

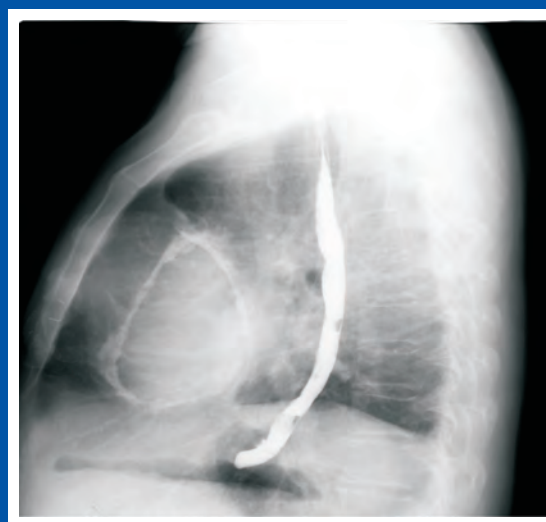
REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY



Redactor șef: Eduard Apetrei

- Tomografia computerizată multislice și angiografia coronariană
- Contraindicațiile examinării prin rezonanță magnetică
- Fibrilația atrială
- Ghidul european de prevenție a bolilor cardiovasculare



Calcificări pericardice (pagina 368)



ISSN: 1583-2996

Revista Societății Române de Cardiologie

www.cardioportal.ro

VOL. XXII, NR. 4, 2007



REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

REVISTA SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

VOL. XXII, NR. 4, 2007



CUPRINS

EDITORIAL

Coronarografia selectivă sau angiografia prin tomografie computerizată? 321
Eduard Apetrei

ARTICOLE ORIGINALE

Compararea tomografiei computerizate multislice cu angiografia coronariană selectivă în bypass-ul coronarian T-graft 323
Călin Vicol, Sandra Eifert, Martin Oberhoffer, Bernd Wintersperger, Peter Boekstegers, Bruno Reichart

Factori predictivi de mortalitate într-o cohortă de pacienți spitalizați pentru un prim episod de insuficiență cardiacă 328
Dan Rușinaru, Mirela Tomescu, Christophe Tribouilloy

REFERATE GENERALE

Date actualizate privind contraindicațiile examinării prin rezonanță magnetică 335
Raluca Bârză, Ioan M. Coman

Fibrilația atrială în insuficiența cardiacă: aspecte demografice, patofiziologice și opțiuni terapeutice 340
Leonida Gherasim, Adriana Ilieșiu

PREZENTĂRI DE CAZURI

Ecocardiografia - prieten sau dușman? 349
Ioan M. Coman, Simona Vasile, Ioana Lupescu, Bogdan Rădulescu, Tiberiu Șomănescu, Eduard Apetrei

CONGRESUL EUROPEAN DE CARDIOLOGIE – VIENA 2007

Congresul european de cardiologie – Viena 2007 354
Tiberiu Nanea, Elvira Craiu, Adriana Ilieșiu, Șerban Bălănescu

ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE

Actualități în cardiologie 365

IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE

Constricție pericardică post pericardiectomie 368
Ioana Pop, Irina Șerban, Ioan M. Coman

GHIDUL SOCIETĂȚII EUROPENE DE CARDIOLOGIE

Ghidul european de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică: rezumat 370

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Instrucțiuni pentru autori 419

ROMANIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

VOL. XXII, NR. 4, 2007



REVISTA ROMÂNĂ DE CARDIOLOGIE

CONTENT

► EDITORIAL

- Selective coronary angiography or computed tomography coronary angiography?** 321
Eduard Apetrei

► ORIGINAL ARTICLES

- Comparison of Multi Slice Computed Tomography and Selective Coronary Angiography in arterial T-Grafts in Coronary Bypass Surgery** 323
Călin Vicol, Sandra Elfert, Martin Oberhoffer, Bernd Wintersperger, Peter Boekstegers, Bruno Reichart
- Predictor factors of mortality in a cohort of patients hospitalized for a first event of heart failure** 328
Dan Rușinaru, Mirela Tomescu, Christophe Tribouilloy

► REVIEWS

- Present contraindications of magnetic resonance examination** 335
Raluca Bârză, Ioan M. Coman
- Atrial fibrillation in heart failure: demographic aspects, pathophysiology and therapeutic options** 340
Leonida Gherasim, Adriana Ilieșiu

► CASE REPORTS

- Echocardiography – friend or enemy?** 349
Ioan M. Coman, Simona Vasile, Ioana Lupescu, Bogdan Rădulescu, Tiberiu Șomărescu, Eduard Apetrei

► EUROPEAN CONGRESS OF CARDIOLOGY – VIENNA 2007

- European Congress of Cardiology – Vienna 2007** 354
Tiberiu Nanea, Elvira Craiu, Adriana Ilieșiu, Șerban Bălănescu

► UPDATES IN CARDIOLOGY

- Updates in cardiology** 365

► IMAGES IN CARDIOLOGY

- Constrictive pericarditis after pericardiectomy** 368
Ioana Pop, Irina Șerban, Ioan M. Coman

► EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES

- Cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary** 370

► INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Instruction for authors** 419

CONSILIUL DE CONDUCERE AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE CARDIOLOGIE

Președinte:	Radu Căpâlneanu
Președinte ales:	Dan Deleanu
Președinte anterior:	Carmen Ginghină
Vicepreședinți:	Marius Vintilă Ioan Mircea Coman
Secretar:	Doina Dimulescu
Trezorier:	Radu Ciudin
Membri:	Eduard Apetrei Șerban Bălănescu Carmen Bedeleanu Ovidiu Chioncel Mircea Cintează Radu Cristodorescu Gheorghe Andrei Dan Maria Dorobanțu Dan Gaiță Tiberiu Nanea Florin Orțan Mariana Rădoi Anca Sglimbea Gabriel Tatu-Chițoiu Dragoș Vinereanu

FIGURA DE PE COPERTA 1

Figura - Radiografie toraco-pleuro-mediastino-cardio-pulmonară – profil lateral stâng: calcificări întinse pericardice (pagina 368)

