekçi ve cesaret verici olun: egzersizde olumlu yönde herhangi bir değişiklik iyidir ve geliştirilebilir
- Hastanın değişme çabasını destekleyin
- Takipte yapacağınız kontrollerle kaydettiği gelişmeyi izleyin; çabaların tekrarlanması gerekebilir
- Mümkün olduğunda başka sağlık görevlilerinin de katılımını sağlayın
- Aşikâr KVH veya çok yüksek risk bulunan hastalarda, standart kardiyolojik tedavinin yanına psikosozyal ve psikolojik-egitim bileşenleri de eklenmelidir
- Davranış değişikliğine karşı engeller belirginleşirse, davranışsal tıp, akıl sağlığı, beslenme vb. uzmanlarını kapsayan, çokbileşenli ekip yaklaşımına başvurun
- Uygun olduğunda, girişim programları kişiselleştirilmelidir

### Toplam KVH riskinin tedavisi:

#### Neden insanlar yaşam tarzlarını değiştirmekte zorlanır?

- Sosyoekonomik statü: Düşük eğitim düzeyi ve düşük gelir düzeyi de demek olan, düşük sosyoekonomik düzey, yaşam tarzı değişikliğine uyum sağlama yeteneğini azaltmaktadır
- Sosyal izolasyon: Tek başına yaşayan kişilerde sağlıksız yaşam tarzı olasılığı daha yüksektir
- Stres: İşte ve evde stres, insanların sağlıklı yaşam tarzı benimsemeye ve sürdürmesini güçleştirir
- Negatif duygular: Depresyon, anksiyete ve saldırganlık, yaşam tarzı değişikliklerini zorlaştırmaktadır
- Karmaşık veya kafa karıştıran tavsiyeler

Hekimin bu faktörleri daha iyi bilmesi, empatiyi ve danışmanlık becerisini, sempatik, basit ve açık tavsiyelerde bulunabilmesini kolaylaştırır

potansiyel olarak en etkili olanıdır. Bu yönde yeterince çaba harcanmalıdır.

### Pratik yönler: sigara alışkanlığından korunma ve tedavi

Sigara alışkanlığı konusu her fırsatta değerlendirilmelidir.

Sigara içenler sigarayı bırakma yönünde desteklenmelidir. Sigarayı bırakmanın yararlarıyla ilişkili bir yaş sınırı bulunmamaktadır.

Sigara, hem farmakolojik hem de psikolojik olarak güçlü bağımlılık yarattığından, sigaranın bırakılması karmaşık ve zor bir süreçtir. Sigaranın bırakılmasında profesyonel destekten yararlanılabilir. Sigarayı bırakma sürecinin başlamasında, hekimin söz konusu kişiye sigarayı bırakmayı kesin ve açık bir şekilde tavsiye etmesi en önemli faktördür. Sigarayı bırakma isteği, özellikle aterotrombotik KVH tanısı konulduğunda ve koroner arter bypass ameliyatı, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti ya da damar cerrahisi gibi invazif bir tedavi yapıldığında güçlüdür. Hekimin tavsiyesi de, yüksek riskli kişilerin sigarayı bırakmayı denemelerine yardımcı olmada eşit derecede önemlidir. Klinik uygulamada sigarayı bırakmada kısa ve kesin bir başlangıç olarak, hastanın sigarayı bırakmaya istekli olup olmadığını değerlendirmek, sigaranın kardiyovasküler ve sağlığa ilişkin diğer tehlikelerini özetlemek ve özgül bir bırak-

### Toplam KVH riskinin tedavisi: SİGARA

Bütün tiryakiler, her çeşit tütünü kullanmayı kalıcı olarak bırakmak üzere, profesyonel şekilde teşvik edilmelidir. 5 A yardımcı olabilir:

- A- ASK (SOR): Her fırsatta sigara içenleri belirlemeye gayret edin
- A- ASSESS (DEĞERLENDİR): Kişinin bağımlılık ve sigarayı bırakmaya hazır olma derecesini belirleyin
- A- ADVISE (TAVSİYE EDİN): Bütün sigara tiryakilerini tartışmasız bir dille sigarayı bırakmaya çağırın
- A- ASSIST (YARDIM EDİN): Davranış danışmanlığı, nikotin yerine koyma tedavisi ve/veya farmakolojik girişimler de dahil olmak üzere, sigarayı bırakmaya yönelik bir strateji üzerinde anlaşmaya varın
- A- ARRANGE (AYARLAYIN): Kontrol muayeneleri için randevu ayarlayın

ma planı üzerinde anlaşıp kontrol için bir zaman ayarlamak düşünülmelidir.

Tiryakilerin sigarayı bırakmasına yardımcı olmada hem bireysel hem de grup davranışsal girişimleri etkilidir.<sup>51</sup> Ancak hekim-hasta iletişiminin kalitesinin, danışma oturumlarının sayısı ya da girişim formatından (grup ya da bireysel) daha önemli olduğu izlenimi edinilmiştir. Sigaranın bırakılmasında eş veya ailenin desteği çok önemlidir. Ailenin sigara bırakma sürecine katılması ve sigara içen diğer aile bireylerinin de içmeyi bırakmasının sağlanması, çok yardımcı olmaktadır.

Sigarayı bırakmanın zorlu ilk haftaları ya da aylarında sigara bırakan tiryakilere yardımcı olarak, nikotinli sakızlar ve transdermal nikotin flasterleri yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Sigaranın uzun vadeli bırakılmasında antidepresan ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir. Bupropion ve nortriptilin, sigaranın bırakılmasına yardımcı olabilir.

Sigarayı bırakmada yardımcı olabilecek yeni bir farmakolojik madde de, bir nikotin asetilkolin reseptör agonisti olan vareniklin'dir. Eski sigara tiryakilerinde, bupropion ve plasebo ile 1 yılda elde edilen sigarayı bırakma oranları, sırasıyla %15 ve %10.3'ken, vareniklin ile tedavi, %23 oranında bırakmayla ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilacın bupropion veya plasebo-dan daha etkili olabileceğine ilişkin araştırmaların doğrulanmaya ihtiyacı vardır.

### Beslenme

#### Bilimsel çerçeve

Yağ asitleri, kolesterol homeostazisini ve kan lipoproteinlerinin konsantrasyonlarını düzenler ve çeşitli mekanizmalarla KB, hemostaz ve vücut ağırlığı gibi başka kardiyovasküler risk faktörlerinin düzeylerini etkiler. Doymuş yağ alımı, kan kolesterol düzeyleri ve kitlesel KVH ortaya çıkışı arasında güçlü, istikrarlı ve dereceli bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişkilerin nedensel olduğu kabul edilmektedir. n-3 yağ asitleri ise, tersine, daha önce MI geçirmiş olan hastalarda ölümcül olaylar üzerinde koruyucu etkide bulunmaktadır. Başta sodyum klorür şeklinde olmak üzere, sodyum alımı, arteriyel KB'yi ve dolayısıyla arteriyel hipertansiyon, inme, KKH ve kalp yetersizliği riskini etkiler. Vitamin takviyeleriyle yapılan girişim çalışmaları, KKH'ya karşı herhangi bir korunma gösterememiştir. Mikro ve makro be-

sinlerin yanı sıra, meyve ve sebzeler, tekli doymamış yağ asitlerinden zengin yağlar (örneğin zeytinyağı) ve az yağlı süt ürünleri gibi beslenme kalıpları, kardiyovasküler olay insidansında azalmayla ilişkili bulunmuştur.

### Pratik yönler: tedavi

Kardiyovasküler hastaların risk tedavisinde diyet önemlidir. KVH bulunan bütün hastalar ve yüksek risk taşıyanlara, kardiyovasküler riski azaltan besinler ve beslenme seçenekleri konusunda profesyonel tavsiye verilmelidir. Kardiyovasküler sağlığı iyi tutmak için, düzenli egzersizle birlikte çeşitli ve enerji açısından dengeli beslenme uygulanmalıdır.

Diyete ilişkin tavsiyeler kişisel şekilde açıklanmalı ve o kişide bulunan –dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezite gibi– risk faktörleri dikkate alınmalıdır.

### Kilo fazlalığı ve obezite

#### Bilimsel çerçeve

Yüksek yaşam standartları yükselen toplumlarda, başlangıçta kardiyovasküler mortalite artar. Bunu, kan kolesterolü ve yüksek KB gibi majör risk faktörlerinde azalmayla birlikte, tedavi koşullarındaki ilerlemeler izler ve kardiyovasküler mortalite düşer. Bu eğilimlerin istisnaları, öteki risk faktörlerinin azalmasına karşın artış eğilimi gösteren vücut ağırlığı ve diyabetir. Obezite hem çocuklar hem de erişkinlerde dünya çapında bir salgın hastalık haline gelmiştir.<sup>52</sup> Günümüzde, dünya çapında

#### Toplam KVH riskinin tedavisi: SAĞLIKLI YİYECEK SEÇİMLERİ

Bütün hastalara daha düşük KVH riskiyle ilişkili yiyecek seçenekleri konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Yüksek riskli kişilere mümkünse uzman diyet tavsiyeleri de verilmelidir.

Genel tavsiyeler, yerel kültüre uygun olmalıdır.

- Çok çeşitli yiyecekler yenmelidir
- Kilo fazlalığından kaçınılması için enerji alımı ayarlanmalıdır
- Destekleyin: Meyveler, sebzeler, tam tahıllı ürünler ve ekmekler, balık (özellikle yağlı olanlar), yağsız et, az yağlı süt ürünleri
- Doymuş yağların yerine yukarıda belirtilen yiyeceklerin ve sebze ile deniz ürünü kaynaklarından tekli ve çoklu doymamış yağların alınmasını, toplam yağ miktarının enerjinin %30'u altına indirilmesini, bunun da 1/3'ten azının doymuş olmasını sağlayın
- Kan basıncı yüksekse, hem sofrada hem de yemek pişirilirken konan tuzdan kaçınılarak ve taze ya da dondurulmuş tuzsuz yiyecekler seçilerek, tuz alımını azaltın. Ekmek de dahil olmak üzere, işleminden geçirilen ya da hazır gıdaların çoğunda tuz içeriği yüksektir

1 milyar kişide kilo fazlalığı bulunduğu ve 300 milyon kişiden fazlasında obezite olduğu hesaplanmaktadır. Çocukların üçte birden çoğunda kilo fazlalığı veya obezite bulunmaktadır.

### Vücut ağırlığı ve risk

Günümüzde yağların, özellikle de intraabdominal viseral yağın kardiyovasküler homeostazda rol oynayabilen önemli sayıda peptid olan ve peptid olmayan bileşik sentezleyip kan dolaşımına salıveren, metabolik açıdan aktif bir endokrin organ olduğu açıkça bilinmektedir. Yağlar, serbest yağ asitlerinin salgılanmasında artma, hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemiyle ilişkilidir.<sup>53,54</sup> Bu, KVH risk faktörleri ve dolayısıyla risk üzerinde etkide bulunmaktadır. Kilo fazlalığının mekanik etkileri, kardiyovasküler olmayan morbidite ve mortalite nedenleri üzerinde etki yapar. Vücut ağırlığında artışın sağlık üzerindeki etkileri *Tablo 3*'te özetlenmiştir.

Lipid düzeyleri ile risk arasındaki ilişkide ve vücut ağırlığı ile risk arasındaki ilişkide yapılan çokdeğişkenli ayarlamaların etkilerinin farklı olması ilginçtir. Diğer majör risk faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra da, yüksek kan kolesterolü veya düşük HDL kolesterol düzeyi, riskle bağımsız bir ilişki gösterirken, vücut ağırlığı ile risk arasındaki ilişki önemini yitirme eğilimi göstermektedir. Bu, vücut ağırlığının önemli olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır; daha çok, risk üzerindeki etkilerini birçok risk faktörü üzerindeki etkileri üzerinden gösterdiğinden, son derece önemli bir bilgi de olabilir.

#### Kardiyovasküler riskin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin en iyi göstergesi hangi obezite indeksidir–beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi (BÇ) ya da bel-kalça çevresi oranı (BKÇÖ)?

Son çalışmalar, bölgesel adipoz doku dağılımının kardiyovasküler riski belirlemede, toplam vücut ağırlığından daha önemli olabileceğini göstermiştir. Özellikle aşırı abdominal (viseral abdominal) obezitenin metabolik ve kardiyovasküler riskle güçlü bir ilişkisinin olduğu ortaya konmuştur.<sup>55</sup> Bu durum, antropometrik risk ölçülerine duyulan ilginin artmasına neden olmuştur: BKİ, bel-kalça çevresi oranı (BKÇÖ) ve son zamanlarda basitçe bel çevresi (BÇ). Bu risk ölçüleri ucuz ve evrensel şekilde kullanılabilir niteliktedir. BÇ, basit olmakla birlikte, ölçüm hatalarına BKİ'den daha açıktır. BÇ'yi ölçmek için en uygun yer, kaburga alt kenarı ile supina iliaca anterior superior arasındaki orta noktadır. Günümüz risk hesaplarında, her

**Tablo 3** Vücut ağırlığında artışın, risk faktörleri, morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi

Risk faktörleri	Morbidite	Mortalite
Yüksek KB	Tip 2 diyabet	Toplam ve kardiyovasküler mortalitede artma
Yüksek total ve LDL kolesterolü	İnsülin direnci	
Düşük HDL kolesterolü	Koroner kalp hastalığı	
Genişlemiş bel çevresi	İnme	
Uyku apnesi	Osteoartrit (diz)	
Obezite hipoventilasyon sendromu	Kanser	
Fiziksel etkinlik azlığı	Obeziteye bağlı bel ağrısı	
	Nefes darlığı	
	Polikistik over sendromu	
	İnfertilite	
	Kolelitiazis	
	Astım (alevlenme)	
	Venöz tromboembolik pulmoner embolizm	
	Enflamasyon	
	Otonom sinir sistemi işlev bozukluğu	



ölçüyü destekleyen kanıtlar değerlendirilmektedir.

BKİ, Ulusal Sağlık Enstitüleri ve DSÖ tarafından önerilen sınıflandırmalar kullanılarak, vücut ağırlığı gruplarını tanımlamak için yaygın bir şekilde kullanılmıştır [kg/boy (m)<sup>2</sup>]. Erişkinlerde kilo fazlalığı BKİ'de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> arası, obezite ise  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olarak tanımlanmaktadır. BKİ'de artma ile KVH arasında güçlü bir ilişki bulunur.

Yüksek BÇ ve BKÇO ile daha yüksek KVH gelişme riski arasındaki ilişki, kohort ve vaka-kontrol çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>56</sup> Genel olarak bunlar, BKİ'nin yanı sıra KÇ ölçülmesinin, KVH risk tahmininde fazladan bilgiler sağladığını göstermiştir. Yüksek BÇ veya BKÇO ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri veya metabolik sendrom varlığı arasındaki ilişki, birçok enine kesitsel çalışmada gösterilmiştir.<sup>57</sup> Bu antropometrik ölçülerden hangisinin daha üstün olduğuna ilişkin tutarlı bir bilgi bulunmamaktadır.

Hem DSÖ'nün obeziteye ilişkin raporu<sup>58</sup> hem de Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) obezite üzerine uzman paneli,<sup>59</sup> her BKİ kategorisi içinde metabolik risk faktörlerinin fazladan bir göstergesi olarak BÇ kullanılmasını tavsiye etmektedir. Çeşitli tanımlar<sup>58,59</sup> arasında Avrupa'da en yaygın kabul gören, DSÖ kesme noktalarıdır; bunlarda iki eylem düzeyi tavsiye edilir. Eylem düzeyi 1- BÇ erkeklerde  $\geq 94$  cm ve kadınlarda  $\geq 80$  cm-artık daha fazla kilo alınmaması gereken eşliği temsil eder. Eylem düzeyi 2- BÇ erkeklerde  $\geq 102$  cm ve kadınlarda  $\geq 88$  cm-kilo azaltılmasının tavsiye edildiği eşliği temsil eder. Sınır değerler, beyaz ırktan hastalara dayanılarak hesaplanmıştır ve değişik ırklar ve etnik kökenlerde antropometrik ölçümler için değişik sınır değerleri gerektiği de açıktır.

Sonuç olarak, risk faktörlerinin tahmininde bu değişkenlerin hangisinin daha üstün olduğuna ilişkin kesin bir kanıt bulunmamaktadır. BÇ'nin basitlik gibi bir üstünlüğü vardır ve BKİ'ye göre biraz daha iyi bir risk tahmin etmeni olabilir ama büyük olasılıkla ölçüm hatalarına daha açıktır.

## Görüntüleme ve yağ dağılımı

Yağların anatomik dağılımını değerlendirmek için, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi birkaç ölçüm tanımlanmıştır. Bunlar intraabdominal yağlardaki değişikliklerin izlenebilmesine olanak sağlar. Ancak pahalı ve zaman alıcı yöntemlerdir ve şu an için gündelik risk değerlendirme gereci olmaktan çok, uzmanların çalışma gereçleri oldukları kabul edilmelidir.

BÇ ve BKÇO gibi antropometrik ölçümler, abdominal ve üst vücut yağlarının oranına ilişkin yararlı bir tahmin sağlamakla birlikte, derin abdominal (viseral) yağ ve derialtındaki abdominal yağ birikimi arasında ayırım yapılmasını sağlamamaktadır. BT, yalnızca adipoz dokuların değerlendirilmesinde değil, birden çok vücut bölümündeki ölçümler için de altın standart olarak kabul edilebilir;<sup>61</sup> adipoz doku hacmi, visceral ve derialtı adipoz doku sırasıyla %1.2 ve %0.5'lik hatalarla doğru bir şekilde ölçülebilmektedir.

MR, çok kesitli ölçümlerde BT'nin temel sorunu olan, iyonizan ışınlarla maruz bırakmadan BT'ye benzeyen sonuçlar vermektedir. Toplam ve visceral adipoz doku hacimleri için iyi bir tekrarlanabilirliğe sahiptir.<sup>62</sup>

Birkaç çalışmada, BT ve US ile intraabdominal adipoz doku belirlenmesi arasında çok güçlü bir bağıntı olduğu gösterilmiştir.<sup>63,64</sup>

Sagittal abdominal çap, ya abdominal BT incelemesiyle<sup>65</sup>

veya kişi dizleri bükük şekilde sert bir sıraya sırtüstü yattığında abdomene spina iliaca düzeyinde (L4-L5) gövde uzun eksenine dik bir sagittometre kullanılarak ölçülür.<sup>66</sup> Sagittal abdominal çap ile BT'nin ölçtüğü visceral yağ hacmi arasında güçlü bir bağıntı bulunmaktadır.<sup>67</sup> BT incelemesi pahalıdır ve radyasyona maruz kalmaya yol açar. Dolayısıyla henüz rutin klinik risk değerlendirilmesi için tavsiye edilmemektedir.