COLECTIVUL DE REDACȚIE

Redactor șef

Eduard Apetrei

Redactori

Radu Căpâlneanu

Cezar Macarie

Redactor fondator

C. Carp

Redactor șef adjunct

Carmen Ginghină

Redactori asociați

Mihaela Rugină

Ruxandra Jurcuț

Bogdan A. Popescu

Costel Matei

COLEGIUL DE REDACȚIE

Alexandru Câmpeanu - *București*

Mircea Cintează - *București*

Radu Ciudin - *București*

Radu Cristodorescu - *Timișoara*

D. V. Cokkinos - *Grecia*

G. Andrei Dan - *București*

Dan Deleanu - *București*

Genevieve Derumeaux - *Franța*

Doina Dimulescu - *București*

Maria Dorobanțu - *București*

Ștefan Iosif Drăgulescu -

Timișoara

Guy Fontaine - *Franța*

Bradu Fotiade - *București*

Alan Fraser - *Anglia*

Mihai Gheorghiadă - *USA*

Leonida Gherasim - *București*

E. Grosu - *Chișinău, R. Moldova*

Assen R. Goudev - *Bulgaria*

Alexandru Ioan - *București*

Dan Dominic Ionescu -

Craiova

Matei Iliescu - *București*

Andre Keren - *Israel*

Ioan Manițiu - *Sibiu*

Gerald A. Maurer - *Austria*

Șerban Mihăileanu - *Franța*

Nour Olinic - *Cluj-Napoca*

Fausto Pinto - *Portugalia*

Gian Luigi Nicolosi - *Italia*

Mariana Rădoi - *Brașov*

Willem J. Remme - *Olanda*

Doina Rogozea - *București*

Michal Tendera - *Polonia*

Ion Țintoiu - *București*

Panagiotis Vardas - *Grecia*

Dragoș Vinereanu - *București*

Marius Vintilă - *București*

Dumitru Zdrenghea -

Cluj-Napoca

Redactor de număr

Ruxandra Jurcuț

Secretar de redacție

Mihaela Sălăgean

CASETA TEHNICĂ

Editura: Media Med Publicis

Publicitate: office@mediamed.ro

Distribuție: Revista Română de
Cardiologie se distribuie membrilor Societății
Române de Cardiologie

Abonamente: office@mediamed.ro



www.mediamed.ro

Răspunderea pentru conținutul articolelor publicate revine în întregime autorilor. Opiniile, ideile, rezultatele studiilor publicate în Revista Română de Cardiologie sunt cele ale autorilor și nu reflectă poziția și politica Societății Române de Cardiologie.

Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă, stocată, transmisă sub nicio formă sau mijloc (electronic, mecanic, fotocopie, înregistrare) fără permisiunea scrisă a edito-
rului.

© Toate drepturile rezervate Societății Române de Cardiologie.

EDITORIAL

Coronarografia selectivă sau angiografia prin tomografie computerizată ?

Eduard Apetrei

În ultimii 4-5 ani suntem martorii introducerii unor noi tehnici imagistice în evaluarea bolnavilor cu cardiopatie ischemică. Printre acestea angiografia coronariană prin tomografie computerizată (ATC) cu 18 sau 64 secțiuni (coronarografie neinvazivă) câștigă tot mai mult teren. Tomografia computerizată a fost introdusă în medicină în anul 1972 (autorii *Hounsfield* și *Cormack* au luat Premiul Nobel în 1979), dar în cardiologie s-a aplicat mai târziu datorită, în primul rând, dificultăților de a achiziționa imagini de la un organ în mișcare¹. Cât de informativă este această metodă? Cât ne putem baza pe imaginile TC pentru a lua o decizie corectă? Sunt întrebări ce nu au primit încă un răspuns definitiv.

Datele publicate la începutul utilizării metodei se refereau mai ales la evaluarea scorului de calciu ca element de predicție pentru afectarea arterelor coronare^{2,3} arătând de fapt prezența leziunii aterosclerotice.

Ulterior prin apariția tehnologiei mai avansate (cu 16 sau 64 secțiuni) aprecierea stenozelor arterelor coronare proximale și mai ales a gradului stenozelor au început să fie cât mai aproape de datele oferite prin alte mijloace.

Se poate aprecia astăzi că ATC este utilă pentru evaluarea aterosclerozei coronariene cu o valoare predictivă negativă foarte mare (95%)^{1,3}.

La bolnavii cu risc scăzut sau intermediar de a avea cardiopatie ischemică testul următor examenului clinic, cred că, în condițiile date, ar trebui să fie electrocardiograma la efort și nu direct ATC. La bolnavii cu risc crescut se poate folosi, după electrocardiograma de efort negativă, ATC, în primul rând pentru a exclude boala și în al doilea rând pentru a diagnostica stenozele coronariene proximale.

Schuijf și *col.*⁴ compară rezultatele angiografiei convenționale cu Angiografia prin Tomografie Computerizată (ATC) și imagini ale perfuziei miocardice cu

tehnețiu-99 la un număr de 58 bolnavi. La un număr de 9 bolnavi ATC a fost normală, iar angiografia convențională a arătat tot normală, deci concordanță bună la acest număr mic de bolnavi. La restul de 49 bolnavi depistați ATC cu modificări - 16 cu leziuni nesemnificative și 33 cu leziuni semnificative, angiografia convențională a confirmat existența leziunilor dar severitatea lor nu a fost apreciată corect (la cei cu leziuni semnificative) decât la 82%. Aceeași autori s-au întrebat dacă apar diferențe între ATC cu 16 secțiuni și ATC cu 64 secțiuni. La 21 bolnavi cu ATC 16 secțiuni diagnosticul corect a fost de 90% (19 din 21 bolnavi), iar prin ATC cu 64 secțiuni diagnosticul corect a fost de 89% (33 din 37 bolnavi).

În acest număr al Revistei Române de Cardiologie *Vicol* și *col.*⁵ compară tomografia computerizată multislice (16 secțiuni) cu coronarografia convențională la bolnavii cu by-pass aorto-coronarian - folosind grafturi arteriale. Au fost incluși în studiu 26 bolnavi cu 3.5 anastomoze/bolnav, în total 113 anastomoze periferice. S-a folosit artera mamară internă stângă pentru artera descendentă anterioară și artera mamară internă dreaptă și artera radială (grafturi libere) pentru artera coronară dreaptă și stângă. Investigația s-a făcut în medie la 9 zile după operație (7-17 zile).

Notăm dintre rezultate următoarele:

Coronarografia selectivă arată permeabilitatea grafturilor, de fapt a anastomozelor la 98,5% dintre acestea (109/113). La 4 cazuri apar ocluzii la anastomozele secvențiale. ATC evidențiază permeabilitatea grafturilor și anastomozelor la toți bolnavii (100%), dar nu a recunoscut ocluzia a 4 anastomoze. Ținând seama de aceste date ATC are sensibilitatea de 98,8% și specificitatea de 50,8%. Valoarea predictivă pozitivă a fost 94,6%, iar valoarea predictivă negativă de 99,9%. Autorii constată că ATC este o metodă foarte bună pentru aprecierea permeabilității și a anastomozelor grafturilor arteriale, dar are limită privind aprecierea anastomozelor secvențiale. În total deci, ocluzia a 4 anastomoze nu a putut fi detectată, bolnavii având în momentul examinării o frecvență cardiacă mai mare de 70/m.

Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu", București.

Adresă de contact:

Prof. Dr. Eduard Apetrei, Clinica de Cardiologie, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni 258, 022328, București, România. Tel.: 021.318.07.00

Costul, apreciat de Vicol și col.⁵, pentru evaluarea grafturilor coronariene post operator, este de 400 Euro dacă se folosește ATC și de 800 Euro dacă se utilizează angiografia.