## Pratik yönler: obezite ve kilo fazlalığının tedavisi

Obez kişilerin kendi isteğiyle kilo vermeleri, obeziteyle ilişkili KKH için risk faktörlerinin çoğunu iyileştirebilir veya önleyebilir. Arzu edilen vücut ağırlığına erişilmeden önce KB'de azalma olmaktadır.

## Fiziksel etkinlik ve vücut ağırlığı

Girişimsel çalışmalardan, fiziksel etkinlik ve orta-ağır derecede egzersizlerin kilo vermeyi kolaylaştırdığını gösteren yeterince veri elde edilmiştir.<sup>68</sup> Yeni araştırmalar, egzersizin, kondüsyonlu olma etkisi ortaya çıkmadan önce de yararlı etkiler gösteriyor olabileceğini<sup>69,70</sup> ve kilo verilmeden önce abdominal yağ metabolizmasını etkileyebileceğini göstermiştir.<sup>69,70</sup> Bu bilgiler, yüksek riskli hastalarda egzersize başlamayı motive etmek için çok değerli olabilir.

## Beslenme ve davranışsal girişimler

Obezite tedavisi için birçok değişik diyet ve davranışsal girişimleri sürülmüştür. Kilo fazlalığının kontrolü, enerji alımıyla tüketimi arasında uygun dengeyi elde etmeye bağlıdır. Diyet yaklaşımlarının toplam enerji içerikleri, makroskopik besin (protein, karbonhidrat ve lipidler) bileşimleri, enerji yoğunluğu ve glisemik indeksleri değişmektedir.<sup>71</sup> Yağ miktarı düşük

### Toplam KVH riskinin tedavisi: VÜCUT AĞIRLIĞI

- Vücut ağırlığında artma, toplam ve KVH mortalite ile morbiditesinde artmayla ilişkilidir ve buna kısmen kan basıncında ve kan kolesterolünde yükselme, HDL kolesterolünde düşme ve diyabet olasılığındaki artış yol açmaktadır
- Obez kişilerin (BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) kilo vermeye tavsiye edilmektedir ve kilo fazlalığı olanlar (BKİ  $\geq 25$  ve  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) da kilo vermeyi düşünmelidir
- Bel çevresi 94-102 cm olan erkekler ve 80-88 cm olan kadınların kilo almamaları tavsiye edilmektedir. Beli 102 cm'nin üzerinde olan erkekler ve 88 cm'nin üzerinde olan kadınların kilo vermeleri tavsiye edilmektedir
- Vücut ağırlığı kontrolünün köşe taşlarını, toplam kalori alımının kısıtlanması ve düzenli fiziksel egzersiz oluşturur. Egzersiz yapılarak, vücut ağırlığında azalma olmadan önce abdominal yağ metabolizmasında iyiyeye gitme olma olasılığı kuvvetlidir

olan diyet, kilo vermede standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir ve LDL kolesterolü üzerinde daha olumlu bir etkisi vardır. Toplam yağ alımı, enerjinin %25-35'i arasında tutulmalıdır. Doymuş yağların azaltılması, lipoprotein profili üzerindeki etkileri nedeniyle yeğlenen hedeflerdir ve doymuş ve trans yağ asitleri alımı  $< 7\%$  olmalıdır.<sup>72</sup>

Düşük karbonhidratlı diyet yaygınlaşmıştır; kısa vadede vücut ağırlığını çok azaltmakta ve ayrıca plazma trigliseridleri ile HDL kolesterol üzerinde iyi etkilere sahiptir.<sup>73</sup> Ancak uzun vadedeki güvenilirliği hâlâ araştırılmaktadır. Alkol, majör bir ka-



lori kaynağıdır ve alkolün azaltılması, vücut ağırlığı kontrolünün önemli bir parçası olabilir.

Bütün obezite tedavilerinin temelini, yavaş yavaş kilo azalmasına yol açan, uzun süreli yaşam tarzı değişikliklerinin gerçekleştirilmesini sağlayan davranış değişiklikleri oluşturmaktadır. Kısa süre önce yapılan bir Cochrane incelemesine göre, davranışsal ve kognitif-davranışsal tedavi, diyet ve egzersiz programlarının yanına eklendiğinde fazladan kilo verilmesine yardımcı olmaktadır.<sup>74</sup> Davranışsal girişimlerin kilo kaybını sürdürmeye de yardımcı olduğu gösterilmiştir.<sup>75</sup>

### Kilo fazlalığında ilaçla tedavi

Genel olarak, ilaç tedavisinin katkıları düşüktür ve geçmişte bazı ürünlerin ciddi yan etkileri ortaya çıkmıştır.

Orlistat, barsakta lipazları inhibe ederek yağ hidrolizini ve emilimini önler. Kilo kaybı genellikle azdır ve gastrointestinal bozukluklar ortaya çıkabilir. Tam ve dengeli bir beslenmeyle birlikte kullanılmalıdır.

Sibutramin, noradrenalin ve serotonin alımını önleyen metabolitlerinin bir etkisiyle, yemekten sonra doyma hissini güçlendirir. Hem kontrendikasyonları hem de yan etkileri hatırı sayılır boyuttadır.

Rimonabant, kalori içeriği kontrollü bir diyetle birlikte mütevazı ama kalıcı bir kilo azalması sağlayabildiği izlenimi veren bir endokannabinoid reseptör inhibitörüdür. Glukoz toleransını olumlu yönde etkileyebilir, lipid metabolizması üzerinde yararlı etkileri vardır ve KB'de hafif bir düşme ile ilişkilidir. Depresyon üzerindeki olası olumsuz etkileri izlenmektedir. Vücut ağırlığı ve diğer risk faktörleri üzerindeki umut vaat eden etkilerinin, kardiyovasküler olaylarda azalma şeklinde kesin kanıtlar haline dönüşüp dönüşmeyeceği henüz bilinmemektedir.

### Fiziksel etkinlik

#### Bilimsel çerçeve

- Düzenli fiziksel etkinlik yapılmaması, erken KVH gelişmesi ve ilerlemesine katkıda bulunabilir.
- Fiziksel etkinlikteki neredeyse her türlü artış, sağlık açısından yararlarla sonuçlanmaktadır.
- Fiziksel etkinliğin değerlendirilmesi, riskin değerlendirilmesinin önemli bir bölümünü oluşturur.

Fiziksel etkinlik eksikliği, Avrupa'da önemli bir halk sağlığı sorunudur: çocuklar fiziksel açıdan daha az etkin hale gelmiştir ve yalnızca birkaç ülkede, çocukların tavsiye edilen günlük fiziksel etkinlik dozuna erişebilme olanakları bulunmaktadır. Ergenlerin yarından çoğu, okuldan ayrıldıktan sonra fiziksel açıdan inaktif hale gelmektedir.

Erişkinlerin işyerlerinde ve boş zamanlarında karşılaştıkları fiziksel zorunluluklar önemli oranda azalmıştır ve daha az sayıda insan fiziksel açıdan etkindir. Sedarter yaşam tarzı, erken ölüm riskinin iki katına yükselmesi ve daha yüksek KVH riskiyle ilişkilidir.<sup>76,77</sup> Erişkin yaşam boyunca sedanter yaşam tarzından kaçınılması, toplam yaşam beklentisini ve KVH'sız yaşam beklentisini (1.3-3.5 yıl) uzatabilir.<sup>78</sup>

Fiziksel antrenmanların aterosklerozun seyri üzerinde çok çeşitli yararlı etkileri vardır ve toplam mortalitede %20-25 oranında azalmaya sonuçlanmaktadır.<sup>79</sup> Yine de Avrupa'da KVH bulunan hastaların azınlıkta kalan bir bölümü, egzersiz programlarına katılmaktadır. Kronik kalp yetersizliği (KKY) bulunan hastalar, kendilerine uyarlanmış egzersiz programla-

rından çok büyük yararlar görebileceği halde, gitgide daha az sayıda hasta egzersiz programlarına kaydolmaktadır.

İleri yaştaki nüfusun yaklaşık dörtte birinde KVH bulunmaktadır. İlerleyen yaşa eşlik eden fizyolojik ve mental değişiklikler, fiziksel etkinlikte azalmaya katkıda bulunabilmekte birlikte, düzenli fiziksel etkinlik yaşla ilişkili değişiklikleri etkili bir şekilde yavaşlatabilmekte, böylece fiziksel işlevselliği olumlu yönde etkileyip hastalısız sağkalım süresini uzatmaktadır.

### Fiziksel etkinliğin hesaplanması

Fiziksel etkinliğin değerlendirilmesi için, çift işaretli su, dolaylı kalorimetri, dolaysız gözlem, etkinlik monitörleri (pedometre, akselerometre), kalp hızı monitörleri ve anketler veya etkinlik günceleri gibi, çok değişik yöntemler vardır. Fiziksel kondüsyon durumu ("fitness") ve egzersiz kapasitesi için, gittikçe dozu artırılan maksimal egzersiz testi kullanılmaktadır.<sup>80</sup>

Klinik uygulamada, bu değerlendirmenin yanında, SCORE/HeartScore yöntemiyle toplam KVH risk tahmini de yapılmalıdır. Düşük riskli kişilerde, fiziksel etkinliğe ilişkin kısa bir görüşme yeterli olabilir de, yüksek riskli kişilerde değerlendirme ancak egzersiz testiyle tamamlanabilir. KVH bulunduğu bilinen kişilerde değerlendirmeyle birlikte egzersiz testi yapılarak, miyokard iskemisi saptanmalı, risk katmanlandırması yapılmalı ve klinik tedaviye yön verilebilmelidir.

### Pratik yönler: tedavi

Genç yaştaki nüfusta fiziksel kondüsyonun desteklenmesi anababalar, okul görevlileri, sağlık görevlileri, politikacılar ve toplum genelinin ortak sorumluluğundadır: Avrupa'daki her çocuğun her gün fiziksel etkinlik yapma olanağı bulunmalıdır. Fiziksel kondüsyon durumunu ve etkinliği ölçmek ve fiziksel etkinliği artırma ve sürdürmeye yönelik programlar geliştirebilmek için daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Fiziksel kondüsyonu korumayı da kapsayan, yaşam tarzı seçimi, sadece bireylerin sorumluluğundadır. Ancak, aile ve arkadaşlar, iş koşulları, çekici ve parası karşılanabilen boş zaman etkinlikleri ve sağlıklı yaşamı destekleme kampanyalarıyla katkı sağlanabilir. İş ortamındaki olanaklarla düzenli fiziksel egzersiz yapılması tavsiye edilmektedir. Etkinliklerde herhangi bir artma, ölçülebilir sağlık yararlarıyla ilişkili olduğundan, nihai hedef haftanın çoğu gününde en az yarım saat fiziksel eg-

#### Toplam KVH risk tedavisi: FİZİKSEL ETKİNLİK

- Etkinlikteki neredeyse her türlü artmayla sağlık açısından olumlu yararlar elde edileceğini vurgulayın; az miktardaki egzersiz alışkanlık yapıcı özelliği vardır; işyerinde asansör yerine merdivenleri kullanmak gibi egzersiz fırsatları her zaman söz konusudur
- Keyif veren boş zaman etkinlikleri bulmayı deneyin
- Haftanın çoğu gününde 30 dakika süreyle yapılan orta yoğunlukta egzersiz, riski azaltacak ve kondüsyon düzeyini yükseltecektir
- Aile ve arkadaşlarla birlikte egzersiz yapmak, motivasyonu artırabilir
- Fazladan sağlanan yararlar arasında, kendini iyi hissetme, vücut ağırlığının azalması ve daha fazla kendine güven bulunmaktadır
- Uzun vadede hekimin cesaret vermeye ve desteklemeye devam etmesi yardımcı olabilmektedir

zersiz yapmaktır.

Egzersiz yoğunluğu, hedef kalp hızı veya hissedilen zorlanma şeklinde tanımlanabilir. Egzersiz doruğunda ortalama maksimum kalp hızının %60-75'ine erişilmesi yeğlenmekte-

dir. Borg hissedilen zorlanma ölçeği uygulanabilir ve "orta düzeyde zorlanma" kullanılabilir. Bu, hızlı yürüme ya da yavaş koşu, bisiklete binme, yüzme, bahçivanlık, aerobik dans, tenis, golf ve hatta açık arazide kayakla kayma gibi çok çeşitli etkinliklerle kolayca elde edilebilir.<sup>81</sup>

KVH bulunduğu bilinen hastalar için tavsiyelerin, egzersiz testini de içeren kapsamlı bir klinik kaniye dayandırılması gerekir. Çoğunluk, bir kardiyak rehabilitasyon programından yarar görecektir: hasta gruplarında gözetim altında fiziksel egzersize ek olarak, riski azaltmaya yönelik önlemlerle birlikte, yaşam tarzı değişiklikleri ve destek de bu kapsam içinde yer alır. Hastalar programı evde uygulamayı tercih ederse, açık bir ifadeyle yazılmış talimatlara, teşviğe ve hekimlerin düzenli aralıklarla yaptığı kontrol muayenelerine gereksinimleri olacaktır. Hafif-orta derecede kalp yetersizliği bulunan hastalar için, orta derecede yoğun dinamik interval egzersizleriyle di-rence karşı yapılan egzersizler yararlı olabilir.

Yaşlı hastalara danışmanlık hizmeti sunulurken, günlük fiziksel etkinliğin orta-submaksimal düzeyde sürdürülmesi tavsiye edilmektedir. Sosyal destek, kendi kendine yeterlilik ve pozitif güçlendirmeyi de içeren davranışsal değişiklik ilkeleri uygulanmalı ve programlar düşük yoğunlukta başlayıp, yavaş yavaş orta düzeyde yükseltilmelidir. Yaşlılar için egzersiz programlarının ana bileşenleri; dayanıklılık, güç, denge ve esnekliğin bir kombinasyonudur.

Yaşlı KVH'lı hastalar bile, rehabilitasyon programlarından yarar görebilir: egzersiz tehlikesizdir; gücü, aerobik kondüsyonu, dayanıklılığı ve fiziksel işlevleri artırır ve sonlanımda cinsiyete dayalı bir fark bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, fiziksel etkinliğin devam ettirilmesinde kardiyovasküler hastalıktan korunma alanında çalışan hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının ana görevleri, değerlendirme, danışmanlık ve destek olmaktadır.

## Kalp hızı

### Bilimsel çerçeve

Yüksek kalp hızının, bütün nedenlere bağlı mortalite riski, KVH mortalitesi ve toplum geneli, hipertansiyon, diyabetikler ve önceden koroner arter hastalığı bulunanlarda KVH gelişmesinde artmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>82,83</sup> Bu ilişki ayrıca hayvan modellerinde de görülmüştür. Levine, memeli türlerinde kalp hızı ile yaşam beklentisi arasındaki ters yönde yarı-logaritmik ilişkiyi göstermiştir.<sup>84</sup> Kolesterol yedirilen maymunlarda kalp hızının farmakolojik veya cerrahi yollardan düşürülmesiyle ateroskleroz gelişmesinde bir azalma olduğu ortaya çıkarılmıştır.<sup>85</sup>

Çoğu epidemiyolojik çalışma, bu ilişkinin, güçlü, dereceli ve aralarında KB ile fiziksel etkinliğin de yer aldığı öteki faktörlerden bağımsız olduğunu göstermiştir. Neredeyse çalışmaların hepsi, erkeklerde önemli boyutta bir ilişki bulunduğunu göstermekle birlikte, kadınlar ve yaşlılarda KVH mortalitesiyle yüksek kalp hızı arasındaki ilişki, bazı çalışmalarda birden çok sayıda etmene göre düzeltme yapıldıktan sonra önemli boyutta bulunmamıştır. Erkeklerde ani ölüm riski, istirahatteki yüksek kalp hızıyla özellikle ilişkilidir.<sup>86</sup>

Düşük kalp hızı, KVH üzerindeki etkisini, anti-aritmik ve anti-iskemik etkileriyle ortaya çıkarıyor olabilir. Diğer olası mekanizmalar, yüksek kalp hızının hemostaz üzerindeki doğrudan etkisinin aterosklerozda ilerlemeye neden olması olabilir.

Semptomsuz kişilerde kalp hızını düşürmenin prognoz üze-

indeki etkisi hiçbir çalışmada araştırılmamıştır. KKY bulunan veya MI geçiren hastalarda  $\beta$ -bloker ve kalsiyum kanal blokeri tedavisinin meta-analizleri, bu hastalarda yarar sağladıklarını göstermiştir.<sup>87,88</sup> Çalışmalar, elde edilen yararların kalp hızındaki düşme düzeyiyle ilişkili olduğunu göstermekle birlikte,  $\beta$ -blokajın sağladığı yarara ilişkin tek mekanizmanın bu olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir.<sup>89</sup>

### Pratik yönler: tedavi

Toplum genelinde, yaşam tarzına ilişkin önlemlerle kalp hızının yükselmesinden kaçınılması tavsiye edilebilir. Bunlar arasında, düzenli fiziksel etkinlik, psikolojik streslerden ve kafein gibi uyarıcıların aşırı kullanımından kaçınılması yer almaktadır. Semptomsuz kişilerde kalp hızının farmakolojik yollardan düşürülmesi tavsiye edilemez.

Angina tedavisinde hem  $\beta$ -blokerler ve seçici I<sub>1</sub> kanal blokerleri etkilidir.<sup>90</sup> MI geçiren hastalarda ve KKY bulunanlarda dikkatle artırılan dozlarda  $\beta$ -blokerler tavsiye edilmektedir.

## Kan basıncı

### Bilimsel çerçeve

Yüksek KB, hem erkekler hem de kadınlarda KKH,<sup>91</sup> kalp yetersizliği, KVH, periferik damar hastalığı ve böbrek yetersizliği için bir risk faktörüdür.<sup>91-94</sup> KB düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında ters yönde bir bağıntı söz konusudur ve hipertansiyon daha yüksek demans insidansı ile ilişkilidir.<sup>95</sup> KKH ve inme mortalitesi, 115 mmHg sistolik ve 75 mmHg diyastolik kan basıncından yukarıya doğru ilerleyici ve doğrusal bir artış göstermektedir.<sup>96</sup>

Ayrıca, Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen zaman içinde uzunlamasına veriler, 130-139/85-89 mmHg aralığındaki KB değerlerinin, KB düzeyleri 120/80 mmHg'nın altındakilere göre KVH görece riskinde iki katın üzerinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>97</sup>

2003 ve 2007 ESH/ESC Kılavuzlarındaki hipertansiyon sınıflandırmaları aynı şekilde korunmuştur (*Tablo 4*). İzole sistolik hipertansiyon, sistolik-diyastolik hipertansiyon için gösterilen sistolik KB değerleri gibi derecelendirilmelidir. Ancak geniş bir nabız basıncını gösteren, düşük diyastolik KB (örneğin 60-70 mmHg) ile ilişki, daha yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.

### Risk katmanlandırılması ve hedef organ hasarı

Farmakolojik tedaviye başlama kararı, yalnızca KB düzeyine değil, dikkatli bir anamnez, fizik muayene ve (i) klinik olarak yerleşik KVH; (ii) başka kardiyovasküler risk faktörlerinin de bulunduğu ve (iii) subklinik KVH ya da uç organ hasarı-kardiyovasküler risk sürecinde ortalarda yer alan bir evreyi belirlemek üzere laboratuvar testlerini gerektiren, toplam kardiyovasküler riske de bağlıdır. Klinik açıdan yerleşik kardiyovasküler veya renal hastalık varlığı, bütün KB düzeylerinde, daha sonraki kardiyovasküler olaylar için riski belirgin derecede artırmaktadır (*Tablo 5*).

Başka kardiyovasküler risk faktörlerinin (sigara, yüksek plazma kolesterolü, ailede erken KVH öyküsü) varlığı da, hafif bir KB yükselmesiyle ilişkili riski büyük oranda artırmaktadır (SCORE risk cetvellerine bakınız).<sup>42</sup>

### Pratik yönler: hipertansiyon tedavisi

**Tablo 4** Kan basıncı düzeylerinin tanımı ve sınıflandırılması

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
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

Diyastolik değerler <90 mmHg olduğunda, izole sistolik hipertansiyon belirtilen aralıklardaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilir (1, 2, 3). Bir, iki ve üçüncü evreler sırasıyla hafif, orta ve ağır hipertansiyon sınıflandırmalarına uymaktadır. Artık toplam kardiyovasküler risk miktarı belirlenmesiyle karışıklığı önlemek için, bu terimlerden kaçınılmaktadır.

**Kimler tedavi edilmeli?**

“Tedavi” kelimesi, tedavi yaklaşımının tamamını ifade edecek şekilde anlaşılmalıdır. Bu, KB’si yüksek bulunanların hepsine yaşam tarzına ilişkin ayrıntılı tavsiyelerde bulunulması, bazılarında da titiz bir şekilde ilaç kullanılması anlamına gelir. Anti-hipertansif ilaç tedavisine başlama kararı, KVH, diyabet, böbrek hastalığı, hedef organ hasarı bulunup bulunmamasına ve geriye kalan herkes için kritik derecede önemli olan, SCORE ile hesaplanan toplam KVH riskine bağlıdır (Tablo 6). Plasebo kontrollü çok sayıda çalışmada, Evre 2 ya da 3 hipertansiyon (yani sistolik değerler >160 mmHg veya diyastolik değerler ≥100 mmHg) bulunanlarda KB’yi düşürmenin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı tartışmasız bir şekilde gösterilmiş olduğundan, tekrarlanan ölçümlerde KB’si bu düzeyde olanlar genellikle antihipertansif tedavi için aday olarak kabul edilmektedir.<sup>98-101</sup> Ancak toplam KVH riski düşük olan-

**Tablo 5** Hipertansiyonda prognozu etkileyen faktörler

Risk faktörleri	Hedef organ hasarı	Diabetes mellitus	Yerleşik KVH veya gerçek hastalık
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sistolik ve diyastolik KB düzeyleri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elektrokardiyografik LVH (Sokolow-Lyons &gt;38 mm; Cornell &gt;2440 mm x ms)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Açlık plazma glukozu ≥7.0 mmol/L (126 mg/dL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serebrovasküler hastalık: iskemik inme; serebral kanama; geçici iskemik atak</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nabız basıncı düzeyleri (yaşlılarda)</li> <li>Yaş (E &gt;55, K &gt;65)</li> </ul>	veya:	veya:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sigara</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ekokardiyografik LVH<sup>a</sup> (LVMI E ≥125 g/m<sup>2</sup>, K ≥110 g/m<sup>2</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüklemeden sonra plazma glukozu &gt;110 mmol/L (198 mg/dL)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dislipidemi <ul style="list-style-type: none"> <li>TK &gt;5.0 mmol/L (190 mg/dL)</li> </ul> </li> <li>veya: <ul style="list-style-type: none"> <li>LDL-K &gt;3.0 mmol/L (115 mg/dL)</li> </ul> </li> <li>veya: <ul style="list-style-type: none"> <li>HDL-K: E &lt;1.0 mmol/L (40 mg/dL), K &lt;1.2 mmol/L (46 mg/dL)</li> </ul> </li> <li>veya: <ul style="list-style-type: none"> <li>TG &gt;1.7 mmol/L (150 mg/dL)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karotis duvar kalınlığı (IMT ≥0.9 mm)</li> <li>veya plak</li> <li>Karotis-femoral nabız dalga hızı &gt;12 m/s</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalp hastalığı: miyokard infarktüsü; angina; koroner revaskülarizasyon; kalp yetersizliği</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Açlık plazma glukozu 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)</li> <li>Anormal glukoz tolerans testi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ayak bileği/brakiyal KB indeksi &lt;0.9</li> <li>Plazma kreatinininde hafif artma: <ul style="list-style-type: none"> <li>E: 115-133 µmol/L (1.3-1.5 mg/dL);</li> <li>K: 107-124 µmol/L (1.2-1.4 mg/dL)</li> </ul> </li> <li>Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı düşük<sup>b</sup> (&lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) veya kreatinin klirensi<sup>c</sup> (&lt;60 mL/min)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Böbrek hastalığı: diyabetik nefropati; böbrek yetersizliği (serum kreatinin Erkek &gt;133, Kadında &gt;124 µmol/L) proteinüri (&gt;300 mg/24 saat)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Abdominal obezite [bel çevresi &gt;102 cm (E), &gt;88 cm (K)]</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Periferik arter hastalığı</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ailede erken KVH anamnezi (E &lt;55 yaş; K &lt;65 yaş)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mikroalbuminüri 30-300 mg/24 saat veya albümin kreatinin oranı: ≥22 (E); veya ≥31 K) mg/g kreatinin</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>İlerlemiş retinopati: kanamalar veya eksüdalar, papillaödem</li> </ul>

Abdominal obezite, açlık kan glukozu, KB ≥140/85 mmHg, düşük HDL kolesterolü (Erkek <40 mg/dL veya 1.03 mmol/L; Kadın <50 mg/dL veya 1.29 mmol/L ve yüksek trigliseridler (≥150 mg/dL veya 1.7 mmol/L) faktörlerinden üçünün bulunması metabolik sendrom varlığını gösterir.

KVH=kardiyovasküler hastalık; IMT=intima-medya kalınlığı.

<sup>a</sup>Konsantrik LVH’da (sol ventrikül hipertrofisi) risk en yüksek düzeydedir; artmış LVMI (sol ventrikül kütle indeksi) ve duvar kalınlığı/çap oranı ≥0.42.

<sup>b</sup>MDRD formülü.

<sup>c</sup>Cockcroft-Gault formülü.

larda yarar mütevazı düzeyde olabilir. Özellikle, örneğin başka risk faktörleri bulunmayan genç kadınlarda, ilaç tedavisine ilişkin yol gösterebilecek rastgele yöntemli, kontrollü çalışma verileri bulunmamaktadır. İlaç tedavisinin olası yararları ile yan etkiler, maliyet, tıbbi kaynak kullanımı ve sağlıklı insanların "hastaya" dönüştürülmesi durumu tartışılmalıdır.

Bütün Evre 1 ve 3 hipertansif hastalarda, hipertansiyon tanısı konulduktan sonra kapsamlı şekilde risk faktörü değerlendirilmesi yapılmalı ve uygun yaşam tarzı tavsiyelerinde bulunulmalıdır; ancak farmakolojik tedaviye başlama hızı, toplam kardiyovasküler risk düzeyine bağlıdır. Toplam kardiyovasküler riski yüksek veya belirgin derecede yüksek (örneğin KVH ya da böbrek hastalığı, TOD, diyabet bulunan veya SCORE riski  $\geq 5\%$  olan hipertansif hastalar) Evre 1 ve 2 hipertansif hastalarda ve Evre 3 hipertansiyonda ilaç tedavisine hızla başlanmalıdır. Toplam kardiyovasküler riski orta düzeyde olan Evre 1 ve 2 hipertansiyonlulara, yaşam tarzına ilişkin tavsiyelerin toplam risk üzerindeki etkilerini değerlendirmeye olanak sağlamak için, ilaç tedavisine başlanması geciktirilebilir. Ancak bu hastalarda bile, farmakolojik olmayan yöntemlerle uygun bir süreden sonra KB kontrolü sağlanamadığında, yaşam tarzına ilişkin önlemlerle birlikte ilaç tedavisine başlanmalıdır.

Başlangıçtaki KB yüksek normal sınırlardaysa (130-139/85-89 mmHg), ilaç girişimi kararı, daha çok toplam kardiyovasküler riske bağlıdır. Diyabet veya serebrovasküler ya da koroner hastalık öyküsü durumunda, hastaların KB'si yüksek normal sınırlardayken bile, KVH ya da diyabet varlığında kanıtlar<sup>102-110</sup> (yoğun bir şekilde yaşam tarzı değişikliklerinin yanında) antihipertansif ilaç uygulanmasına başlanmasını tavsiye etmeyi haklı kılmaktadır.

#### Nasıl tedavi edilmeli?

Yaşam tarzı girişimleri şunlardır: kilo fazlalığı/obezite bulunan kişilerde vücut ağırlığının azaltılması; sodyum klorür kul-

lanımının  $<3.8$  gram/gün düzeyine indirilmesi (sodyum alımı  $<1.5$  g/gün, yani 65 mmol/gün);<sup>111</sup> alkol tüketiminin erkeklerde günde 10-30 g etanol (1-3 standart ölçek sek içki, 1-3 kadeh şarap ya da 1-3 şişe bira) ve kadınlarda 10-20 g etanolün (bu içeceklerden günde 1-2 tanesi) üzerine çıkmayacak şekilde sınırlandırılması; sedanter kişilerde düzenli fiziksel etkinlikler. Hipertansiflere genellikle daha fazla meyve ve sebze (günde 4-5 porsiyon, yani 300 gram) yemeleri<sup>112</sup> ve doymuş yağ ile kolesterol tüketimlerini azaltmaları da tavsiye edilmelidir.

#### Antihipertansif ilaçlar

Antihipertansif tedaviye ilişkin, hem aktif tedaviyle plaseboyu, hem de değişik bileşiklere dayanan tedavi rejimlerini karşılaştıran, çok sayıda rastgele yöntemli çalışma, (i) antihipertansif tedavinin ana yararlarının tek başına KB'yi düşürmeye bağlı ve büyük oranda kullanılan ilaçtan bağımsız olduğunu ve (ii) tiyazid grubu diüretikler (klortalidon ve indapamid),  $\beta$ -blokerler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin KB'yi yeterli oranda düşürebildiğini ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltabildiğini doğrulamıştır. Dolayısıyla bu ilaçların hepsi, tek başına veya kombinasyon içinde antihipertansif tedaviye başlama ve sürdürmede kullanılmaya uygundur.

İki yeni büyük boyutlu çalışma<sup>113-115</sup> ve bir meta-analizin<sup>116</sup> sonuçlarına göre,  $\beta$ -blokerlerin koroner olaylar ve mortaliteyi azaltmada eşit derecede etkili olduğu ama, inmeye karşı koruma özelliğinin daha düşük olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, angina, kalp yetersizliği ve yeni MI geçiren hastalara  $\beta$ -bloker verilmesinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır.<sup>87,117,118</sup> Dolayısıyla,  $\beta$ -blokerlerin başlangıç ve idame antihipertansif tedavi stratejilerinde hâlâ geçerli bir seçenek oldukları kabul edilmelidir. Öte yandan bu ilaçlar kilo almaya yol açabilmekte,<sup>119</sup> lipid metabolizması üzerinde olumsuz etkileri bulun-

**Tablo 6** Toplam KVH riskinin tedavisi—kan basıncı

BÜTÜN VAKALARDA, bütün risk faktörlerini araştırın ve tedavi edin. Yerleşik KVH, diyabet veya böbrek hastalığı bulunanlar belirgin derecede yüksek risk altındadır ve mümkünse $<130/80$ mmHg KB arzu edilmektedir. Bütün öteki kişilerde SCORE ile riski kontrol edin. Hedef organ hasarı bulunanlar "artmış risk" grubunda belirtildiği şekilde tedavi edilir					
SCORE KVH risk	Normal $<130/85$	Yüksek Normal 130-139/85-89	Evre 1 140-159/90-99	Evre 2 160-179/100-109	Evre 3 $\geq 180/110$
Düşük $<1\%$	Yaşam biçimi tavsiyeleri	Yaşam biçimi tavsiyeleri	Yaşam biçimi tavsiyeleri	Düşmezse ilaç tedavisi verin	İlaç verin
Orta $<1-4\%$	Yaşam biçimi tavsiyeleri	Yaşam biçimi tavsiyeleri	+ ilaç kullanmayı düşünün	Düşmezse ilaç tedavisi verin	İlaç verin
Artmış $<5-9\%$	Yaşam biçimi tavsiyeleri	+ ilaç kullanmayı düşünün	İlaç verin	İlaç verin	İlaç verin
Belirgin derecede artmış $\geq 10\%$	Yaşam biçimi tavsiyeleri	+ ilaç kullanmayı düşünün	İlaç verin	İlaç verin	İlaç verin

makta<sup>115</sup> ve (öteki ilaçlara göre) yeni diyabet ortaya çıkma insidansını artırabilmektedir.<sup>120</sup> Bu etkilerin düşük derecede olmasına karşılık, metabolik sendrom ve ana bileşenlerini de içeren, çok sayıda metabolik risk faktörü bulunan hipertansif hastalarda dikkatli olunması gerekmektedir.<sup>121,122</sup> Aynı durum, özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında dislipidemik ve diyabetojenik etkileri olan tiazid sınıfı diüretikler için de geçerlidir.<sup>120</sup> Çalışmalarda tiazid grubu diüretikler genellikle  $\beta$ -blokerlerle birlikte kullanılmış ve yeni ortaya çıkan diyabette görece fazlalık olduğu belirlenerek, bu iki ilacın katkısının ne kadar olduğunu ayırt etmek güçleşmiştir. Vazodilatör  $\beta$ -blokerlerde bu metabolik etkiler daha az olabilir.<sup>123,124</sup>

Ara son noktaları değerlendiren çalışmalar, çeşitli antihipertansif ilaçlar ya da bileşikler arasında başka farklılıklar da olduğunu düşündüren sonuçlar vermiştir: ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistlerinin, fibrotik bileşen de dahil olmak üzere sol ventrikül hipertrofisini,<sup>125,126,127</sup> mikrobiyomünü ve proteinürüyü<sup>106,128-130</sup> azaltmada ve böbrek işlevlerini koruyarak son evrede böbrek hastalığını geciktirmede etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>130-133</sup> Kalsiyum antagonistleri, sol ventrikül hipertrofisi üzerinde etkili olmanın yanı sıra, özellikle karotis hipertrofisi ve aterosklerozunda ilerlemeyi yavaşlatmada yararlı olduğu izlenimi vermektedir.<sup>134-136</sup> Diğer antihipertansif ilaç sınıflarının yararlarına ilişkin kanıtlar çok daha sınırlıdır.

KB'yi kontrol altına almada sıklıkla kombinasyon tedavisi gerekir.<sup>137</sup> Uzun süreli etkisi olan ve günde bir kez alındığında 24 saat süreyle KB'yi etkili şekilde düşürme özelliği belirlenmiş olan ilaçlar yeğlenir. Tedavinin basitleştirilmesi, tedaviye uyumu olumlu yönde etkilerken,<sup>138</sup> muayenehanede kan basıncı kontrolüne ek olarak, prognoz açısından etkili bir 24 saatlik KB kontrolü önemlidir.<sup>139</sup> Uzun etkili ilaçlar ayrıca KB'de değişkenliği en düşük düzeye indirir ve bu da hedef organ hasarında ilerlemeden ve kardiyovasküler olay riskinden korunma sağlayabilir.<sup>140-142</sup>

## Arzu edilen kan basıncı

Hipertansif hastada tedavinin birincil hedefi, kardiyovasküler morbidite ve mortalite toplam riskini maksimum düzeyde azaltabilmektir. Bunun için, sigara, dislipidemi veya diyabet de dahil olmak üzere, geri döndürülebilir bütün risk faktörlerinin belirlenmesi ve tek başına yüksek KB'nin yanında, öteki klinik durumların da uygun şekillerde tedavi edilmesi gerekir.

İlaç tedavisi için uygun durumdaki bütün hipertansif hastalarda KB, mümkünse 140/90 mmHg'nın altına indirilmeli, yan etkiler olmadığında KB olabildiğince daha fazla düşürülmelidir. Diyabetik hastalarda antihipertansif tedavi daha yoğun olmalıdır ve <130/80 mmHg hedefi ileri sürülmüştür. Kardiyovasküler hastalık bulunan kişilerde, mümkünse, aynı hedef uygun olacaktır.