Trebuie ținut cont și de limitele metodei dintre care amintim: artefacte produse de mișcare, frecvența cardiacă (dacă este mai mare de 70/m), bolnavii cu fibrilație atrială nu pot fi examinați, artefacte produse de calcificări, de poziția optimă a volumului imaginii⁶.

Pentru cardiologia invazivă este mai ușor de luat o decizie deoarece în cazul indicației de angioplastie se va face și angiografie convențională pentru verificarea de leziuni.

Se discută de asemenea costul și riscul metodei (mă refer la dozele de iradiere, ce nu pot fi neglijate), în deosebi când este nevoie de repetarea investigației.

Față de rezonanța magnetică, ATC are imagine de o calitate mai bună (datorită grosimii mai mici a secțiunilor și a timpului de scanare mai mic). Dacă dorim date privind funcția ventriculară, date privind cicatricea post infarct miocardic și date privind miocardul viabil, tehnica de ales este rezonanța magnetică⁸.

Tehnica angioplastiei coronariene prin tomografie computerizată (*multislice*) își caută încă locul în algoritmul investigației la un bolnav coronarian. Este de dorit să răspundem la mai multe întrebări: cât de exactă este metoda? poate metoda înlocui proba de efort sau imaginile privind perfuzia miocardică (la repaus sau efort); care este secvența testelor? Care sunt indicațiile ATC? Va fi un chirurg mulțumit cu rezultatul ATC pentru a face o intervenție de revascularizație miocardică? La unele din aceste întrebări s-a dat un răspuns încă parțial⁹.

Cardiologi și radiologi, reprezentând două societăți științifice (SCCT – *Society of Cardiovascular Computer Tomography* și NASCI – *North American Society for Cardiac Imaging*), după o dezbatere ținută la Miami, Florida în Iunie 2007, au produs un consens privind utilizarea angiografiei prin tomografie computerizată⁹. Consensul nu se dorește un ghid, dar oferă informații la zi

pentru cei ce doresc utilizarea metodei. În afara folosirii tomografiei computerizate pentru evaluarea scorului de calciu și a riscului pentru evenimente cardiovasculare, consensul oferă opinii privind ATC la bolnavii asimptomatici, la bolnavii cu sindrom coronarian acut, la bolnavii după angioplastia coronariană cu stent sau la bolnavii post by-pass aorto-coronarian.

Cred că în acest moment tehnica ATC poate fi recomandată pentru evidențierea scorului de calciu la bolnavii cu risc mediu sau crescut de afectare aterosclerotică coronariană, pentru a exclude leziunile coronariene proximale și la bolnavii care, din diverse motive refuză angiografia coronariană. Putem adăuga indicația pentru urmărirea permeabilității grafturilor^{5,7} și evaluarea bolnavilor simptomatici după angioplastie coronariană. În următorii 2-3 ani, sau poate mai repede, se pot contura mai clar și alte indicații ale ATC.

BIBLIOGRAFIE

1. Achenbach S., Daniel W.G. Computed tomography of the heart. In: Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 2008. Saunders Elsevier.
2. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ. Coronary CT angiography. J Nucl Med 2006;47:797-806.
3. Leber AW, Knez A, Becker A, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound. J Am Coll Cardiol 2004;43:1241-7.
4. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol 2006;48: 2508-14.
5. Vicol C, Eifert S, Oberhofer M et al. Comparison Multi Slice computed tomography and elective coronary angiography in arterial T-graft in coronary bypass surgery. Rev. Rom. Cardiol 2007; 22(4): 323-327.
6. Achenbach S. Current and future status on cardiac computed tomography imaging for diagnosis and risk stratification. J Nucl Cardiol 2005, 12 (6):703-713.
7. Baumgartner F, Brundage B, Bleiweis M, et al. Feasibility of ultrafast computed tomography in the early evaluation of coronary bypass patency. Am J Card Imaging 1996; 10(3):170-4.
8. Vignaux O, Paul JF, Duboc D. Multislice CT and MRI of coronary artery disease: current and future role. J Radiol. 2004;85:1786-95.
9. Poon M, Rubin GD, Achenbach S et al. Consensus update on the appropriate usage of cardiac computed tomographic angiography. J. Invasive Cardiol 2007;19:484-490.

ARTICOLE ORIGINALE

Comparison of Multi Slice Computed Tomography and Selective Coronary Angiography in arterial T-Grafts in Coronary Bypass Surgery

Călin Vicol¹, Sandra Eifert, Martin Oberhoffer, Bernd Wintersperger, Peter Boekstegers, Bruno Reichart

Rezumat: **Obiective:** Deși coronarografia reprezintă standardul de aur în evaluarea grafturilor coronariene arteriale (CABG) incluzând conduite terapeutice complexe, studiul nostru și-a propus să compare rezultatele și valoarea angiografiei coronariene cu a tomografiei computerizate multislice (MSCT) după revascularizarea arterială a configurației T-graft. **Metode:** Revascularizarea miocardică a fost efectuată la 26 pacienți prin T-graft (graft arterial liber implantat central în artera mamară internă stângă in situ). Postoperator, angiografia coronariană și MSCT au fost efectuate înainte de externarea pacientului. Rezultatele au fost interpretate de către doi investigatori diferiți. **Rezultate:** Au fost utilizate 59 T-grafturi (cu 113 anastomoze distale) la 26 pacienți. O medie de 3,5 anastomoze periferice au fost necesare per pacient. Coronarografia a arătat o patență a grafturilor de 94,6 % (56/59). Rata de patență a anastomozelor evaluată angiografic a fost de 96,5% (109/113). Toate ocluziile au fost identificate în anastomoze secvențiale. Patența grafturilor evaluate prin MSCT a fost de 100% și rata de patență a anastomozelor a fost de 100%. Valoarea predictivă pozitivă a fost de 94,5% și valoarea predictivă negativă a avut un nivel de 99,9%. **Concluzii:** MSCT este o metodă simplă, mai puțin invazivă și utilă în evaluarea revascularizării arteriale coronariene incluzând configurația T-graft privind anastomoza și patența grafturilor. Pentru anastomozele secvențiale valoarea poate fi limitată și angiografia poate fi o metodă mai bună în acest caz.

Abstract: **Background:** Although coronary angiography is still gold standard in evaluation of coronary artery bypass grafts (CABG) including complex arterial conduit combinations, our study was carried out to compare the results and value of angiography and multi slice computed tomography (MSCT) after arterial revascularisation in T-graft configuration. **Methods:** Myocardial revascularization was performed in 26 patients by means of a T-Graft (free arterial graft centrally implanted into the left internal thoracic artery in situ). Postoperative coronary angiography and MSCT were undertaken before discharge. Results were interpreted separately by two different investigators. **Results:** Fifty nine conduits were utilized to perform T-grafts (113 distal anastomoses) in 26 patients. A mean of 3.5 peripheral anastomoses was established per patient. Angiography showed a bypass graft patency rate of 94.6 % (56/59). In angiography, the patency rate of anastomoses measured 96.5% (109/113). All occlusions were identified in sequential anastomoses. Bypass patency rate measured by MSCT was 100% and the patency rate of anastomoses 100%. Based on these results MSCT showed a sensitivity of 98.9%. Specificity was 50.8%. Positive predictive value was 94.6% and negative predictive value had a level of 99.9%. **Conclusion:** MSCT is a simple, less invasive and useful method as control after arterial coronary revascularisation including T-graft configuration regarding anastomosis and graft patency. For sequential anastomoses value may be restricted and angiography should be preferentially used in this case.

INTRODUCTION

To reduce the number of arterial grafts for coronary revascularization and to perform a total arterial revascularization, conduit combinations such as the T-Graft are used^{1,2}. It is demanding to visualize the T-graft and to control patency: on one hand, in coronary angiography the intubation of the LITA may be difficult. The application of the contrast medium into the LITA may lead to vasospasm and may compromise the T-graft

and consequently the whole coronary system. Puncture of a peripheral arm vein for application of contrast medium is more comfortable for the patient in comparison to puncture of the femoral artery for angiography. Multi-sliced computed tomography (MSCT) offers a less invasive method to visualize the T-graft by systemic application of contrast medium. Cost of the investigation is most favourable to MSCT^{3,4}.

For revascularization of the left anterior descending artery (LAD) the most frequently used graft is the left internal thoracic artery (LITA). The postoperative patency rate is 93% after one year, and after ten years approximately 90%⁵. The utilization of more than one arterial graft had been demonstrated to be superior for long term outcome^{6,7}.

¹ Clinica Universitară Munchen-Grosshadern, Munich, Germany

Adresă de contact:

Dr. Călin Vicol, Clinica Universitară Munchen-Grosshadern, Marchioninistr. 15, Munich D-81377, Germany, calin.vicol@med.uni-muenchen.de

MATERIAL AND METHODS

Coronary surgery with T-graft configuration was carried out in 26 patients. Patient demographics, risk factors and perioperative data were registered. All patients gave their written informed consent.

They underwent coronary angiography on postoperative day 9 (range 7-17) and MSCT on postoperative day 7 (range 6-12).

Selective coronary angiography (FIGURE 1) was performed on postoperative day 9 (range 7-17) in each patient using a transfemoral Judkins approach with a number of different projections. A mean of 6.3 and 2.3 different views were acquired of the left and right coronary artery, respectively. The T-grafts were selectively catheterized. The cineangiograms were recorded digitally and displayed on the NT work station (ACOM V2.1, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Coronary artery grafts were classified as significantly stenosed if the luminal diameter reduction was more than 50%⁸.

MSCT angiography (FIGURE 2) was performed on a 16-detector-row scanner (Somatom Sensation16, Siemens Medical Solutions Forchheim, Germany) with a gantry speed of 420 ms/360°. All investigations

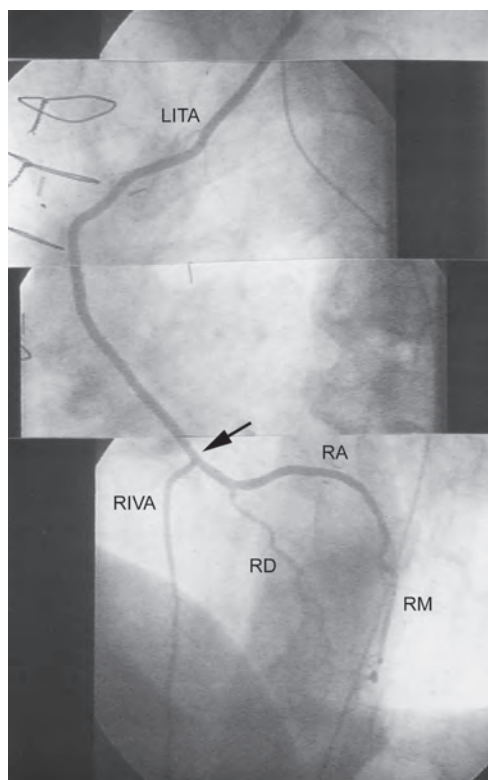


Figure 1. Selective angiography of T-graft consisting on left internal thoracic artery (LITA) to Ramus interventricularis anterior (RIVA) and Radial artery (RA) as sequential graft to Ramus diagonalis (RD) and Ramus marginalis (RM).



Figure 2. Multi slice computed tomography performed in the same patient showing T-graft patency.

were carried out using retrospective ECG gating and 16 x 0.75 mm slice collimation. Vessel opacification was provided by automated antecubital bolus injection (Medrad Stellant, Pittsburgh, PA) of 140 ml Iopamidol (Solutrast 300, Altana, Konstanz) at a flow rate of 4 ml/s, followed by saline chaser bolus (50ml). Individual bolus optimization was based on test bolus measurements. CT angiography scan range provided coverage from the aortic arch to the diaphragm. Image reconstruction time point was optimized with mid-diastolic reconstruction at 1mm slice thickness and 0.7mm increment. Image interpretation was based on axial slices as well as on 3D volume rendering (VR). To minimize pulsation artifacts in patients with heart rate >70bpm, administration of beta-blocker was performed unless contraindicated. MSCT was assessed by the radiologist without knowledge of the findings of selective coronary angiography⁹.

Results of angiography and MSCT were compared. Sensitivity, specificity and positive as well as negative predictive values were recorded.

DATA ANALYSIS

Statistics were analysed by Fisher-Test. The sensitivity and specificity of MSCT for the assessment of bypass graft patency and anastomoses evaluation were calculated using the following definitions, and expressed as a percentage:

$\text{SENSITIVITY} = [\text{true positive} / (\text{true positive} + \text{false negative})] \times 100$

$\text{SPECIFICITY} = [\text{true negative} / (\text{true negative} + \text{false positive})] \times 100$,

Positive predictive value = true positive/(true positive + false positive)

Negative predictive value = true negative/(true negative + false negative)¹⁰

RESULTS

Twenty six patients (19 men, 7 women, mean age 66 ± 9 years) underwent myocardial revascularization, 16 of them on cardiopulmonary bypass (CPB) under moderate hypothermia (31 to 33°C) and cold crystalloid cardioplegic arrest (Custodiol, Köhler AG, Germany). Ten patients were operated off pump using the STARFISH™ system to position the heart and using the OCTOPUS® system (both Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) to stabilize the target coronary artery.

Patient demographics and operative data are summarized in TABLE 1 and TABLE 2.

Two types of revascularization were distinguished. Type I meant revascularization of the left coronary system. Type II was revascularization of left and right coronary artery. In both groups bypasses were established by means of a T-graft conduit consisting of LITA to LAD and right internal thoracic artery (RITA) or radial artery (RA) as free graft. Type I was recorded in 16 patients and type II in 10 patients of our population.

59 grafts were used to establish a total number of 113 distal anastomoses in T-graft configuration. In each patient, the T-graft was applied with an average number of 3.5 peripheral anastomoses. In TABLE 3 utilized conduits for T-graft are demonstrated.