## Tedavinin süresi

Genellikle antihipertansif tedavi süresi sınırsız olmalıdır. Genel klinik uygulamada, hipertansiyon iyi tedavi edilmemektedir ve hastaların yalnızca azınlıkta kalan bir bölümünde, <140/90 mmHg'lık KB elde edilmektedir.<sup>143</sup> Dolayısıyla, antihipertansif tedaviye uyumun artırılması ve toplum genelinde geniş kapsamlı bir KB kontrolü elde edilmesi, gelecekte klinik uygulamanın en önemli sorunlarından birisini oluşturmaktadır.

## Plazma lipidleri

### Bilimsel çerçeve

Yüksek plazma kolesterolü ve aterosklerotik damar hastalığı arasındaki ilişki, nedensellik açısından gereken bütün ölçütleri karşılamaktadır. Plazma kolesterolünü düşürmenin riski azaltığına ilişkin kanıtlar da aynı derecede tartışmasızdır. Risk ne kadar yüksekse, yarar da o denli büyüktür. Plazma total kolesterolünde %10'luk bir azalmayı, 5 yıl sonra koroner arter hastalığı insidansında %25'lik bir azalma izlemekte, LDL kolesterolünde 1 mmol/L'lik (yaklaşık 40 mg/dL) bir azalmaya KKH olaylarında %20 oranında azalma eşlik etmektedir.<sup>144</sup> Düşük HDL kolesterolü düzeyi ile risk arasındaki ilişki güçlü olmakla birlikte, çalışma verileri henüz, HDL kolesterolü için bir hedef düzey tanımlanması için yeterli değildir. Yüksek plazma trigliseridleri, metabolik sendrom adı verilen durumla ilişkili öteki risk faktörlerinin araştırılması gereğine işaret eder.

### Pratik yönler: tedavi

Yüksek KB'de olduğu gibi, tedavinin birinci ilkesi, KVH riskini değerlendirerek, sigara, egzersiz, beslenme ve KB kontrolüne ilişkin uygun tavsiyelerde bulunma yoluyla toplam KVH riskinin bütün bileşenlerinin kontrolüdür.

Genel olarak, total plazma kolesterolü 5 mmol/L'nin (190 mg/dL), LDL kolesterolü de 3 mmol/L'nin (115 mg/dL) altında olmalıdır. En yüksek riskli kişilerde, özellikle klinik olarak yerleşik aterosklerotik KVH bulunanlar ve diyabetik hastalarda, tedavi hedefleri daha da aşağıda olmalıdır: total kolesterol <4.5 mmol/L (yaklaşık 175 mg/dL) ve mümkünse <4 mmol/L (yaklaşık 155 mg/dL) ve LDL kolesterolü <2.5 mmol/L (yaklaşık 100 mg/dL), mümkünse <2.0 mmol/L (yaklaşık 80 mg/dL). Bu hedeflere erişilmesi mümkün olmazsa, öteki risk faktörlerini kontrol altına alma çabaları artırılarak, toplam risk yine de düşürülebilir.

## Kardiyovasküler hastalık bulunan her hastaya statin verilmeli midir?

Bütün lipid düzeylerinde görece risk azalmasının sabit olduğu izlenimi edinilmekle birlikte, lipid düzeyleri düşük olanlarda mutlak riskte azalma daha küçüktür ve total mortalitede azalma olduğuna ilişkin olarak çok az kanıt bulunmaktadır. Bazı ekonomilerde bu hastaların tümünde statin kullanımı pek gerçekçi olmayabilir.

HDL kolesterolü ve trigliseridler için özgül tedavi hedefleri tanımlanmamış olmakla birlikte, erkeklerde <1 mmol/L (yaklaşık 40 mg/dL) ve kadınlarda <1.2 mmol/L (yaklaşık 45 mg/dL) HDL konsantrasyonları ve açık trigliseridlerinin >1.7 mmol/L (yaklaşık 150 mg/dL) olması, artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir. HDL kolesterolü ve trigliserid düzeyleri, ilaç tedavisi seçimine yol göstermede de kullanılmamalıdır.

KVH gelişmesi açısından birden çok sayıda faktör nedeniyle riski yüksek olan semptomsuz kişilerden, tedavisiz olarak total ve LDL kolesterolü değerleri sırasıyla 5 ve 3 mmol/L'ye yakın olanların, lipid düşürücü ilaçlarla total kolesterolünü <4.5 mmol/L'ye (175 mg/dL) ve mümkünse daha da aşağıya düşürmekten, LDL kolesterolünü <2.5 mmol/L'ye (100 mg/dL) ve mümkünse daha da aşağıya düşürmekten yarar gördüğü izlenimi edinilmektedir.



Tablo 7'de klinik uygulamada plazma lipidlerinin tedavisi özetlenmektedir. Birinci adım, toplam kardiyovasküler riski değerlendirmek ve düzeltilebilecek olan risk bileşenlerini belirlemektir. On yıllık kardiyovasküler ölüm riski  $<5\%$  ve kişisel risk faktörü kombinasyonunun 60 yaşına projeksiyonunda  $5\%$ 'i geçmeyecekse, kardiyovasküler riski düşük tutabilmek için beslenme, düzenli fiziksel etkinlik ve sigaranın bırakılmasına ilişkin profesyonel önerilerde bulunulmalıdır. Riskin değerlendirilmesi 5 yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Ailesel hiperkolesterolemideki  $>8$  mmol/L (yaklaşık 320 mg/dL) total kolesterol ve  $>6$  mmol/L (yaklaşık 240 mg/dL) LDL kolesterolü, özellikle de çocukluk çağından itibaren bulunduğundan, tanım olarak hastayı KVH açısından yüksek riske soktuğundan, toplam risk değerlendirmesinin ailesel hiperkolesterolemi bulunan hastalar için geçerli olmadığı unutulmamalıdır. Bu yüksek risk, genç semptomsuz kişilerde bile lipid düşürücü ilaç tedavisi kullanılmasını haklı kılmaktadır.

On yıllık kardiyovasküler ölüm riski  $\geq 5\%$  veya kişisel risk faktörü kombinasyonunun 60 yaşına projeksiyonunda  $\geq 5\%$ 'e çıkıyorsa, plazma lipoproteinlerinin (total kolesterol, LDL kolesterolü, HDL kolesterolü ve trigliseridler) kapsamlı bir analizi yapılmalı, başta beslenme ve fiziksel etkinlik gelmek üzere, yaşam biçimine ilişkin yoğun tavsiyelerde bulunulmalıdır. Total ve LDL kolesterolü değerleri sırasıyla 5 mmol/L (yaklaşık 190 mg/dL) ve 3 mmol/L'nin (yaklaşık 115 mg/dL) altına düşer ve toplam KVH risk tahmini  $<5\%$  olursa, kardiyovasküler riskin ilaçsız olarak düşük düzeyde kaldığını garantilemek için bu kişiler yıllık aralıklarla izlenmelidir. Tersine, toplam KVH risk  $\geq 5\%$  olarak kalırsa, total ve LDL kolesterolü düzeylerini daha da düşürmek için lipid düşürücü ilaç tedavisi uygulanması düşünülmelidir. Böyle ısrarla yüksek riskte kalan kişilerde hedefler, total kolesterolü  $<4.5$

mmol/L'ye (yaklaşık 175 mg/dL), mümkünse  $<4$  mmol/L'ye (yaklaşık 155 mg/dL) ve LDL kolesterolünü de  $<2.5$  mmol/L'ye (yaklaşık 100 mg/dL), mümkünse  $<2$  mmol/L'ye (yaklaşık 80 mg/dL) düşürmektir. Daha önce belirtilmiş olduğu gibi, bu daha düşük değerler, tedavisiz değerleri daha yüksek olan hastalar için tedavi hedefleri değildir. Kolesterol düşürücü tedavinin yararlarının, başlangıçtaki risk düzeylerine bağlı olduğu vurgulanmalıdır: risk ne kadar yüksekse, yarar da o ölçüde fazladır.

Diyabetik hastalardaki yaşam boyu devam eden KVH riski, özellikle başka risk faktörleri de varsa ya da mikroalbuminüri bulunuyorsa, diyabet olmayan, ancak KVH bulunan hastalardaki kadar yüksek olabileğinden, riski orta derecede olan tip 2 diyabetlilerde bile, lipid düşürücü ilaçlarla daha erken ve yoğun korunma gerekir.<sup>145,146</sup>

Plazma kolesterolünün toplam inme sıklığıyla ilişkili olmadığını ve kolesterolü düşürmenin inme riskini azaltmadığını belirten daha önceki gözleme dayalı çalışmalara karşın, büyük boyutlu statin çalışmalarının çoğu, koroner arter hastalığı bulunan ya da gelişme riski yüksek olan hastalarda, iskemik inme sıklığındaki bir düşmeye bağlı olarak, inme oranlarında önemli boyutta azalma olduğunu bildirmektedir.<sup>147,149,150</sup> Bu nedenle, hem serebrovasküler hem de periferik arter hastalığı bulunan hastalarda plazma lipidlerinin tedavisine, koroner arter hastalığı bulunan hastalardakine eşit derecede dikkat edilmesi gerekir.

Akut koroner sendrom gelişen bütün hastalarda, hasta henüz hastanede yatarken statin tedavisine başlanmalıdır.<sup>151-153</sup> Bu tür erken ilaç tedavisi de, hastaneden taburcu edildikten sonra, başta diyet girişimi gelmek üzere, etkili yaşam tarzı değişiklikleriyle birleştirilmelidir.

Statinlerin yararlarının her iki cinsiyet ve çoğu yaş için söz konusu olduğu izlenimi edinilmekle birlikte,<sup>145</sup> sağlıklı semptomsuz kadınlardaki yararlar kanıtlanmamıştır.

Tablo 7 Toplam KVH riskinin tedavisi-lipidler



Günümüzde kullanılan düşürücü ilaçlar arasında, hidrokisi-3-metil-glutaril-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler), fibratlar, safra asidi sekestranları (anyon değişim reçineleri), niasin (nikotinik asit) ve seçici kolesterol emilim inhibitörleri (örneğin ezetimib) yer almaktadır. Statinlerin yalnızca hiperlipidemiye düşürmekle kalmayıp, koroner arter bypass ameliyatı ve çeşitli koroner anjiyoplasti türlerine gereksinimle birlikte, kardiyovasküler olaylar ile mortaliteyi de azalttığı gösterilmiştir. En yüksek dozlarda statinlerin, koroner aterosklerozunun ilerlemesini durdurduğu ya da gerilemesini sağladığı izlenimi edinilmiştir.<sup>105,154</sup> Bu nedenle, ilk seçenek olarak bu gruptan ilaçlar kullanılmalıdır. Söz konusu ilaçların kullanılmaları kolaydır ve büyük boyutlu çalışmalarda güvenli oldukları gösterilmiştir.<sup>144</sup> Karaciğer işlev bozukluğu arada sırada ortaya çıkar ve geriye dönüşüdür. Rabdomiyoliz nadirdir, şiddetli kas ağrıları tedavinin hemen kesilmesini gerektirir. Statinler uzun vadeli olarak reçetelendiği ve bu tedavi sırasında birçok hasta başka nedenlerle farmakolojik tedavi göreceğinden, öteki ilaçlarla (siklosporin, makrolidler, azol antifungaller, kalsiyum antagonistleri, proteaz inhibitörleri, sildenafil, varfarin, digoksin, nikotinik asit, fibratlar vb.) olası etkileşimlere hassasiyet gösterilmesi gerekmektedir.

Seçici kolesterol emilim inhibitörleri, statinlerle tedavi hedeflerine erişilemeyen hastalarda statinlerle birlikte kullanılabilir. Safra asidi sekestranları da total ve LDL kolesterolünü azaltmakla birlikte, trigliseridleri yükseltme eğilimi gösterir. Fibratlar ve nikotinik asit birincil olarak trigliseridlerin düşürülmesi ve HDL kolesterolünün yükseltilmesinde kullanılırken, balıkyağları (omega-3 yağ asitleri) trigliseridlerin düşürülmesi için kullanılmaktadır.

Bazı hastalarda, tedavi hedeflerine erişebilmek için değişik lipid düşürücü ilaçlarla kombinasyon tedavisine gerek vardır. Statinlerin fibratlarla kombinasyonu, miyopati olasılığında orta derecede yükselme ve arada sırada rabdomiyolizle ilişkilidir. Bu nedenle, hastalar dikkatle seçilmeli ve uyarıcı semptomlar konusunda titizlikle uyarılmalıdır. Ancak bu olumsuz etkiler çok nadir görülmektedir ve gerçekten gereksinimi olan hastaların kombinasyon tedavisinden yararlanmasını engelleme nedeni olmamalıdır.

Bazı hastalarda, maksimal lipid düşürücü tedavi sırasında bile hedeflere erişilememekle birlikte, yine de kolesterolün düşürülebildiği oranda yarar sağlanmaktadır. Diğer risk faktörleriyle daha yoğun şekilde ilgilenilmesi, toplam riskin azaltılması için ek bir yol olabilir.

## Diyabet

### Bilimsel çerçeve

Diyabet, diyabetin öncül evreleri ve KVH konularındaki son derece geniş kapsamlı literatür, ESC ve Avrupa Diyabet İncelemeleri Birliği Birleşik Görev Grubu tarafından hazırlanan diyabet, prediyabet ve kardiyovasküler hastalık üzerine yeni kılavuzda etraflıca gözden geçirilmiştir. Mevcut kılavuzun tam metnine ek olarak, okuyucuların o kılavuzu da okumaları tavsiye edilmektedir.<sup>5</sup>

### Pratik yönler: tedavi

Glukoz toleransı bozulmuş olan hastalarda yaşam biçimine ilişkin girişimlerle diyabete ilerlemenin önlenilebileceği veya geciktirebileceği gösterilmiştir. Geçici girişimlerin bile, girişim döneminden yıllarca sonra devam eden uzun süreli bir etkisi olduğu izlenimi edinilmiştir.

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda, rastgele yönetimli çalışmalarda hep, iyi bir metabolik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları önleyebildiği gösterilmiştir. Makrovasküler hastalık içinse durum daha az belirgindir. Tip 1 diyabetlilerde optimal metabolik kontrolün, KVH gelişme riski üzerindeki uzun süreli etkisi gösterilmiştir ama, bu etki mikrovasküler komplikasyonlar üzerindeki etki üzerinden ortaya çıkıyor olabilir. Tip 2 diyabette, epidemiyolojik çalışmalar ve girişim çalışmalarının elde edilen kanıtlar birlikte, glukoz kontrolünün KVH riski üzerinde kuvvetle etkide bulunduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, her iki diyabet tipinde de iyi glukoz kontrolünü hedeflemek için neden bulunmamaktadır. Tip 1 diyabette glukoz kontrolü uygun insülin tedavisi ve bununla birlikte profesyonel diyet tedavisi gerektirir. Tip 2 diyabette profesyonel diyet tavsiyeleri, kilo fazlalığının düzeltilmesi ve fiziksel etkinliğin artırılması ilk tedavi olarak uygulandıktan sonra, iyi bir glukoz kontrolü hedeflenerek farmakolojik tedavi (oral antidiyabetik ilaçlar ve gerektiğinde insülin) kullanılmalıdır. Tip 2 diyabet için tavsiye edilen tedavi hedefleri *Tablo 8'* de belirtilmiştir. HbA<sub>1c</sub> ve glukoz hedefleri olarak, insülin kullananlar veya insülin salgılatan ilaç (sülfonilüreler, nateglinid ve repaglinid) alanlarda, hastanın kendi kan glukozunu izlemesiyle, hipoglisemik ataklardan kaçınılmasına özellikle önem verilmelidir. Kan basıncı ve lipidler için hedefler genellikle diyabetik olmayan kişilerdekenden daha katıdır.

## Metabolik sendrom

### Bilimsel çerçeve

Metabolik sendrom, obezite ya da insülin direnci bulunan kişilerde kardiyovasküler risk faktörlerinin kümelenmesi anlamına gelir. Risk faktörlerinin kümelenmesine göre KVH gelişmesi açısından daha yüksek risk altındaki kişileri belirlemekle birlikte, söz konusu risk faktörlerinin etkilerinden daha fazla KVH riski göstermemektedir.

### Pratik yönler: tedavi

Metabolik sendrom tanısı, tip 2 diyabet ve KVH gelişme ris-

**Tablo 8** Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi hedefleri

	Birim	Hedef
HbA <sub>1c</sub> (DCCT'ye göre)	HbA <sub>1c</sub> (%)	≤6.5 mümkünse
Plazma glukozu	Açlık/yemek öncesi mmol/L (mg/dL)	<6.0 (110) mümkünse
	Yemek sonrası mmol/L (mg/dL)	<7.5 (135) mümkünse
Kan basıncı	mmHg	≤130/80
Total kolesterol	mmol/L (mg/dL)	<4.5 (175)
	mmol/L (mg/dL)	<4.0 (155)
LDL kolesterolü	mmol/L (mg/dL)	<2.5 (100)
	mmol/L (mg/dL)	<2.0 (80) mümkünse

kinde artma göstergesi olarak, diyabetik olmayan hastalarda çok önem taşımaktadır. Ancak metabolik sendroma ilgi, KVH gelişme riski yüksek olan kişileri belirlemede risk puanlama gereçlerinin kullanım yerlerini değiştirmemelidir. Uluslararası ve ulusal uzman gruplarınca formüle edilen metabolik sendromun değişik tanımları arasından, klinik kullanım için orijinal NCEP-ATP III tanımı ve Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve NHLBI tarafından tavsiye edilen, buna ilişkin değişiklikler (Tablo 9'a bakınız)<sup>156,157</sup> ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Görüş Birliği tarafından oluşturulan tanım (Tablo 10'a bakınız)<sup>158</sup> benimsenmiş olmakla birlikte, bu tanımlarla elde edilen prevalanslar birbirine benzemekten çok uzaktır ve metabolik sendrom bulunduğu belirtilen kişiler arasında hatırı sayılır boyutta farklılıklar olacaktır. AHA/NHLBI tarafından NCEP-ATP III tanımı revizyonuna göre metabolik sendrom prevalansı, orijinal NCEP-ATP III tanımı ve IDF tanımına göre olandan açıkça daha yüksektir. Buna esas olarak, iki yeni tanımda bozulmuş açlık glisemisi tanımlarındaki kesme değerinin düşürülmüş olması neden olmakla birlikte, IDF tanımında kesin eşik değerlere göre belirlenen abdominal obezitenin vurgulanması da katkıda bulunmaktadır. Orijinal NCEP-ATP III tanımı, KVH riskini tahminde daha güçlüdür; pozitif tahmin (prediktif) değeri, gözden geçirilmiş NCEP-ATP III tanımı ve IDF tanımından daha yüksektir.