Intraoperatively, in all cases, the T graft performance was successful. The intraoperative patency rate measured 100% proved by transit time measurement of the deployed grafts. Mean flow over the T-graft measured 60 ± 34.6 ml/min (range 23-240). In one patient temporary ST-segment elevations occurred at the time point of chest closure, but normalized few minutes later. Patients were transferred to intensive care unit postoperatively and stayed there for 60 ± 12 hours. Mean ventilation time measured 16.5 ± 12 hours. One patient developed new atrial fibrillation. In one case wound healing was disturbed postoperatively. It was successfully treated with omentum plasty. Six patients (23.8%) had transient postoperative renal insufficiency (mean creatinine level 1.4 mg/dl). There were no hospital deaths. Based on laboratory results (creatinine kinase and MB-fraction as well as troponin I) and ECG findings there were no myocardial infarction.

In angiography, carried out on postoperative day 9 (range 7-17), the patency rate of grafts measured 94.6% (56/59). Three bypass grafts, one RITA and 2 RA were occluded. Four anastomoses were involved in these bypasses. In angiography, the anastomoses patency rate measured 96.5% (109/113).

MSCT and volume rendering were undertaken on postoperative day 7 (6-12). In 100% bypass grafts and anastomoses were considered patent by MSCT.

In three cases the results of MSCT did not correlate with angiography. Occlusions of three bypass grafts (including 4 anastomoses) were not detected by MSCT. All 4 occluded anastomoses were sequentially sewn anastomoses. In two of these cases heart rate was higher than 70 bpm, while MSCT was performed.

After statistical analysis, sensitivity was 98.9%. Specificity measured 50.8%. This may be due to the fact, that only 3 bypass grafts were truly occluded and general patency rate is high. Positive predictive value was 94.6% and negative predictive value had a level of 99.9%.

DISCUSSION

A reliable imaging technique is unobtainable to proof patency rate of coronary bypass grafts in T-graft configuration. Although conventional coronary angiography is still gold standard, it is not the ideal investigation in evaluation of patency in coronary bypass grafts, although it offers the immediate opportunity of reintervention. Although conventional coronary angiography enables the highest accuracy on the patency status of grafts, it is relatively invasive, costly, and carries potential procedure-related risks. It is a stressful procedure for the patients, and they frequently show reluctance when they are confronted with this technique^{11,12}.

MSCT was established as a non-invasive alternative method. Computer tomography has been utilized in evaluation of bypass grafts since the 80s, a reliable diagnosis (>80%) of arterial and venous bypass grafts was made possible through helical scan computed tomography¹³.

Patency and occlusions of bypass grafts may be detected with accuracy. Bypass grafts are larger than the native coronary arteries. But, as demonstrated in our study, it seems to be more difficult to visualize and evaluate complex arterial conduit constructions with sequential anastomoses such as T-grafts. Especially under the circumstances of further peripheral grafts resolution seems to be limited in a 16-row detector scanner. Additionally, arterial grafts are usually smaller

and have more metal clips than saphenous vein grafts. They create artefacts and consequently the accuracy regarding patency may be diminished^{3,11}.

Patients with arrhythmias such as atrial fibrillation, that is frequently observed after cardiac surgery, can not be evaluated. Motion artefacts, high heart rates and possible calcifications in native coronary arteries can diminish the value of images and cause difficulties in interpretation, especially in regard to resolution in far peripheral sequential anastomoses. Limitations or artefacts may be caused by breathing, high heart rate or not optimal positioning of the image volume, due to both non-invasive methods requiring long time breath-holds, that may reduce the image quality^{14,15}.

In contrast to other non-invasive methods such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), MSCT has a relatively high image quality due to the short scanning time and thin slice thickness. It is faster and has thinner slices than any other non-invasive methods. MRI is the technique of choice to detect myocardial function such as infarcted myocardium and determine its extension as well as assess myocardial viability¹⁶.

In our patient population, all arterial grafts including sequential grafts were considered patent by MSCT by 100%. Sensitivity measured 98.9%. Specificity was 50.8%. Positive predictive value was 94.6% and negative predictive value had a level of 99.9%. The low specificity may additionally be due to the fact, that a heart rate of 70 beats per minute or less would be ideal for this investigation. The relation of image quality and heart rate has been shown for MSCT. In two of three cases, where the patency evaluation was false positive, the heart rate was higher than 70 bpm¹⁷. Additionally, the small calibre of arterial grafts may have impact on the image quality and therefore leading to the low specificity for the MSCT examination. Furthermore, the specificity calculation is only based on a low number of occluded grafts as the vast majority of grafts was patent. The total number of investigated patients may be another reason for our low specificity. On the other hand, based on its high negative predictive value, the clinical application of MSCT angiography instead of invasive angiography may be quite useful in patients who are symptomatic but do not have a high likelihood of occlusions in native coronary arteries and bypass grafts.

These results may indicate that MSCT is a useful method for assessing graft patency after coronary artery bypass grafting on or off pump surgery, but gives limited information about occlusion in complex conduit combinations such as T-graft, especially if

sequential anastomoses were performed. It is an accurate investigation of patients who underwent coronary artery bypass surgery when heart rate is adjustable¹². The newly developed CT scanners may eliminate this problem. Due to technically specialized MSCT (ECG tracing, multiple slices, combined with gantry rotation (up to 375 ms/360°)) artefact free images of high resolution of bypass grafts and native coronary arteries are possible¹⁸.

It is worth mentioning the costs of both types of postoperative investigation: for MSCT costs lay at 400 € per patient. To evaluate graft patency by selective coronary angiography, costs measure approximately 800 € in Germany.

This method could be a highly appropriate technique for screening test in outpatient's follow-up especially in patients with co-morbidities contraindicating conventional coronary angiography.

Acknowledgement

We would like to thank Dr. Schmidt, Institute of Biometry and Epidemiology, University of Munich for her support in statistical analysis.

Dedication

This paper was presented at the Annual Meeting of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2006.