Yaşam biçiminin metabolik sendromun bütün bileşenleri üzerinde güçlü bir etkisi vardır ve bu nedenle, metabolik sendrom tedavisinin asıl ağırlık noktası, başta vücut ağırlığını azaltmak ve fiziksel etkinliği artırmaya yönelik, profesyonel gözetim altında yaşam biçimi değişiklikleri olmalıdır. Ancak yüksek KB, dislipidemi ve (diyabetik sınırlardaki) hiperglisemi için, mevcut kılavuzda tavsiye edildiği gibi fazladan ilaç tedavisi gerekebilir.

## Psikososyal faktörler

### Bilimsel çerçeve

Standart risk faktörlerinin etkilerine ilişkin istatistiksel kontrolden sonra bile, psikososyal faktörlerin KKH riskine bağımsız bir şekilde katkıda bulunduğuna ilişkin bilimsel kanıtlar giderek artmaktadır.<sup>159</sup> İlk olay riskini artırma ve KKH prognozunu ağırlaştırmanın yanı sıra, bu faktörler, tedaviye uyuma, yaşam biçimini olumlu yönde değiştirmeye, hastalar ve toplum genelinde sağlık ve iyiliği güçlendirmeye engel olacak şekilde etkilerde bulunabilmektedir.

Aşağıda belirtilen psikososyal risk faktörlerinin hem KKH gelişme riskini hem de KKH bulunan hastalarda klinik seyirde ağırlaşmaya yol açıp prognozu etkileyebileceği gösterilmiştir:

- Düşük sosyoekonomik durum
- Sosyal izolasyon ve sosyal destek eksikliği
- İşte ve aile yaşamında stres
- Aralarında depresyon ve saldırganlığın da bulunduğu negatif duygular.

Günümüzde psikososyal risk faktörlerinin ayrı ayrı ortaya çıkmadığı, aynı kişiler ve gruplarda, örneğin düşük SES grubunda kümelenme eğilimi gösterdiği anlaşılmıştır. Depresyon gibi psikososyal risk faktörleri bulunan kişiler sigara içme ve sağlıksız beslenme gibi riskli davranışların yanı sıra otonom, endokrin ve enflamatuvar değişiklikler gibi KVH gelişmesinde rol oynayan fizyolojik özellikler bulunma olasılığı da yüksektir.

**Tablo 9** Orijinal ve gözden geçirilmiş NCEP-ATP III metabolik sendrom tanımları

Aşağıdaki beş bileşenin en az üçü
Abdominal obezite: bel çevresi erkekte >102 cm, kadında >88 cm
Yüksek trigliserid: $\geq 1.7$ mol/L ( $\geq 150$ mg/dL)
Düşük HDL kolesterolü: erkekte <1.03 mmol/L (<40 mg/dL), kadında <1.29 mmol/L (<50 mg/dL)
Yüksek kan basıncı: sistolik KB $\geq 130$ mmHg ve/veya diyastolik KB $\geq 85$ mmHg veya daha önce tanı konulmuş hipertansiyonun tedavisi
Bozulmuş açlık glisemisi: açlık plazma glukozu $\geq 6.1$ mmol/L (110 mg/dL) [ $\geq 5.6$ mmol/L ( $\geq 100$ mg/dL)] <sup>a</sup> veya daha önce tanı konulmuş olan tip 2 diyabet

<sup>a</sup>AHA/NHLBI tarafından tavsiye edilen gözden geçirilmiş versiyon, bozulmuş açlık glisemisi için daha düşük olan sınır değerini kullanmaktadır.

**Tablo 10** IDF metabolik sendrom tanımı

Etnik kökene özgü bel çevresine göre tanımlanan abdominal obezite: Europid erkeklerde $\geq 94$ cm, Europid kadınlarda $\geq 80$ cm ve aşağıdaki dört bileşenden herhangi ikisi:
Yüksek trigliserid: $\geq 1.7$ mmol/L ( $\geq 150$ mg/dL) veya bu lipid anormalliği için özgül tedavi
Düşük HDL kolesterolü: erkekte <1.03 mmol/L (<40 mg/dL), kadında <1.29 mmol/L (<50 mg/dL) veya bu lipid anormalliği için özgül tedavi
Yüksek kan basıncı: sistolik KB $\geq 130$ mmHg ve/veya diyastolik KB $\geq 85$ mmHg veya daha önce tanı konulmuş hipertansiyonun tedavisi
Bozulmuş açlık glisemisi: açlık plazma glukozu $\geq 5.6$ mmol/L (100 mg/dL) veya daha önce tanı konulmuş olan tip 2 diyabet

lığı da yüksektir.

Psikososyal risk faktörlerine karşı etkide bulunan terapötik ve koruyucu girişim yöntemlerinin, sağlıklı davranışlar ile yaşam biçimini desteklediğine ilişkin kanıtlar da biriktirmektedir.<sup>44,45,160</sup> Birkaç psikososyal girişimin, sıkıntı ve fizyolojik risk faktörleri üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>44,46</sup> Bazı çalışmalarda, başta beyaz ırktan erkekler ve girişimin proksimal hedeflerine erişebilenler gelmek üzere, KVH sonlanımlarında da iyiye gitme olduğu ortaya çıkarılmıştır. KKH bulunan kadınlarda, özgül davranışsal grup tedavilerinin, sıkıntı ve yorgunluğu azaltmada yararlı olabileceği gösterilmiştir. KKH ve birlikte ağır depresyon bulunan hastalarda depresyonun tedavisi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için seçici serotonin re-uptake inhibitörleri verilebilir. Rastgele yöntemin kullanılmadığı çalışmaların sonuçları, bu maddelerin depresyon bulunan hastalarda prognozu da olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürülen sonuçlar vermiştir.

### Pratik yönlere: klinik uygulamada psikososyal risk faktörlerinin tedavisi

- Bütün hastalarda, klinik görüşmeler ve standartlaştırılmış anketlerle psikososyal faktörler, örneğin depresyon ve saldırganlık, düşük SES, sosyal izolasyon ve kronik yaşam stresi açısından değerlendirme yapın. Albus ve arkadaşlarının çalışmasında bir dizi seçilmiş tarama gereci verilmiştir.<sup>161</sup>

- Aşağıda, psikososyal risk faktörlerinin değerlendirilmesinde kullanılacak temel sorular yer almaktadır. Hastayla yapıcı bir ilişki kurulabilmesi için, biraz yalın bir şekilde ifade edilen bu soruların hassasiyetle dile getirilmesi gerekecektir.
  - **Düşük SES.** Zorunlu eğitimden sonra okula gittiniz mi? Kol işçisi misiniz?
  - **Sosyal izolasyon.** Tek başınıza mı yaşıyorsunuz? Hiç yakın dostunuz var mı? Hastalık halinde size yardım edecek yakınlarınız var mı?
  - **İş ve ailesel stres.** İsteki zorlu şartları karşılamaya yetecek derecede kontrol sağlayabiliyor musunuz? Elde ettiğiniz ödül, çabalarınızı karşılamaya yetiyor mu? Eşinizle aranızda ciddi problemler var mı?
  - **Depresyon.** Kendinizi çökkün, depresyonda, umutsuz gibi hissediyor musunuz? Yaşama ilginizi ve yaşamdan aldığınız hazları yitirdiniz mi?
  - **Saldırganlık.** Sık sık küçük şeylere karşı öfke hissediyor musunuz? Birisi sizi kızdırırsa, eşinize bunu mutlaka anlatır mısınız? Başka insanların alışkanlıkları sizde sık sık kızgınlığa yol açar mı?
- Hastayla yaşam kalitesi ve tıbbi sonlanım üzerine görüşün
- Yukarıda tarif edildiği gibi, ileri iletişim ve davranışsal danışmanlık ilkelerini kullanın.
- SES düşük olan hastalarda özel koruyucu çabalara gerek vardır.
- Yüksek risk altındaki hastalar veya KVH ile birlikte psikososyal risk faktörleri bulunanlarda, psikososyal risk faktörleri için, stres ve hastalıkla başa çıkmaya yönelik bireysel veya grup danışmanlığı, birden çok yöntemi içeren davranışsal girişim tavsiye edin.
- Klinik açıdan önemli boyutta duygusal sıkıntısı olan vakaları bir uzmana sevk edin. Klinik depresyon bulunan hastalar, psikoterapi veya antidepresan ilaçlarla, tercihan selektif serotonin geri alım inhibitörleriyle, yerleşik kılavuzlara uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tedaviyi kabul etmeyenler yakından izlenmeli, depresyon 4-6 haftadan daha uzun süre sebat ederse yeniden tedavi yapılması teklif edilmelidir.

## Enflamasyon göstergeleri ve hemostatik faktörler

### Bilimsel çerçeve

Risk faktörleri, aşağıda belirtilen şekilde, birkaç hiyerarşik kategoride sınıflandırılabilir: klasik, yerleşik, yeni ortaya çıkan ve var olduğu ileri sürülenler; ayrıca risk göstergeleri. Bu şekilde kılavuzda tartışılan heterojen faktörler grubu tarafından elde edilen sınıflandırmanın en yüksek düzeyi, "ortaya çıkmakta olan" grubudur; ancak klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda aktif olarak araştırılmakta olan birçok başka faktör de vardır. Bu faktörler, trombositler, pıhtılaşma, fibrinolitik, endotel işlevleri ve enflamatuvar yanıtı düzenleyenler gibi, birçok farklı biyolojik sistemle ilişkilidir. Bunlar henüz tam olarak anlaşılmayan ama ilgi çeken ve başarılı araştırmalara konu olan yolların birbirleriyle etkileşmektedir. Uzun vadede KVH riskini tahmin için kullanılabilirliklerinin yanı sıra, enflamatuvar göstergelerle obezite ve diyabet arasında yakın ilişkiler olduğu ortaya çıkmıştır ve bu, konu üzerine bilimsel araştırmaların gerekliliğini güçlendirmektedir.

Patolojik<sup>162,163</sup> ve epidemiyolojik çalışmalardan<sup>164-167</sup> gelen kuvvetli kanıtlar, aktive enflamasyon ve hemostazın kandaki göstergelerinin, ölümcül olmayan ve ölümcül MI ile yakından

ilişkili olduğunu göstermektedir. Ulusal birinci basamak veritabanına dayanan büyük boyutlu bir vaka serisi, kısa süre içinde geçirilen solunum veya üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ilk MI veya inmenin daha sık ortaya çıktığını, riskin en fazla tanıdan sonraki üç günde yüksek olduğunu (görece riskler sırasıyla 5.0 ve 3.2) ve sonraki haftalarda giderek düştüğünü göstermiştir.<sup>168</sup> Avrupa'dan, WHO MONICA çalışmasının bir bölümü olan yeni bir raporda, katılan merkezler ve ülkeler arasında belli hemostatik faktörlerin toplumsal düzeyleri arasında fark bulunduğu ve merkezlerdeki KKH insidansı ile aralarında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

İleriye dönük epidemiyolojik çalışmalar da enflamatuvar göstergeler ile tip 2 diabetes mellitus gelişmesi arasında ve pro-enflamatuvar bir sitokin olan interlekin-6 (IL-6) ile KKY arasında bağlantı kurmuştur. Bazı çalışmalar, mevcut bütün yerleşik risk faktörlerini içeren risk modellerine bu daha yeni risk faktörlerinin eklenmesiyle KKH için ve hem KKH hem de inme için risk tahmininin iyileştirilebileceğini göstermiştir. ABD'den yeni bir rapor, CRP'nin güncel kılavuzlarda bir "seçenek" olarak kullanılmasını<sup>169</sup> ileri sürmekle birlikte, bu öneri hem ABD hem de Avrupa'da sorgulanmıştır.<sup>170,171</sup>

CRP ve yeni ortaya çıkan diğer risk faktörlerinin kardiyovasküler risk tahmini için rutin uygulamaya sokulması için henüz erken olabilir ve bu nedenle, böyle faktörlerin katı bir şekilde değerlendirilebilmesi için ölçütler ileri sürülmüştür. Bu ölçütler arasında şunlar yer almaktadır: ilişkili bütün klinik kardiyovasküler olaylara uygulanabilme; kısa, orta ve uzun süreli izlemede tahmin sağlama özelliğine sahip olma; standartlaştırılmış ölçümler; değişkenliğin incelenmesi; yerleşik risk faktörleriyle bağlantı derecesi ve genel tahmindeki iyiyeye gitme. Gözleme dayalı epidemiyolojik çalışmalarla, örneğin CRP<sup>172</sup> ve fibrinojen<sup>173</sup> için bir dizi meta-analiz yapılmıştır. Bu tür meta-analizler, gelecekteki klinik uygulama için ortaya yeni çıkan risk faktörlerinin olası kullanımına yönelik kanıtlar sağlayacaktır; öte yandan fiziksel etkinlik, beslenmeye ilişkin faktörler, alkol ve kilo kaybı gibi koruyucu faktörler ile tedavi edilebilir potansiyeline sahip periodontitis gibi enfeksiyonları içeren, enflamatuvar göstergelerin belirleyicilerine ilişkin güncel araştırmalar, bu göstergeler grubunun gelecekte ayrıntılı bir şekilde araştırılmasını teşvik eder yöndedir.

Bu meta-analizle ilgili başka bir önemli nokta da, CRP'nin (ve ayrıca fibrinojen ve olasılıkla öteki biyolojik göstergelerin) genellikle ölçülmeyen başka değişkenler tarafından ciddi bir şekilde etkilenebilmesi ve ters yönde nedenselliğe açık olabilmesidir (yani klinik öncesi evrede hastalık CRP'de yükselmelere neden olmaktadır). Dolayısıyla, yukarıda değinilenler gibi büyük boyutlu meta-analizler, nedensel bir bağlantı varlığını gösteren kanıtların güçlü olduğu düşüncesini desteklemek gibi bir tuzağa düşmektedir. Genotipleri doğrudan inceleyen alternatif bir yaklaşım, birkaç grup tarafından benimsenmiş ve daha yüksek dolaşan CRP düzeylerine neden olan CRP genotipleri ile KVH veya risk faktörleri arasında bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Ancak yedi hemostatik genden oluşan büyük boyutlu bir meta-analiz, trombin geni ve faktör V geni varyantlarının, koroner arter hastalığı riskiyle orta derecede ilişkili olabileceğini ortaya çıkarmıştır.<sup>174</sup>

### Genetik faktörler

Genetik bilgiler, soygeçmiş, fenotipler ve genotipler olarak üç kategoriye ayrılmıştır.

**Soygeçmiş: bilimsel çerçeve**

Bazı çalışmalar, KKH için bir koroner risk faktörü olarak soygeçmişin önemini göstermiş ve ailede erken KKH öyküsü (birinci derece akrabalar, erkekte <55 yaşında ve kadında <65 yaşında) ile ilişkili riskin 1.5 ile 1.7 arasında ve klasik KKH risk faktörlerinden bağımsız olduğunu ortaya koymuştur.<sup>175,176</sup>

KKH riski pozitif bir anamnezle artmaktadır.

- birinci derecede bir akrabada (anababa, oğul, kız, erkek veya kız kardeş), ikinci derece akrabada (torun, hala ve amca) ya da üçüncü derecede bir akrabada (kuzen)
- KKH olan aile bireylerinin sayısı arttıkça ve
- Aile üyelerinde KKH gelişen yaş ne kadar küçükse.

**Soygeçmiş: pratik yönler**

Dolayısıyla, erkeklerde 55 yaşından, kadınlarda ise 65 yaşından önce koroner hastalığı gelişen herhangi bir hastanın birinci derecede akrabaları için aile ağacı çıkarılması ve ailede erken KKH anamnezi ile risk faktörlerinin değerlendirilmesi uygundur. Koroner arter hastalığının çok yaygın olduğu yerlerde aile bireylerine yaşam tarzına ilişkin tavsiyeler ve uygun durumlarda risk faktörlerinin tedavisi teklif edilmelidir.

**Fenotipler: bilimsel çerçeve**

KKH fizyopatolojisinde rol oynayan "fenotiplerin" (dislipidemi, hipertansiyon, endotel işlev bozukluğu, diyabet, kardiyak ve vasküler hipertrofi ve ateroskleroz) genetik belirleyicilerinin incelenmesi büyük bir olasılıkla klinik açıdan önemli sonuçlar sağlayacaktır ve her birisinin kendi genetik ve çevresel belirleyicileri vardır.

Bu fenotiplerin (ölçülebilir özellik) birçoğu için, genellikle "kalıtsallık" ile ölçülen görece güçlü genetik belirleyiciler bulunduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır. Örneğin, apoproteinler ve lipid özellikleri için, kalıtsallık %40-60 arasında değişmekte,<sup>177</sup> plazma Lp(a) düzeyi için kalıtsallık >%90'dır.<sup>178</sup> Meta-analizler Lp(a) düzeylerinin KKH riskinde 1.6 kat artmayla ilişkili olduğunu gösterdiğine göre,<sup>179</sup> sigaraya yakın boyutta bir etkiye sahip olan Lp(a) geninin KKH için majör bir genetik faktör olması gerektiği izlenimi edinilmektedir.

Veriler, hücrelerarası adezyon molekülü (ICAM), IL-6, fosfolipaz A2 (PLA2) vb. gibi yeni ortaya çıkan risk faktörlerinin kalıtsallığının orta-yüksek düzeyde olduğunu düşündürmektedir.<sup>180,181</sup>

**Genotipler: bilimsel çerçeve**

KKH risk özelliklerinin düzeyleri, hem çevresel hem genetik faktörlerden etkilenmektedir. Genetik bilgilerin riskin doğru değerlendirilmesinde nasıl kullanılacağını anlayabilmek için, gen-çevre etkileşimi kavramı gereklidir<sup>182</sup> ve bu konu gelecekte önemli bir araştırma alanı olacaktır. Genetik polimorfizmler, >%1 sıklıkla ortaya çıkan sekans varyantları olarak tanımlanmaktadır. Bunlar arasında hem tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) hem de kısa bir süre önce çok sık ortaya çıktıkları bildirilen giriş/eksilme ve kopya sayısı varyantları yer almaktadır.<sup>183</sup>

KKH özellikleri ve KKH riskinin kendisi ile ilişkili olarak, çok sayıda "aday" gen araştırılmıştır.

Lipid metabolizmasında [örneğin apolipoprotein E (APOE), apolipoprotein B (APOB), lipoprotein lipaz (LPL), kolesterol ester transfer proteini (CETP)], pıhtılaşmada [plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI1), glikoprotein IIb/IIIa

(GIIb/IIIa), faktör V (FV)] ve endotel işlevinin değişik yönlerinde [endotelial nitrik oksit sintaz (eNOS), metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve ACE]<sup>184</sup> rol oynayan genlerin birkaç varyantının, risk üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmakla birlikte mütevazı boyutta etkide bulunduğu izlenimi edinilmiştir.

**Risklin belirlenmesi için DNA'ya dayalı testler**

Günümüzde mevcut, klasik risk faktörlerine dayanan risk tahmini algoritmalarının<sup>185,186</sup> tahmin oranı çok düşüktür; örneğin İngiltere'de sağlıklı erkeklerin 10 yıl izlenmesinde %11'dir ve risk genotiplerinin eklenmesi bunu daha iyileştirebilecektir.<sup>187</sup>

Model oluşturma,<sup>188</sup> yatkınlık oluşturan genotipler sık görüldüğünde (>%25), bireysel risk oranları görece küçük de olsa (yani riski yalnızca %20-50 kadar yükseltse), toplum genelinde hastalık yükünün %50'sinin açıklanmasında yaklaşık 20 genin gerektiğini düşündürmüştür.

**Pratik yönler****Risklin belirlenmesi için DNA'ya dayalı testler**

Şu anda, DNA'ya dayalı testler, tanı alanına ya da hastaların tedavisine önemli katkı sağlamamaktadır. Uzun vadede, genetik belirleyiciler bağlamında hastalık etiolojisinin anlaşılması, yüksek riskli kişilerin belirlenmesinde ve kişinin genetik yapısına göre tedavisinin uyarlanması yararlı olabilir.

**Farmakogenetik**

Günümüzde, bir kişinin genetik yapısına dayanarak mevcut ilaçlardan en etkili seçimin yapılmasını ya da KVH alanında tehlikeli yan etkilerden kaçınılabilmesini sağlayacak veriler azdır.

Bu alan gerçek potansiyeline, ancak daha ileri çalışmalar yapılarak kavuşacaktır.

**Ağır ailesel dislipidemiler ve koroner kalp hastalığı**

Plazma lipidlerinin anormal olduğu ve KKH riskinin değiştiği, son derece ender görülen kalıtsal birçok hastalık bulunmaktadır. Burada bunlardan yalnızca en sık görülen üçü üzerinde duracağız.

**Ailesel hiperkolesterolemi (FH)**

**Bilimsel çerçeve:** FH'nın prevalansı 1/500 olarak hesaplanmaktadır.<sup>189</sup> Yüksek LDL düzeylerine bağlı hiperkolesterolemi, ksantomlar, erken KKH ve ailede bunlardan bir ya da birkaçının varlığına ilişkin anamnez bulunur. Angina, kalp krizleri ve ya ölüm tipik olarak erkeklerde 30 ile 50 yaşlar arasında, kadınlarda ise 50 ile 70 yaşlar arasında ortaya çıkar.<sup>190</sup> ve sigara içenler, hipertansifler veya başka risk faktörleri bulunanlar özellikle yüksek risk altındadır. Klinik FH tanısı için, duyarlılık ve özgülükleri değişik olan birkaç yöntem geliştirilmiş olmakla birlikte,<sup>191-193</sup> "altın standart" klinik ve biyokimyasal faktörlerin bir kombinasyonu ile en yüksek klinik kullanışlılığa sahip olan, saptanabilir, hastalığa neden olan DNA değişikliği varlığıdır.

FH otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır ve nedeni genellikle LDL reseptör genindeki (*LDLR*) bir mutasyondur. Bugüne dek dünya çapında >700 değişik mutasyon belirlenmiş olmakla birlikte (<http://www.ucl.ac.uk/fh> adresine bakınız) bir ülkedeki spektrum çok daha dardır.<sup>194,195</sup> *LDLR* geninde delesyonlar ve yeniden düzenlemeler için taramalar yapmak



üzere, multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA)<sup>196</sup> adı verilen bir teknik kullanılmaya başlanmıştır ve FH'lı hastaların %5'e varan bir bölümünde böyle bir delesyon bulunabileceği bilinmektedir.<sup>197</sup>

İngiltere, Kuzey Avrupa ve ABD'de FH'lı hastaların yaklaşık %3'ünde, LDL reseptörü ligandı olan apolipoprotein B 100 geninde (APOB) özgül bir mutasyon ortaya çıkmaktadır. Bu hastalığa ailesel defektif apolipoprotein B 100 (FDB) adı verilmiştir.<sup>198</sup> FDB, LDLR-FH'dan daha hafiftir ama hiperkolesterolemi çocukluk döneminde ortaya çıkar ve bazı hastalarda erken KKH gelişir.

Kısa bir süre önce, protein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) adı verilen üçüncü bir gende ortaya çıkan ve monogenik hiperkolesterolemiye yol açan defektler belirlenmiştir.<sup>199</sup> Bu mutasyonlar LDL reseptörlerinin parçalanmasında artışa, hücre yüzeyinde reseptör sayısının azalmasına ve monogenik hiperkolesterolemiye neden olabilir.

Günümüzde mevcut rutin klinik genetik tanı teknikleri<sup>192-194</sup> kullanılarak, klinik tanı konulan hastaların %80-90'a varan bölümünde LDLR, PCSK9 veya APOB geninde bir mutasyon gösterilmesi mümkün olmakla birlikte, bu ancak araştırma şartlarında gerçekleştirilebilmektedir. Böyle uzmanlaşmış hizmetler birkaç Avrupa ülkesinde bulunduğu halde,<sup>194,195,200-202</sup> ülkeler arasında mutasyon spektrumu değiştiğinden, FH için genetik test yapılmasında her ülke kendi programını uygulamalıdır.

Güncel veriler, FH için DNA testinin, hastalık bulunanları kesin şekilde belirleyebilmede kaskat taramalardaki kolesterol ölçümlerini tamamladığını kuvvetle düşündürmektedir.<sup>203,204</sup>

**Pratik yönler:** FH'lı hastalar, yüksek KKH riski altında olduklarından, genç yaşlardan itibaren statinlerle saldırgan bir tarzda tedavi edilmelidir. Yaşam tarzına ilişkin tavsiyelerde de bulunulmalı ve bunlar desteklenmelidir. Aynı durum bulunduğu akrabaları saptamak için kaskat şeklinde taramalar yapılmalıdır. Tanı ve tedavide en iyi sonuçların alınabilmesi için, büyük olasılıkla hem fenotipik hem de genotipik tanı kullanılması gerekir.

### Ailesel kombine hiperlipidemi (FCH)

**Bilimsel çerçeve:** Prevalansı belki de 1/100 olan bu hastalık, ağır hiperlipidemilerin en sık görülenidir.<sup>205</sup> FCH büyük bir olasılıkla FH'dan daha poligenik ve birden çok etmenle ilişkilidir. Finlandiyalı ailelerde FCH fenotipini belirleyen majör bir gen bulunmuş, lipid ve glukoz homeostazisinin ana kontrolçülerinden birisi olan yukarı yönde düzenleyici faktör 1 (USF1) olarak adlandırılmıştır ("upstream regulatory factor 1: USF1").<sup>206</sup>

FCH'lı hastalarda USF1 geninde hiç özgül mutasyon saptanmadığı halde, birkaç SNP'den oluşan ortak bir haplotip, FCH gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>207</sup>

**Pratik yönler:** Yüksek KKH riski nedeniyle FCH'lı hastalara lipid düşürücü tedavi yapılmalı ve yaşam tarzına ilişkin tavsiyelerde bulunulmalıdır. Günümüzde, etkilenmiş olan akrabaları saptamaya yönelik kaskat şeklinde taramalar yapılmasının klinik kullanımına ilişkin pek az deneyim bulunmakla birlikte, büyük bir olasılıkla bu yoldan yarar sağlanabilecektir.

### Ailesel yüksek yoğunluklu lipoprotein eksikliği sendromları

**Bilimsel çerçeve:** HDL kolesterolü ile ölümcül olmayan ve ölümcül KKH olayları için risk arasındaki ters yöndeki ve bağımsız ilişki, klinik ve epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir.

<35 mg/dL'lik (0.9 mmol/L) düşük bir HDL kolesterolü düzeyi, KVH risk hesaplanmasında çok parametrelili algoritmaların bir parçası haline gelmiştir.<sup>185,186</sup>

HDL kolesterolü düzeyleri belli bir nüfusta 5. persantilden daha düşük olan hastalarda monogenik HDL yetersizliği bulunduğu varsayılabilir.<sup>208</sup>

**Pratik yönler:** İkincil nedenler dışlanır ve HDL'nin neredeyse hiç bulunmadığı bu hastalara fizik muayene yapılır. Düşük HDL kolesterolü fenotipinin düzeyi naklini göstermek için aile çalışmalarına başlanmalıdır. Şu anda ailesel düşük HDL kolesterolü bulunan hastalarda HDL kolesterolü düzeyini yükseltmek için rutin şekilde kullanılan bir ilaç bulunmadığından, bu hastalar öteki risk faktörleri açısından tedavi edilmelidirler.

## Kardiyovasküler olaylar için yüksek risk altındaki semptomsuz kişileri saptamada yeni görüntüleme yöntemleri

### Bilimsel çerçeve

Bir KVH saptama programının majör hedeflerinden birisi, aterosklerotik hastalık ilerlemesini yavaşlatmak, geriye dönmesini sağlamak ve özellikle de klinik belirtiler için riski azaltmak üzere, görünürde sağlıklı olan ama semptomsuz aterosklerotik hastalık bulunan kişilerin saptanması olmalıdır. Teknolojik devrim, kardiyovasküler hastalarda kararların alınmasını etkilmiştir ve aynı olanağın, semptomsuz hastalarda hastalığın erken saptanmasında kullanılabileceği açıktır.

Koroner arter hastalığı için, bisikletle veya yürüyen bantla egzersiz EKG testi, stres ekokardiyografisi veya radyonüklid sintigrafi ile koroner aterosklerozunun sonuçları invazif olmayan yollardan, nesnel bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Bu teknikler klinik tanı inceleme programlarında rutin şekilde kullanılırken, toplum genelinde tarama gereği olarak pek yararlanılmamaktadır. Daha yakın zamanlarda, koroner lezyonlarını saptamak için yeni teknikler geliştirilmiştir.

MR görüntülemesi, koroner arter darlığının varlığını veya yokluğunu saptayabilecek bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Bu tekniğin koroner arter darlığını saptamadaki değeri hâlâ kuşkuludur. Tekniğin duyarlılık, özgüllük ve sağlamlığı, semptomsuz kişilerde koroner darlığı için taramalar yapabilmeye yetecek denli yüksek değildir.

Riski katmanlara ayırmada potansiyel olarak daha yararlı bir yaklaşım, MR kullanılarak arter duvarının *in vivo* görüntülemesinin yapılmasıdır. *In vitro* koşullarda MR, otopside çıkarılan karotis, aort ve koroner arter örneklerinde plak bileşenleri arasında ayırım yapabilmektedir. Şu an için, MR umut vaat eden bir araştırma aracı olmakla birlikte, kullanımı yalnızca az sayıda araştırma laboratuvarıyla sınırlıdır. Dolayısıyla, MR henüz koroner arter hastalığı açısından yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için kullanılmaya uygun değildir.

Koroner kalsifikasyonlar, koroner arterlerde aterosklerozu temsil eder. Normal olarak bunlar intima tabakasında aterosklerotik lezyonlar şeklinde ortaya çıkar ve sağlıklı koroner damar duvarlarında bulunmazlar. Öte yandan, aterosklerotik hastalık bulunan koroner arterlerde her zaman kalsifikasyon görülmez. Koroner kalsifikasyon yaygınlığı ile toplam koroner plak yükü arasında bir bağıntı bulunmaktadır. Koroner kalsifikasyonun, aterosklerotik plağın istikrarlı olması veya olmaması açısından bir gösterge olmadığına dikkat edilmelidir.

Klasik BT teknolojisindeki yeni gelişmeler, çok kesitli BT ay-

gıtlarıyla sonuçlanmıştır.<sup>215</sup> MS-BT kullanılarak, çoğu hastada koroner damarların açık bir tanımlanması yapılabilmektedir. Ancak bu tekniğin en büyük değerinin, bazı çalışmalarda %98'e kadar varan, negatif tahmin değeri olduğu izlenimi edinilmiştir. Tekniğin bu çok yüksek negatif tahmin değeri, MS-BT'nin yüksek riskli belli altgrupları taramak için kullanılmasının düşünülmesine yol açmaktadır. Bu teknolojiye hangi toplulukların en fazla yarar elde edeceğini belirleyebilmek için ileriye dönük çalışmalara gerek bulunmaktadır.

Günümüzde kalsiyum taraması yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte, eleştirisi süzgecinden geçmeyen bir tarama yöntemi şeklinde gelişigüzel kullanılmamalıdır. MS-BT incelemesinin yararlı olduğu bütün altgruplarda açık bir yarar elde edilmesine ilişkin ileriye dönük çalışmalara gerek bulunmaktadır.

Topluma dayalı çalışmalar, bir arteriyel bölgede ateroskleroz ağırlığı ile diğer arterlerde tutulma arasında bir bağıntı bulunduğunu göstermektedir. Bacaklarda karotis arterlerinde aterosklerotik lezyonlar, invazif olmayan incelemeler açısından koroner veya kafa içindeki arterlerden daha kolay erişilebilen yerlerdedir. Bu nedenle, görünürde sağlıklı olan kişilerde arteriyel hastalığın erken tanısı, periferik arteriyel alanlar ve karotis arterleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Kısa bir süre önce, karotis ultrasonografisiyle saptanan plak özelliklerinin, daha sonra ortaya çıkacak serebral iskemik olaylar açısından tahmin etmeni olduğu saptanmıştır. Ekolüsan stenotik plaklar bulunan hastalarda inme ve serebrovasküler olay riski, başka plak tipleri bulunan hastalara göre çok daha yüksektir.

Ayak bileği-brakiyal indeksin (ABI) <0.9 olması, aorta ile distal bacak arterleri arasında  $\geq$ 50 darlık bulunduğunu yansıtır. Duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek (ikisi de >%90) olması nedeniyle, >0.90 ABI'nin periferik damar hastalığının güvenilir bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Yaşı 55'ten büyük olan semptomsuz kişilerde <0.9 ABI, %12-27 oranında saptanmaktadır. İleri yaştakilerde (71-93 yaş grubu) bile, düşük bir ABI, KKH açısından daha yüksek riskli bir altgrubu belirler.

Kısa bir süre önce, retinal arterlerde ateroskleroz yaygınlığı ile toplam koroner plak yükü yaygınlığı arasında bir bağıntı bulunduğu gösterilmiştir. Retinal arterlerde ateroskleroz ile ayrıca plazma total kolesterolü, LDL kolesterolü, trigliseridler ve apoprotein B düzeyleri arasında da güçlü bağıntılar bulunmaktadır. Oftalmoskopi, invazif olmayan kolay bir teknik olduğu ve hiç olumsuz etkisi bulunmadığından, kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyan semptomsuz kişileri saptamak için kullanılabilir.<sup>216,217</sup>

## Cinsiyete ilişkin konular: kadınlarda kardiyovasküler hastalıklardan korunma

### Bilimsel çerçeve

KVH nedeniyle ölüm, erkeklerden daha fazla kadınlarda görülmektedir, ama kadınlar daha ileri yaşlarda ölmektedir. KKH kadınlarda hafifçe daha sık görülen bir ölüm nedenidir ve inme de belirgin derecede daha siktir. Tersine, meme kanseri kadınlarda bütün ölümlerin yalnızca %3'ünden sorumludur. Kadınlarda KVH riski erkeklerdekinden 10 yıl daha sonra ortaya çıkmaktadır. Risk açısından 55 yaşındaki bir kadın, 45 yaşındaki bir erkektekiyle aynı düzeydedir. Son yıllarda KVH mortalitesindeki azalma erkeklerde kadınlardakinden daha

fazla olmuş ve başta en ileri yaş grupları gelmek üzere, KVH insidansı kadınlarda artma göstermiştir.<sup>209,210</sup>

- İleri yaştaki kadınlarda sistolik hipertansiyon daha sık ortaya çıkmaktadır.
- Oral kontraseptif kullanımı, sigarayla ilişkili KVH riskini artırır.
- Total kolesterol düzeyleri kadınlarda 60 yaş dolaylarında, erkeklerden 10 yıl sonra zirveye çıkar.<sup>211</sup>
- Diyabet kadınlarda hatırı sayılır derecede daha yüksek ölümcül KVH riski getirir.
- Orta yaş ve ileri yaştaki kadınlarda obezite daha yaygındır.

Genel olarak, kadınlar KVH klinik seyri her evresinde dezavantajlıdır.<sup>212</sup> Kadınlar tedavi ile ilgili araştırmalarda sıklıkla yeteri kadar temsil edilmediğinden, kanıtlar yetersizdir ve tedaviye yanıtta cinsiyete dayalı farklılıklar olabileceğinden bu durum, başta ilaç tedavisi gelmek üzere, risk tedavisine ilişkin tavsiyelerin yetersiz olmasına yol açmaktadır.<sup>213</sup> Aspirin kadınlarda inme riskini azaltmakla birlikte AMI riskini azaltmaz.<sup>214</sup> KVH bulunmayan kadınlar için lipidlerin düşürülmesi toplam mortaliteyi veya KKH mortalitesini etkilemeyebilir. KVH bulunduğu bilinen kadınlar için, hiperlipideminin tedavisi KKH olayları, KKH mortalitesi, ölümcül olmayan MI ve revaskülarizasyonu azaltmada etkili olmakla birlikte, total mortaliteyi etkilemez.