REFERENCES

1. Tector AJ, Amundsen S, Schmahl TM, et al. Total revascularization with T grafts. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:33–38
2. Muneretto C, Bisleri G, Negri A, et al. Total Arterial Myocardial Revascularization With Composite Grafts Improves Results of Coronary Surgery in Elderly: A Prospective Randomized Comparison With Conventional Coronary 3. Artery Bypass Surgery. *Circ* 2003;108: 11–29.
6. Wintersperger BJ, Nikolaou K, Jakobs TF, et al. Cardiac multidetector-row computed tomography: initial experience using 16 detector-row systems. *Crit Rev Comput Tomogr* 2003; 44:27–45
4. Ropers D, Ulzheimer S, Wenkel E, et al. Investigation of aortocoronary artery bypass grafts by multislice spiral computed tomography with electrocardiographic-gated image reconstruction. *Am J Cardiol* 2001; 88:792–5
5. Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg*. 2005 Feb;79(2):544–51; discussion 544–51.
6. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(5):855–72.
7. Vicol C, Raab S, Beyer M. Die total arterielle Myokardrevaskularisation – Strategie, kurz- und mittelfristige Ergebnisse. *Z Kardiol* 2003; 92:222–8
8. Engelmann MG, Knez A, von Smekal A et al. Noninvasive coronary bypass graft imaging after multivessel revascularisation. *Int J Cardiol* 2000; 76:65–74
9. Hong C, Becker CR, Huber A. et al. ECG-gated reconstructed multi-detector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality. *Radiology* 2001; 220:712–717
10. Yoo KJ, Choi D, Choi BW, et al. The comparison of the graft patency after coronary artery bypass grafting using coronary angiography and

- multi-slice computed tomography. Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 24(1):86-91; discussion 91.
11. Schlosser T, Konorza T, Hunold P, et al. Noninvasive visualization of coronary artery bypass grafts using 16-detector row computed tomography. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1224
 12. Achenbach S. Current and future status on cardiac computed tomography imaging for diagnosis and risk stratification. J Nucl Cardiol 2005; 12 (6):703-713
 13. Lu B, Dai RP, Jing BL, et al. Evaluation of coronary artery bypass graft patency using three-dimensional reconstruction and flow study on electron beam tomography. J Comput Assist Tomogr 2000; 24(5):663-7.
 14. Enzweiler CN, Kivelitz DE, Wiese TH et al. Coronary artery bypass grafts: improved electron-beam tomography by prolonging breath holds with preoxygenation. Radiology 2000; 217:278-83.
 15. Ueyama K, Ohashi H, Tsutsumi Y, et al. Evaluation of coronary artery bypass grafts using helical scan computed tomography. Catheter Cardiovasc Interv 1999; 46: 322-6.
 16. Vignaux O, Paul JF, Duboc D. Multislice CT and MRI of coronary artery disease: current and future role. J Radiol. 2004;85(10 Pt 2): 1786-95.
 17. Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A, et al. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography: experience in 94 patients. Clin Imaging 2002; 26:106-11
 17. Baumgartner F, Brundage B, Bleiweis M, et al. Feasibility of ultrafast computed tomography in the early evaluation of coronary bypass patency. Am J Card Imaging 1996; 10(3):170-4.

ARTICOLE ORIGINALE

Factori predictivi de mortalitate într-o cohortă de pacienți spitalizați pentru un prim episod de insuficiență cardiacă

Dan Rușinaru^{1,2}, Mirela Tomescu², Christophe Tribouilloy¹

Rezumat: **Obiective:** Obiectivul acestui studiu prospectiv este evaluarea supraviețuirii unei populații contemporane cu insuficiență cardiacă (IC) nou diagnosticată. **Material și metode:** Am analizat caracteristicile, tratamentul și factorii asociați cu mortalitatea într-o cohortă de 799 pacienți (410 bărbați și 389 femei, vârstă medie 75 ± 12 ani) spitalizați pentru un prim episod de IC. **Rezultate:** Etiologia IC a fost predominant ischemică (40%) și hipertensivă (39%). Frația de ejeție ventriculară stângă (FE) a fost determinată în 83% din cazuri, 55% din pacienți având $FE > 50\%$. Inhibitorii enzimei de conversie și betablocantele au fost prescrise la externare la 55% și respectiv 23% dintre supraviețuitori. În cei 5 ani de urmărire au fost înregistrate 481 decese (60%). Supraviețuirea a fost de 80% la 6 luni și 40% la 5 ani. Peste 60% din decese au fost de cauză cardiovasculară. În analiză multivariabilă, vârsta înaintată, tensiunea arterială sistolică joasă la internare, etiologia ischemică, fibrilația atrială, comorbiditățile (insuficiența renală, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral, bronhopneumopatia cronică obstructivă) și hiponatremia au fost factori de prognostic defavorabil la 5 ani. FE redusă ($< 50\%$) nu a fost asociată semnificativ cu mortalitatea ($HR=0.98$; 95% CI 0.78-1.22; $p=0.83$). **Concluzii:** Prognosticul pacienților spitalizați cu IC rămâne rezervat, iar tratamentul medical suboptimal. Comorbiditățile influențează semnificativ prognosticul pe termen lung al acestor pacienți.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, supraviețuire, comorbidități

Abstract: **Aims:** The aim of this prospective study is to assess the long-term survival of a contemporary population with newly diagnosed heart failure (HF). **Material and methods:** We analyzed the clinical features, treatment and factors associated with mortality in a cohort of 799 patients (410 men and 389 women, mean age 75 ± 12 years) hospitalized for a first episode of HF. **Results:** The etiology of HF was mostly ischemic (40%) and hypertensive (39%). Left ventricular ejection fraction (EF) was measured in 83% of cases, 55% of patients having an $EF > 50\%$. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and betablockers were prescribed at discharge in 55% and respectively 23% of the surviving patients. During the 5-year follow-up, 481 patients died (60%). Overall survival was of 80% at 6 months and 40% at 5 years. In over 60% of deaths, the causes were cardiovascular. On multivariable analysis, older age, low systolic blood pressure on admission, ischemic etiology of HF, atrial fibrillation, comorbidities (renal failure, diabetes mellitus, stroke, chronic obstructive pulmonary disease) and hyponatremia were factors associated to an adverse 5-year outcome. Reduced EF ($< 50\%$) was not significantly associated with overall mortality ($HR=0.98$; 95%CI 0.78-1.22; $p=0.83$). **Conclusions:** Prognosis in patients hospitalized for HF is still guarded and medical treatment underused. Comorbidities have a significant impact on the long-term prognosis of these patients.

Key words: heart failure, survival, comorbidities

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o cauză majoră de morbiditate și deces. În Statele Unite, aproximativ 5 milioane de pacienți suferă de IC¹, în timp ce în Europa, într-o populație de 900 de milioane de locuitori, se înregistrează peste 10 milioane de pacienți cu IC². Frecvența spitalizărilor pentru IC a crescut cu peste 150%

în ultimii 20 de ani, IC fiind cea mai frecventă cauză de spitalizare pentru populația în vârstă de peste 65 de ani. Progresele realizate în îngrijirea pacienților cu IC și fenomenul de îmbătrânire a populației sunt probabil responsabile de această veritabilă „epidemie”. Astfel, în țările dezvoltate, IC tinde să devină un sindrom cardio-geriatric cu implicații economico-sociale majore.

Prognosticul pe termen lung al pacienților cu IC rămâne rezervat³⁻⁶. Mortalitatea anuală de până la 50% a pacienților cu IC observată în diferite studii populaționale este net superioară cifrelor raportate de trialurile clinice. Există puține studii populaționale care oferă o perspectivă contemporană generală asupra prognosticului pacienților spitalizați pentru IC.