### Pratik yönler

- (1) Avrupa ve ulusal halk sağlığı politikaları, kadınlarda KVH probleminin boyutlarının yetersiz derecede bilinmesi durumuyla ve bunu hem kamu hem de tıp mesleği mensuplarının eğitimi ve medya vasıtasıyla yansıtılmalıdır.
- (2) Klinisyenler kadın hastalarda riski değerlendirmeye özellikle özen göstermelidir.
- (3) Her iki cinsiyet için toplam riskin hesaplanması ve tedavi ilkeleri aynıdır ve kadınlarda sigara alışkanlığı, kilo fazlalığı, oral kontraseptif kullanımı ve glukoz toleransının değerlendirilmesi üzerinde özellikle durulmalıdır.
- (4) Genç kadınlarda düşük mutlak risk, hasta yaşlandıkça yüksek bir mutlak riskle sonuçlanan büyük bir görece riski saklayabilir. Bu nedenle, ileri yaşlarda yüksek mutlak riskten kaçınabilmek için, genel olarak yaşam tarzı değişikliklerinin etkili bir şekilde sağlanması, ilaç tedavisinden daha önemlidir.
- (5) Lipid düşürücü ilaç çalışmalarının sonuçlarını başka risk faktörleri bulunmayan genç veya orta yaşlı kadınlara projeksiyonu, kolesterol düşürücü ilaçların hatırı sayılır derecede fazla kullanılmasına yol açabilir.
- (6) Hormon yerine koyma tedavisi, kardiyovasküler riskte azalmayla ilişkili bulunmamakla birlikte, menopoz semptomlarında rahatlama açısından endike olabilir.

## Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada bir risk faktörü olarak böbrek hastalığı

### Bilimsel çerçeve

Böbrek yetersizliği, KVH gelişmesi ve ölümle ilişkilidir. Riskteki artış, mikroalbuminüri geliştiğinde bile belirgindir. Böbrek işlevleri bozuldukça risk artar ve son evrede böbrek hastalığı (ESRD) KVH riskinde genel nüfusun 30 katı yükseklikle ilişki-

lidir.<sup>218</sup> Böbrek işlevlerinde bozulma ile KVH riskinde artma arasındaki ilişki, toplum genelinde, hipertansiflerde ve önceden KVH bulunan hastalarda görülür. Böbrek yetersizliği gelişmesi, yaş, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendromun da aralarında bulunduğu, aynı zamanda KVH için geçerli de olan risk faktörleriyle ilişkilidir.<sup>219,220</sup> Bu nedenle, iki hastalık paralel şekilde gelişebilmektedir. Bir kez ESRD geliştiğinde kalsiyum fosfat homeostazisindeki bozulmalar ve anemi gibi diğer faktörler de KVH riskine katkıda bulunabilir.<sup>221,222</sup> Kalp yetersizliği bulunan hastalarda, böbrek işlevleri bağımsız bir şekilde ölüm, KVH'dan ölüm ve hastaneye yatışla ilişkilidir.

### Pratik yönleri: tedavi

Böbrek yetersizliği evresinin değerlendirilmesinde, hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) ve mikroalbüminüri (30-300 mg/24 saat) ya da makroalbüminüri (>300 mg/24 saat) varlığı kullanılmaktadır. Dakikada 60 mL'nin altında eGFH, önemli boyutta KVH riski ile ilişkilidir. Düşük eGFH'ye çoğu zaman mikroalbüminüri eşlik eder ve ikisinin birlikteliği KVH riskine ekleyici etkide bulunur.

Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda KVH risk faktörlerinin kontrolüne yönelik olarak erken evrede girişimde bulunul-

#### Böbrek hastalığı ve kardiyovasküler risk

- GFH'nin korunmuş olduğu mikroalbüminüriden, toplum genelindekinin 20-30 katına yükseldiği son evrede böbrek hastalığına kadar, KVH riski giderek daha fazla artar
- Sağlıklı görünen kişiler ve hipertansiyon, KVH ve kalp yetersizliği bulunanlar için geçerlidir
- Yüksek kan basıncı, hiperlipidemi, metabolik sendrom, ürik asit, homosistein ve anemiyle ilişkilidir
- Özellikle sıkı risk faktörü kontrolü gereklidir

ması gerekir. Böbrek yetersizliği ve KKH veya kalp yetersizliği bulunan hastalar, bütün uygun ilaçlarla tedavi edilmiyor olabilir.<sup>223</sup> Bu hastalara, sağkalımı olumlu yönde etkileyecek bütün gerekli tedavi girişimlerinin uygulanması garantilenmelidir.<sup>224</sup>

### Kalbi koruyucu ilaç tedavisi

#### Bilimsel çerçeve

Yüksek kan basıncı, lipidler ve glukozu düşürecek ilaçların yanı sıra, klinik çalışmalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiş olan profilaktik ilaçların kullanılması düşünülmelidir.

#### Antitrombosit tedavileri

Aterosklerotik hastalık bulunan kişilerde, trombositleri etkileyen ilaçlar bütün nedenlere bağlı mortalite, vasküler mortalite ve ölümcül olmayan MI ile inmelerde önemli boyutta azalmayla sonuçlanmaktadır.<sup>225</sup> Akut koroner sendromlarda klopidogrel eklenmesinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır.<sup>226</sup> Kronik kararlı aterosklerotik hastalıkta aspirin ve klopidogrel kombinasyonu, MI, inme veya KVH ölümü açısından önemli boyutta yararlı ilişkili olmamakla birlikte, daha yüksek kanama riskiyle ilişkilidir. Semptomuz kişilerde aspirin MI ve KVH ile ölümleri azaltmakla birlikte, hemorajik inmeler ve gastrointestinal (GI) kanamaları artırmıştır.

#### β-Blokerler

Meta-analizler, β-blokerlerin, bütün nedenlere bağlı mortalite, reinfarktüs ve KVH ölümü açısından MI'den sonra yararlı olduğunu göstermiştir.<sup>87</sup> (DAVIT çalışmaları, MI'den sonra β-bloker kullanmak için kontrendikasyonları bulunan hastalarda alternatif olarak verapamilin düşünülebileceğini göstermektedir.) KKY bulunan hastalarda β-bloker tedavisinin bütün nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

#### ACE inhibitörleri

Kalp yetersizliği bulunan hastalar veya sol ventrikül işlev bozukluğu olanlarda ACE inhibitörlerinin ölüm, tekrarlayan MI ve inatçı kalp yetersizliğine ilerleme riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>227</sup> ACE inhibitörü tedavisi ayrıca AML'den sonra ölmeye riskini de azaltmaktadır. Sol ventrikül işlev bozukluğu bulunmayan, kararlı koroner hastalığı olanlarda ACE inhibitörlerinin yararlarını değerlendiren çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. PROGRESS'te önceden KVH bulunan hastalarda ACE inhibitörü/diüretik kombinasyonu KB'nin düşürülmesinin, inme ve koroner hastalığı olaylarında önemli boyutta azalma sağladığı ortaya konmuştur. HOPE'ta, 55 yaşın üzerinde, sol ventrikül işlev bozukluğu veya kontrolsüz hipertansiyon bulunmayan, fazladan bir tane risk faktörü bulunan diyabetik hastalarda ACE inhibitörleri, ölüm ve MI riskini azaltmıştır.<sup>106</sup>

#### Antikoagülanlar

Başta aspirinle kombinasyon içinde olmak üzere, sistemik antikoagülasyon, MI geçiren ve tromboembolizm riski yüksek olan hastalarda endikedir.<sup>228</sup>

#### Pratik yönler: tedavi

##### Antitrombosit tedavi: aspirin

Şu durumlarda endikedir:

- (1) Kontrendikasyon bulunmadıkça, KVH bulunanların (diyabetikler de dahil olmak üzere) hepsinde; yaşam boyunca düşük dozda (75-150 mg/gün) kullanılması tavsiye edilmektedir.
- (2) Semptomuz kişiler: aspirin yalnızca 10 yıllık KVH mortalite riski belirgin derecede yüksek ve KB kontrol altındaysa düşünülmelidir.

##### Antitrombosit tedavi: klopidogrel

Şu durumlarda endikedir:

- (1) Aspirin alerjisi vakaları.
- (2) Aspirine ek olarak, akut koroner sendromlarda 9-12 ay süreyle.
- (3) Kronik kararlı aterosklerotik hastalıkta rutin olarak aspirin ve klopidogrel kombinasyonu tavsiye edilmemektedir.

#### β-Blokerler

Şu durumlarda endikedir:

- (1) MI geçirdikten sonra (diyabetikler de dahil).
- (2) KKY'li hastalar.
- (3) Miyokard iskemisi semptomlarını gidermek için anginal hastalarda.
- (4) Antihipertansif olarak (diyabetiklerde diğer antihipertan-

sifler yeğlenir).

### Kan basıncı, lipidler ve diyabeti tedavi etmek için kullanılanlara ek olarak kalbi koruyucu ilaçlar ne zaman reçetelenmelidir?

- KVH bulunan hemen bütün hastalarda, kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra SCORE ile riskin >%10 olarak bulunduğu kişilerde
- Miyokard infarktüsünden sonra  $\beta$ -blokerler; ayrıca kalp yetersizliği bulunanlarda dikkatle ayarlanmış dozlarda  $\beta$ -blokerler
- Sol ventrikül işlev bozukluğu olanlarda ve hipertansiyon ya da nefropati bulunan diyabetiklerde ACE inhibitörleri
- Başta atriyum fibrilasyonu bulunanlar gelmek üzere, tromboembolik olay riski yüksek olanlarda antikoagülanlar

### ACE inhibitörleri

Şu durumlarda endikedir:

- (1) Kalp yetersizliği veya sol ventrikül işlev bozukluğu tedavisi.
- (2) Diyabetiklerde KB'yi hedefe erdirmek için veya tip 1'de (ve olasılıkla tip 2'de) nefropati için.
- (3) KB'yi hedef değere kadar düşürmek için. Anjiyotensin reseptör blokerleri, ACE inhibitörü için endikasyon bulunan ama ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir.

### Kalsiyum kanal blokerleri

Şu durumlarda endikedir:

- (1) KB'yi hedef değere kadar düşürmek için.
- (2)  $\beta$ -blokerler kontrendike olduğunda MI'den sonra.

### Diüretikler

Şu durumlarda endikedir:

- (1) KB'yi hedef değere kadar düşürmek için. (Tip 2 diyabette veya tip 2 diyabet gelişme riski yüksek olanlarda alternatif antihipertansifler yeğlenir.)

### Antikoagülanlar

Şu durumlarda endikedir:

- (1) Tromboembolik olay öyküsü.
- (2) Sol ventrikülde trombüs.
- (3) Persistan veya paroksizmal atriyum fibrilasyonu-atriyum fibrilasyonu için ESC kılavuzuna bakınız.<sup>229</sup> (Tablo 11)
- (4) Şu durumlarda düşünülmelidir:
  - (i) yaygın anterior MI
  - (ii) sol ventrikül anevrizması
  - (iii) paroksizmal taşiaritmiler
  - (iv) MI'den sonra KKY

### Hayata geçirme stratejileri

#### Bilimsel çerçeve

Kılavuzların klinik uygulamaya dahil edilmesi için değişik hayata geçirme stratejilerinin etkisini değerlendirmek için birkaç

**Tablo 11** Atriyum fibrilasyonlu hastalarda antitrombotik tedavi endikasyonları

Risk kategorisi	Tavsiye edilen tedavi	
Risk faktörü bulunmayan	Aspirin, günde 81-325 mg	
Düşük düzeyde risk faktörü bulunan	Aspirin, günde 81-325 mg ya da varfarin (INR 2.0-3.0, hedef 2.5)	
Herhangi bir yüksek risk faktörü ya da >1 orta derecede risk faktörü	Varfarin (INR 2.0-3.0, hedef 2.5) <sup>a</sup>	
Geçiriliği daha az kesin ya da daha zayıf risk faktörleri	Orta derecede risk faktörleri	Yüksek risk faktörleri
Kadın cinsiyeti	Yaş $\geq$ 75	Daha önce geçirilmiş inme, GIA ya da emboli
Yaş 65-74	Hipertansiyon	Mitral stenoz
Koroner arter hastalığı	Kalp yetersizliği	Kalp kapak protezi <sup>a</sup>
Tirokoksikoz	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35 ya da daha az	
	Diabetes mellitus	

<sup>a</sup>Mekanik kapak bulunanlarda hedef uluslararası normalize oranı (INR) 2.5'ten yüksek.

SV=sol ventrikül; GIA=geçici iskemik atak.

çalışma yapılmıştır.

EUROASPIRE I (1995/96)<sup>39</sup> ve II (2000/01)<sup>38</sup> tarama çalışmaları, KKH bulunan hastalarda KB ve lipid hedeflerine erişilebilirlik için ilaç tedavilerinin yetersiz kullanıldığını, sağlıklı yaşam tarzı ve düzeltilebilir risk faktörleri prevalansının yüksek olduğunu, değişik ülkelerdeki tıp uygulamaları arasında büyük farklılıkların varlığını göstermiştir.

Birçok tarama çalışması, buna benzer sonuçlar vermiş, bazıları arasında ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterilmiştir.

Avrupa'da, daha fazla yaşam tarzı girişi, öteki risk faktörlerinin kontrolü ve tekrarlayan hastalık ile ölüm riskini azaltmak için profilaktik ilaç tedavilerinin optimal kullanımıyla, koroner hastalarında ve ailelerinde koruyucu kardiyoloji standartlarını yükseltebilmek için hatırı sayılır bir potansiyel söz konusudur. İnme için de buna benzer sonuçlar gösterilmiştir.

Sistemli incelemelerin ve kılavuzların varlığı, hekimlerin özgün çalışmaları okuma gereksinimini azaltmakla birlikte, yine de bu tür sentezleri izlemek bile hekimler için güç olabilmektedir. Hekimler kanıtların varlığını bilse ve değiştirmeye istekli de olsalar, özellikle klinik koşulları değiştirmeye fazla açık değilse, yerleşik tedavi kalıplarını değiştirmeleri zordur.

### Kılavuzların hayata geçirilmesini engelleyenler

Klinik kılavuzların, sağlık sistemindeki önceliklerle ve çoğu hekimin üzerinde anlaşmaya varacağı etik değerlerle uyum göstermesi zorunludur. Böyle olmaması, birçok klinisyenin kılavuzlara uymama nedeni olmaktadır.<sup>230</sup>

Bu kılavuzların hayata geçirilmesi, ülkelerdeki risk faktörü ve erken KVH ölüm katmanlandırmasına ve sağlık otoriteleri ile meslek kuruluşlarının belirlediği önceliklere göre ayarlamak için yapılan ulusal tarama çalışmalarına dayandırılmalıdır. Sağ-

lık sistemi üzerine getirilen iş yükü kaldırılabilir boyutta olmalı ve kaynaklar alternatif kullanımla topluma daha yararlı olabileceken koruyucu stratejilere yönlendirildiği izlenimi vermemelidir.

Uygulamaları değiştirmeye karşı engellerin analizi, uygulamada değişiklik yapılmasına engellerin, sağlık örgütlenmesinin değişik evrelerinde ya da daha geniş bir çevrede ortaya çıktığını göstermiştir. Kanıtların sağlık hizmetlerine uygulanmasına ilişkin teorilerin çoğunda, etkili bir girişim geliştirilebilmesi için bu tür engellerin çok iyi anlaşılması gerektiği vurgulanmaktadır.

### Doktor-hasta ilişkisi

Korunmaya yönelik girişimler, hasta merkezli bir yaklaşıma dayandırılmalı; hekimler hastanın kaygılarını, inançlarını ve değerlerini anlamaya ve hastanın seçimi doktorun ilk teklifine uymadığında bile, ona saygı göstermeye özel özen göstermelidir. Yaşam tarzının değiştirilmesi veya ilaç alınması, hastanın yaşamının geriye kalan bölümünü ilgilendiren bir değişiklik olduğundan, bu karar hasta tarafından sahiplenilmelidir. Bu nedenle tedavi hedefleri hastayla yakın işbirliği içinde belirlenmeli, hastanın değerleri ve öncelikleri dikkate alınmalıdır. Tedavi hedefleri altından kalkılamayacak kadar ağırsa, hem hasta hem de doktora hayal kırıklığı ve klinik ihmale yol açabilir. Hekim, hastanın korunma önlemlerine ilişkin önemli değerleri, inançları ve beklentileri araştırmalıdır.

### Pratik yönler

#### KVH'dan korunma uygulamaları nasıl kolaylaştırılabilir?

- Basit, berrak, güvenilir kılavuzlar
- Yeterli süre
- Olumlu yönde yardımcı hükümet politikaları (tanımlanmış korunma stratejileri, tedavide olduğu gibi korunma için de geri ödemeleri içeren teşvik edici uygulamalardan oluşur)
- Hastaların tavsiyelere uyabilmesini kolaylaştıran eğitim politikaları

### Eğitim için önemli alanlar

Hasta merkezli koruyucu sağlık hizmetlerinde, hekimlerin aşağıda belirtilen noktalara ağırlık verilerek eğitilmesi gerekmektedir:

- konsültasyon sürecinde hasta merkezli yöntemler?
- değişime yönelik motivasyon-hastanın sağlıklı alışkanlıklar benimseme kararı nasıl desteklenmeli ve güçlendirilmelidir?
- birden çok sayıda risk nasıl değerlendirilmeli ve risk şemaları nasıl kullanılmalıdır?
- risk ile ve girişim etkileri arasında nasıl ilişki kurulmalı?
- tedavi hedefleri nasıl tartışılmalı ve hastalar nasıl izlenmeli?

### Hayata geçirme stratejileri

- (1) Avrupa (uluslararası) düzeyinde:
  - (a) Kılavuzların ilgili dergilerde yayımlanması.

- (b) Katılımcı derneklerce düzenlenen uluslararası konferanslarda sunumlar.
- (c) Örneğin Lüksemburg Deklarasyonu üzerinden, Avrupa Birliği düzeyinde politikanın hayata geçirilmesi ve Avrupa Kalp Sağlığı geliştirilmesi.

### (2) Ulusal düzeyde:

- (a) Eğer henüz mevcut değilse, hayata geçirilmesi Avrupa Görev Grubu'ndaki grupları temsil eden lider bir ulusal örgütler uzmanlar grubu varlığını gerektirir. Bu grup ulusal sağlık otoriteleri tarafından kabul edilmeli ve destek görmelidir.
- (b) Avrupa Kılavuzu'na uygun şekilde, ulusal standartların ayarlanması ve uygulanması.
- (c) Yerel gereksinimlere uygun olarak Ulusal Yüksekokullar tarafından daha ileri hayata geçirme uygulamaları örgütlenmelidir (aşağıya bakınız).

Hayata geçirme stratejileri, aşağıda belirtilenlerle bir arada yürütülecek değişik ölçüler paketi içermelidir:

- (1) Sigaranın bırakılması, sağlıklı yiyecekler ve bütün yaşlarda fiziksel etkinliklere daha iyi erişim sağlanmasının vurgulandığı bir halk sağlığı yaklaşımı yürütülmeli, doktorun başlattığı korunmanın bireye yönelik yüksek risk katmanlandırması tamamlanmalıdır.
- (2) Dördüncü Birleşik KVH Korunma Kılavuzu ve buna uyan ulusal kılavuzlarla ilgili bir kamu bilgilendirme kampanyasında şu iki ana konu üzerinde yoğunlaşılmalıdır:
  - (a) Birden çok sayıda riskin değerlendirilmesi ve tedavisi ve girişim eşikleri kavramına ilişkin bilgiler.
  - (b) İnsanların riski azaltmak için neler yapabileceği.

Mesaj, yüksek riskli kişileri risklerini anlama ve bir doktora görünme yönünde cesaretlendirirken, düşük riskli kişilere de doktorun yardımı olmaksızın sağlıklı kalabilecekleri konusunda güvence vermemelidir.

- (3) Alanda çalışmakta olan hekimlere (genel pratisyenler, iç hastalıkları uzmanları ve diğerleri) yönelik bir bilgilendirme ve eğitim programı. Yukarıda değinilen etkili stratejilerden bir bölümünü içermelidir:
  - (a) İnteraktif katılımlı konferanslar ve CME etkinlikleri
  - (b) Kontroller ve geribesleme; tercihan eğitilmiş meslektaşların ziyaretleriyle birlikte olmalıdır.
  - (c) Elde taşınabilir aygıtlara uygulanabilen elektronik versiyonların dağıtılması.
  - (d) Risk algoritmalarının ve tedavi tavsiyelerinin tek sayfalık basit versiyonlarının dağıtılması.



"Klinik uygulamada kardiyovasküler hastalıklardan korunma Avrupa Kılavuzu: özet" adlı CME metni, Avrupa Kardiyoloji Akreditasyon Kurulu (EBAC) tarafından 4 saatlik Eksternal CME kredisiyle derecelendirilmektedir. Her katılımcı, eğitimsel etkinlik sırasında geçirilen kredi saatlerini belirtmelidir. EBAC, Avrupa Birliği Tıp Uzmanları (UES) bünyesinde bir enstitü olan, Avrupa Sürekli Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi'nin kalite standartlarına göre çalışmaktadır. EBAC/EACCME kılavuzuna göre, bu programa katılan bütün yazarlar, makalede yanlılığa 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 adresten öğrenilebilir: *European Heart Journal* [http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcme\\_node;ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupcme_node;ehj) ve *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/knowledge/guidelines>.

## Kaynaklar

1. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;**110**:121–161.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;**19**:1434–1503.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003;**10**(Suppl 1):S1–S78.
4. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R, Struijker Boudier HAJ, Zanchetti A. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;**25**:1105–1187.
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Piorri SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;**28**:88–136.
6. [www.ehnheart.org](http://www.ehnheart.org).
7. Petersen S, Peto V, Rayner M. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition. London: British Heart Foundation; 2005.
8. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;**27**:1610–1619.
9. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006;**27**:107–113.
10. Tunstall-Pedoe H, Kulaasma K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;**353**:1547–1557.
11. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994;**309**:23–27.
12. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keil U, Wood D, De Backer G; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from Euroaspire I and II surveys. *Diabetologia* 2004;**47**:1257–1265.
13. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;**275**:1557–1562.
14. Filipovic M, Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D, Duncan ME, Cook-Mozaffari P. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979–99. *Br J Surg* 2005;**92**:968–975.
15. MASS: Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:1531–1539.
16. Kroger K, Stang A, Kondratieva H. Prevalence of peripheral arterial disease—results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006;**21**:279–285.
17. Price J, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;**20**:344–353.
18. Hirsch A, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2006;**113**:e463–e654.
19. Bhatt D, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;**295**:180–189.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk indivi-

- duals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7–22.
21. Henke P, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, Upchurch GR, Stanley JC, Eagle KA. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medication: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004;**39**:357–365.
  22. Adams H, Bendixen PH, Kappelle LJ, Biller J, Long BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;**24**:35–41.
  23. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;**16**:311–337.
  24. WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC). [www.who.int/tobacco/framework/](http://www.who.int/tobacco/framework/). Geneva: WHO.
  25. Commission of the European Communities. Green paper. Promoting healthy diets and physical activity: a European dimension for the prevention of overweight, obesity and chronic diseases. *Int J Epidemiol* 2005;**14**:COM 637.
  26. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO; 2004.
  27. Clark A, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2005;**143**:659–672.
  28. McAlister F, Lawson FME, Teo KK, Arsmstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;**323**:957–962.
  29. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1996.
  30. McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioner's perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998;**316**:361–365.
  31. Woolf S, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;**318**:527–530.
  32. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;**317**:858–861.
  33. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;**328**:1490–1497.
  34. Davey-Smith G, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1994;**308**:72–74.
  35. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998;**316**:140–144.
  36. Hopper L, Ness A, Higgins JP, Moore T, Ebrahim S. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;**354**:1557.
  37. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses—sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;**318**:548–551.
  38. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention programmes: a comparison of EUROASPIRE I & II in 9 countries. EUROASPIRE I & II Group. European Action on Secondary prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001;**357**:995–1001.
  39. EUROASPIRE Study Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997;**18**:1569–1582.
  40. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ* 1981;**282**:1847–1851.
  41. Anderson K, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;**83**:356–362.
  42. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;**24**:987–1003.
  43. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland I 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000;**29**:49–56.
  44. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;**156**:745–752.
  45. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;**18**:506–519.
  46. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, Bacon SL, Hayano J, Coleman RE, Hinderliter A. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;**293**:1626–1634.
  47. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. [www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/](http://www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/). Washington, DC; 2004.
  48. Law M, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;**315**:973–980.
  49. US Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1990.
  50. McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. Manual of Smoking Cessation. Oxford: Blackwell Publishers; 2006.
  51. Barth J, Bengel J. Smoking cessation in patients with coronary heart disease: risk reduction and an evaluation of the efficacy of interventions. In: Jordan J, Barde B, Zeiger AM eds. Contributions Toward Evidence-based Psychocardiology—A Systematic Review of the Literature. Washington, DC: American Psychological Association; 2007. p83–105.
  52. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;**113**:898–918.
  53. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;**21**:697–738.
  54. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:2601–2607.
  55. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;**10**:497–511.
  56. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984;**288**:1401–1411.
  57. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000;**160**:2117–2128.
  58. World Health Organization Consultation of Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, Switzerland: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, WHO; 1998.
  59. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res* 1998;**6**:51S–209S.
  60. Vikram N, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N. Non-obese (body mass index <25 kg/m<sup>2</sup>) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. *Nutrition* 2003;**19**:503–509.
  61. Chowdhury B, Sjostrom L, Alpten M, Kostantj J, Kvist H, Lofgren R. A multicompartment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;**18**:219–234.
  62. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992;**72**:787–795.
  63. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolati M, Craveri A. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;**18**:771–775.
  64. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J Clin Ultrasound* 1990;**18**:563–567.

65. Poulriot M, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;**73**:460-468.
66. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007;**6**:10.
67. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tuyen U, Sjostrom L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988;**48**:1351-1361.
68. Martinez-Gonzalez M, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;**23**:1192-1201.
69. Rejeski W, Brawley LR, Ambrosius WT, Brubaker PH, Focht BC, Foy CG, Fox LD. Older adults with chronic disease: benefits of group-mediated counseling in the promotion of physically active lifestyles. *Health Physiol* 2003;**22**:414-423.
70. Carlson J, Norman GJ, Feltz DL, Franklin BA, Johnson JA, Locke SK. Self-efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 2001;**21**:363-373.
71. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;**110**:2952-2967.
72. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Sneltselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;**295**:655-666.
73. Nordmann A, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;**166**:285-293.
74. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological Interventions for Overweight or Obesity (Cochrane Review). Oxford: Update Software; 2005
75. Wing R, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006;**355**:1563-1571.
76. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle aged men. Evidence from a 20 year follow up of primary prevention study in Goteburg. *Ann Epidemiol* 1997;**7**:69-67.
77. Paffenbarger R, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampret JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;**328**:538-545.
78. Franco O, De Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;**165**:2355-2360.
79. Taylor R, Brown A, Abraham S, Lolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;**116**:682-692.
80. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, Beunen G. How to assess physical activity? How to assess physical fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005;**12**:102-114.
81. Börjesson M, Assanelli D, Carré F, Dugmore D, Panhuyzen-Goedkoop NM, Seiler C, Senden J, Solberg EE; ESC Study Group of Sports Cardiology. Position Paper ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006;**13**:137-149.
82. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;**113**:1489-1494.
83. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, Tardiff J. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;**26**:967-974.
84. Levine H. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1104-1106.
85. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;**226**:180-182.
86. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;**70**:49-55.
87. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. b Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;**318**:1730-1737.
88. Brophy J, Joseph L, Rouleau J.  $\beta$ -Blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;**134**:550-560.
89. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;**57**:43F-49F.
90. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa M, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;**26**:2529-2536.
91. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;**275**:1571-1576.
92. Walker W, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992;**268**:3085-3091.
93. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PRO-CAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;**116**:1713-1724.
94. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;**335**:765-774.
95. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Ode'n A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;**347**:1141-1145.
96. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002;**360**:1903-1913.
97. Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;**358**:1682-1686.
98. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;**335**:827-838.
99. Staessen J, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;**355**:865-872.
100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;**362**:1527-1535.
101. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;**50**:272-298.
102. Zhang X, Attia J, D'Este C, Ma XY. The relationship between higher blood pressure and ischemic, haemorrhagic stroke among Chinese and Caucasians: meta-analysis. *Eur J Cardiovascular Prev Rehab* 2006;**13**:429-437.
103. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;**358**:1033-1041.
104. Fox K, European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in

- stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**:782–788.
105. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowley T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**:1071–1080.
  106. HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000;**355**:253–259.
  107. Schrier R, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;**61**:1086–1097.
  108. Atkins R, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;**45**:281–287.
  109. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;**134**:370–379.
  110. Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AR, Mac Alister RJ. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;**366**:2026–2033.
  111. Otten J, Pitzzi Helliwig J, Meyers LD. The Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
  112. Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Liu PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;**344**:3–10.
  113. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;**359**:995–1003.
  114. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;**366**:1545–1553.
  115. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:895–906.
  116. Bradley H, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers a first line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;**24**: 2131–2141.
  117. Bonet S, Agusti A, Amau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000;**160**:621–627.
  118. Heidenreich P, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;**281**:1927–1936.
  119. Sharma A, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001;**37**:250–254.
  120. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;**24**:3–10.
  121. Lindholm L, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S; for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;**20**:1879–1886.
  122. Kjeldsen S, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Laroche P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A; VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;**24**:1405–1412.
  123. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhag A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new on-set diabetes in patients with chronic heart failure in the carvedilol versus metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007;Jan 19 [Epub ahead of print].
  124. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;**24**:1397–1403.
  125. Klingbeil J, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;**115**:41–46.
  126. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Diez J, López B, Dahlöf B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004;**110**:552–557.
  127. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;**23**(Suppl 2):S381.
  128. GISEN, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;**349**:1857–1863.
  129. Mann J, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S; HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;**42**:936–942.
  130. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;**351**:1941–1951.
  131. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;**345**:861–869.
  132. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;**345**:851–860.
  133. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;**329**:1456–1462.
  134. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;**106**:2422–2427.
  135. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;**16**:1667–1676.
  136. Borhani N, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis

- sis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;**276**:785–791.
137. Ruilope L, Rosei EA, Bakris GL, Mancía G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005;**14**: 196–209.
  138. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;**21**:973–985.
  139. Clement D, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E; Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;**348**:2407–2415.
  140. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancía G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;**5**:93–98.
  141. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancía G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;**11**:1133–1137.
  142. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000;**102**:1536–1541.
  143. Mancía G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997;**349**:454–457.
  144. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267–1278.
  145. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2005–2016.
  146. Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;**364**:685–696.
  147. 4S Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;**344**: 1383–1389.
  148. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;**333**:1301–1307.
  149. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;**339**:1349–1357.
  150. Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;**128**:89–95.
  151. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;**285**:1711–1718.
  152. Ray K, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefit of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE-IT-TIMI22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**: 1405–1410.
  153. de Lemos J, Blazing MA, Wiviott LH, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndrome: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;**292**:1307–1316.
  154. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;**295**:1556–1565.
  155. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn* 2005;**127**:65–68.
  156. Grundy S, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;**109**:433–438.
  157. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;**285**:2486–2497.
  158. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;**366**:1059–1062.
  159. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:637–651.
  160. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological Interventions for Coronary Heart Disease (Cochrane Review). Oxford: Update Software; 2004.
  161. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;**11**:75–79.
  162. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;**340**:115–126.
  163. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;**105**:1135–1143.
  164. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;**342**:836–843.
  165. Scarabin P, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, Ferrières J, Juhan-Vague I; Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003;**166**:103–109.
  166. Yarnell J, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GDO. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004;**25**:1049–1056.
  167. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, Evans A, Cambien F, Tiret L; PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003;**108**:2453–2459.
  168. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;**351**:2611–2618.
  169. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;**107**:499–551.
  170. Lowe G. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol* 2006;**133**:232–250.
  171. Lowe G. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and noncardiovascular disease. *J Thromb Haemostasis* 2005;**3**:1618–1627.
  172. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1387–1397.
  173. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Maan AC, Katan MB, Zock PL. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005;**81**:416–420.
  174. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet* 2006;**367**:651–658.
  175. Myers R, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an inde-



- pendent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990;**120**:963–969.
176. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2003;**67**:97–106.
  177. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, Pedersen NL, Whitfield JB, DeFaire U, van Baal GC, Snieder H, Vogler GP, Slagboom PE, Boomsma DI. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res* 2002;**5**:87–97.
  178. Austin M, Sandholzer C, Selby JV, Newman B, Krauss RM, Utermann G. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992;**51**:829–840.
  179. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;**102**:1082–1085.
  180. Pankow J, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, Tracy RP. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001;**154**:681–689.
  181. Worns M, Victor A, Galle PR, Hohler T. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels—a study in twins. *Genes Immun* 2006;**7**:600–605.
  182. Humphries S, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**:628–636.
  183. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, González JR, Gratacós M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurler ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;**444**:444–454.
  184. Casas J, Cooper J, Miller GJ, Hingorani AD, Humphries SE. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006;**70**:145–169.
  185. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1997;**97**:1837–1847.
  186. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;**105**:310–315.
  187. Cooper J, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 2005;**181**:93–100.
  188. Yang Q, Khoury MJ, Friedman JM, Little J, Flanders WD. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? *Int J Epidemiol* 2005;**34**:1129–1137.
  189. Goldstein J, Brown M. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill; 1995. p1215–1245.
  190. Patterson D, Slack J. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives. *Lancet* 1972;**1**:393–399.
  191. Scientific Steering Committee on behalf of Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;**303**:893–896.
  192. Williams R, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolaemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;**72**:171–176.
  193. Umans-Eckenhausen M, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001;**357**:165–168.
  194. Heath K, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet* 2001;**9**:244–252.
  195. Fouchier S, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet* 2001;**109**:602–615.
  196. Holla O, Teie C, Berge KE, Leren TP. Identification of deletions and duplications in the low density lipoprotein receptor gene by MLPA. *Clin Chim Acta* 2005;**356**:164–171.
  197. Heath K, Gahan M, Whittall RA, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 2001;**154**:243–246.
  198. Myant N. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993;**104**:1–18.
  199. Abifadel M, Varret M, Rabés JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucher I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;**34**:154–156.
  200. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program clinical genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004;**4**:67–74.
  201. Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. *J Med Screen* 2006;**13**:156–159.
  202. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;**23**:335–338.
  203. Leren T, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, Sorensen S, Bakken KS. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med* 2004;**4**:75–85.
  204. Hadfield S, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2005;**16**:428–433.
  205. Goldstein J, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;**52**:1533–1543.
  206. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusa AJ, Gentile M, Du-an XJ, Soro-Paavonen A, Naukkarinen J, Saarela J, Laakso M, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004;**36**:371–376.
  207. Naukkarinen J, Gentile M, Soro-Paavonen A, Saarela J, Koistinen HA, Pajukanta P, Taskinen MR, Peltonen L. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant. *Hum Mol Genet* 2005;**14**:2595–2605.
  208. von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis* 2006;**186**:231–239.
  209. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jons-son B, Schenk-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;**27**:994–1005.
  210. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson SR, Keenan NL, McBride P, Oraril S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn SC, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenk-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;**109**:672–693.
  211. Manolio T, Pearson T, Wenger NH, Barrett-Connor E, Payne GH. Cholesterol and heart disease in older persons and women. *Ann Epidemiol* 1992;**2**:161–176.
  212. Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;**98**:1279–1285.
  213. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005;**26**:1571–1572.
  214. Ridker P, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;**352**:1293–1304.
  215. Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys* 1998;**25**:2417–2431.
  216. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries

- in men: Role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004;**45**:333-337.
217. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1107-1109.
218. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;**1**:8-18.
219. Fox C, Larson MG, Leip EP, Cullerton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;**291**:844-850.
220. Sarafidis P, Whaley-Connell, Sowers J, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *JCMS* 2006;**1**:58-65.
221. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;**68**:429-436.
222. Strippoli G, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:3154-3165.
223. Segura J, Gracia-Donaire JA, Praga M, Ruilope LM. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**(4 Suppl 2):S136-S140.
224. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudson ML. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6247 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:1587-1592.
225. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk people. *BMJ* 2002;**324**:71-86.
226. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494-502.
227. Bonarjee V, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol* 1993;**72**:1004-1009.
228. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2002;**347**:969-974.
229. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2006;**27**:1979-2030.
230. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005;**331**:551.