Numeroși factori predictivi de mortalitate au fost identificați în trialurile clinice în IC. Aceste studii au

¹ INSERM, ERI 12, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Sud, Amiens, France

² Clinica de Cardiologie ASCAR, Spitalul Municipal Timișoara

Adresă de contact:

Dr. Dan Rușinaru, Spitalul Municipal Timișoara, Clinica de Cardiologie ASCAR, Bv. Revoluției nr. 12, Timișoara; Tel. personal: 0040-723-591-661; 0040-256-200-134; Tel. clinică: 0040-256-498345; Fax: 0040-256-220636; E-mail: drusinaru2003@yahoo.com

inclus pacienți relativ tineri, în marea lor majoritate cu disfuncție ventriculară stângă sistolică, stabili din punct de vedere clinic și cu un număr limitat de comorbidități, populații semnificativ diferite de pacienții din practica clinică curentă.

În studiul de față am urmărit în mod prospectiv o cohortă contemporană de pacienți consecutivi spitalizați pentru un prim episod de IC în anul 2000 în departamentul Somme (Franța). Am studiat caracteristicile clinice și prognosticul pe termen lung al acestor pacienți și am identificat factorii asociați cu un prognostic defavorabil.

MATERIAL ȘI METODE

Populația și colectarea datelor

Departamentul Somme, situat în nordul Franței are o populație de 555 551 locuitori conform recensământului din 1999. În acest departament există 11 unități sanitare care spitalizează bolnavi cu IC: 1 spital universitar, 7 spitale municipale, 2 clinici private și o unitate de spitalizare pe termen mediu și lung. Cardiologii, internștii și medicii de medicină generală din aceste 11 centre au participat la recrutarea pacienților.

Au fost recrutați pacienți consecutivi în vârstă de peste 20 de ani spitalizați pentru un prim episod de IC în aceste unități în anul 2000. Pacienții fără domiciliu stabil în departamentul Somme și pacienții spitalizați pentru agravări ale unei IC deja diagnosticate au fost excluși. Diagnosticul de IC a fost pus de către medicul curant conform antecedentelor, examenului clinic și radiografiei toracice la internare. Doi cardiologi cu experiență au verificat în timpul perioadei de spitalizare toate foile de observație și au validat diagnosticul de IC în baza criteriilor Framingham modificate de Societatea Europeană de Cardiologie⁷. 12 pacienți din cei 811 inițial recrutați au fost excluși întrucât nu au satisfăcut aceste criterii. În final, 799 pacienți (410 bărbați și 389 femei) au fost incluși în studiu.

Fracția de ejeție ventriculară stângă (FE) a fost determinată în timpul spitalizării prin ecocardiografie (n=648) și/sau ventriculografie stângă (n=103). Examele ecocardiografice au fost efectuate conform recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie⁸. În cazurile în care ambele metode au fost disponibile, a fost calculată o FE medie. Conform recomandărilor actuale, IC cu funcție sistolică păstrată (ICFSP) a fost definită în prezența asocierii între un diagnostic clinic de IC și o FE >50%^{4,5,9}. FE a fost evaluată în 83% din cazuri (n=662).

Pacienții cu antecedente documentate de cardiopatie ischemică, infarct miocardic recent, angină pectorală sau cu boală coronariană confirmată angiocoronarografic au fost considerați ca având etiologie ischemică. Etiologia hipertensivă a fost reținută în absența cardiopatiei ischemice sau cardiopatiilor valvulare pentru pacienții cu valori tensionale persistent crescute în timpul spitalizării (>160/95 mmHg), cu un diagnostic anterior documentat de hipertensiune arterială sau cu tensiune arterială normală sub tratament hipotensor¹⁰. Etiologia valvulară a fost identificată pe baza antecedentelor, examenului clinic și ecocardiografiei. Un număr redus de pacienți au prezentat cardiomiopatii dilatative, restrictive sau hipertrofice, pericardită cronică constrictivă sau alte cauze rare de IC.

Tratamentul medical la externare a fost notat în fișe separate. A fost înregistrată prescrierea principalelor clase terapeutice în IC.

Prognostic

Pacienții au fost urmăriți timp de 5 ani. A fost determinată mortalitatea globală și mortalitatea de cauză cardiovasculară la 1, 3 și 5 ani de la internare. Moartea subită a fost considerată moarte de cauză cardiovasculară. Statusul vital a fost obținut pe baza consultațiilor la medicul generalist sau cardiolog sau din registrele de deces. Cauzele de deces au fost obținute fie prin consultarea foilor de observație, a certificatelor de deces și rapoartelor de autopsie, fie prin contactarea telefonică a medicilor generaliști. Niciun pacient nu a fost pierdut din vedere la 1 și 3 ani. 5 pacienți (0,6%) au fost pierduți din vedere la 5 ani.

Analiză statistică

Variabilele numerice au fost exprimate ca valoare medie+deviație standard și au fost comparate între grupuri printr-un test *t* Student. Variabilele categorice au fost exprimate ca procente de frecvență și comparate printr-un test χ^2 pentru variabile categorice. Am determinat riscurile relative de mortalitate la 6 luni și la 5 ani de la prima spitalizare pentru IC asociate cu anumite variabile cu ajutorul modelelor de hazard proporțional Cox în analiză univariată și multivariabilă. Modelele multivariabile au fost realizate în regresie retrogradă și au inclus variabile candidat de importanță prognostică majoră (vârsta, sexul, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, insuficiența renală) și variabilele asociate cu mortalitatea în analiză univariată ($p<0,10$). Toate variabilele au fost folosite sub formă categorică. Hiponatremia a fost definită de o valoare plasmatică <135mEq/l, iar insuficiența renală de o valoare a clearance-ului de creatinină <60ml/

min/1,73m²sc¹¹. Pentru grupul de pacienți la care FE a fost evaluată, am construit un model separat în care a fost inclusă și FE ca variabilă categorică (FE>50% și FE<50%). Validitatea ipotezei hazardului proporțional a fost testată și confirmată prin examinarea curbelor log-minus-log și a covariabilelor dependente de timp. Pentru toate testele, o valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă.

Considerații etice

Studiul respectă principiile statuate în Declarația de la Helsinki și a fost aprobat de comisia locală de etică. Consimțământul pacienților a fost obținut în mod sistematic înaintea includerii în baza de date. Baza de date a fost aprobată de Comisia pentru Securitate Informatică din Franța.

REZULTATE

Caracteristicile de bază ale populației studiate

Studiul a inclus 799 pacienți (410 bărbați și 389 femei, vârsta medie 75 ± 12 ani). Bărbații au avut o vârstă medie de 72 ± 12 ani, iar femeile de 78 ± 11 ani ($p < 0,001$). 77% dintre pacienți au fost în vârstă peste 70 de ani, iar 38% în vârstă de peste 80 de ani. Durata medie de spitalizare a fost de $10,8 \pm 7$ zile. 26% dintre pacienți au fost internați în secții de terapie intensivă. Majoritatea pacienților au fost în clasa NYHA III sau IV la internare (95,6%). Factorii de risc cardiovascular cel mai frecvent identificați au fost: hipertensiunea arterială (62%), tabagismul (35%), dislipidemiile (27%) și diabetul zaharat (25%). Fibrilația atrială la internare a fost prezentă în 37% din cazuri.

Etiologia IC a fost identificată în 89% din cazuri ($n=716$), fiind în mare parte ischemică (40%) și hipertensivă (39%). Valvulopatii și cardiomiopatii dilatative au fost identificate în 10% și respectiv 11% din cazuri. Unii pacienți au prezentat o etiologie multiplă. 11% din pacienți nu au avut o cauză identificabilă de IC. Infarctul miocardic a fost prezent în antecedentele a 13% din pacienți.

FE a fost evaluată în 83% din cazuri ($n=662$). 55% dintre pacienți au prezentat ICFSP ($n=368$). Acești pacienți au avut vârste mai înaintate comparativ cu pacienții cu IC sistolică ($75,8 \pm 9,9$ ani față de $70,9 \pm 13,0$ ani, $p < 0,001$). Proporția de pacienți cu ICFSP a fost corelată cu vârsta: 61% din pacienții în vârstă de peste 70 de ani au prezentat ICFSP. ICFSP a fost mai frecventă la pacienții de sex feminin (53% versus 47%, $p < 0,001$). Comorbiditățile extracardiace au fost frecvent întâlnite în populația studiată. Insuficiența renală a fost identificată la internare la 55% din pacienți ($n=441$), iar

bronhopneumopatia cronică obstructivă la 20% din pacienți ($n=156$). 196 pacienți au fost diabetici (25%). Arteriopatia periferică a fost prezentă în 14% din cazuri ($n=110$), iar antecedente de accident vascular cerebral în 5,6% din cazuri ($n=45$).

Diureticele cu acțiune rapidă și inhibitorii enzimei de conversie (IEC) au fost prescrise frecvent la externare (diuretice la 89% din cei 735 supraviețuitori, iar IEC la 55% din supraviețuitori). Betablocantele au fost mult mai rar prescrise, la numai 23% din supraviețuitori. Medicația antialdosteronică și digitală au fost recomandate fiecare în 25% din cazuri (183 pacienți). Antiagregante plachetare au fost administrate la 268 supraviețuitori (37%), iar anticoagulate orale la 214 pacienți (29%). Rata de prescriere a nitraților a fost relativ ridicată (28%), iar a sartanilor și statinelor redusă (4% și respectiv 14% dintre supraviețuitori).

Prognosticul și factorii de mortalitate

În cei 5 ani de urmărire au fost înregistrate 481 decese (60%). Mortalitatea intraspitalicească a fost de 8% ($n=64$). În primele 6 luni au decedat aproximativ 20% din pacienți ($n=158$). Ratele de supraviețuire calculate din momentul internării au fost de 80% la 6 luni, 71% la 1 an, 52% la 3 ani și 40% la 5 ani. În peste 60% din decese cauza a fost cardiovasculară. Mortalitatea de cauză cardiovasculară a fost de 21% la 1 an, 30% la 3 ani și de 38% la 5 ani.

Caracteristicile pacienților decedați în timpul perioadei de urmărire au fost semnificativ diferite de cele ale supraviețuitorilor. Pacienții decedați au fost semnificativ mai vârstnici, cu tensiune arterială joasă la internare și au avut mai frecvent o etiologie ischemică a IC. Bolile asociate (accidentul vascular cerebral, insuficiența renală, bronhopneumopatia cronică obstructivă și arteriopatia periferică) și hiponatremia au fost semnificativ asociate cu mortalitatea la 5 ani în analiză univariată. Pacienții decedați au avut într-un procent mai mare fibrilație atrială la internare. Sexul feminin și ICFSP nu au fost asociate cu un prognostic mai favorabil. Dislipidemia, etiologia valvulară a IC și prezența unei cardiomiopatii dilatative au fost asociate în mod semnificativ cu supraviețuirea (TABELUL 1).

În analiză Cox multivariabilă vârsta înaintată, tensiunea arterială sistolică joasă la internare, insuficiența renală la internare, hiponatremia și etiologia ischemică a IC au fost factori independent asociați cu mortalitatea la 6 luni (TABELUL 2). Vârsta înaintată, tensiunea arterială sistolică joasă la internare, etiologia ischemică a IC, prezența fibrilației atriale, a comorbidităților (accident vascular cerebral, insuficiență renală, bronhopneu-

Tabelul 1. Factori asociați cu mortalitatea în analiză univariată*

Variabilă	6 luni			5 ani		
	RR	95% IC	p	RR	95% IC	p
Date demografice, afecțiuni asociate și antecedente						
Vârsta > 75 ani	2,49	1,71-3,63	<0,001	2,48	2,02-3,03	<0,001
Sexul feminin	1,01	0,74-1,38	0,95	1,05	0,88-1,26	0,58
TAS < 100mmHg	2,84	1,79-4,51	<0,001	1,88	1,34-2,64	<0,001
FC > 100 bpm	1,18	0,86-1,62	0,31	0,96	0,80-1,15	0,64
Fumat activ sau în antecedente	0,81	0,58-1,13	0,21	1,09	0,94-1,32	0,36
Dislipidemie	0,64	0,43-0,94	0,024	0,63	0,51-0,79	<0,001
Diabet zaharat	1,01	0,71-1,45	0,95	1,13	0,92-1,38	0,24
Hipertensiune arterială în antecedente	1,05	0,73-1,39	0,97	1,25	1,04-1,51	0,021
Antecedente de infarct miocardic	1,68	1,13-2,50	0,011	1,33	1,03-1,71	0,029
Fibrilație atrială la internare	1,11	0,80-1,54	0,53	1,31	1,09-1,58	0,004
Antecedente de accident vascular cerebral	1,68	0,97-2,90	0,065	2,05	1,48-2,83	<0,001
Arteriopatie periferică	1,29	0,85-1,95	0,23	1,35	1,06-1,72	0,016
Insuficiență renală la internare	2,39	1,68-3,40	<0,001	1,75	1,45-2,11	<0,001
Bronhopneumopatie cronică obstructivă	0,88	0,58-1,32	0,53	1,27	1,02-1,57	0,032
Etiologie						
Cardiopatie ischemică	1,99	1,45-2,71	<0,001	1,30	1,08-1,26	0,005
Etiologie hipertensivă	0,82	0,59-1,15	0,25	1,13	0,94-1,36	0,20
Etiologie valvulară	0,65	0,34-1,23	0,19	0,72	0,52-1,02	0,062
Cardiomiopatie dilatativă idiopatică	0,32	0,14-0,72	0,006	0,58	0,42-0,83	0,002
Date paraclinice și de laborator						
Bloc de ramură stângă	0,96	0,61-1,52	0,86	1,09	0,84-1,40	0,53
Hipertrofie ventriculară stângă pe ECG	0,56	0,34-0,93	0,024	1,15	0,90-1,55	0,24
Undă Q patologică pe ECG	1,25	0,82-1,92	0,30	1,18	0,92-1,52	0,20
Examen echocardiografic efectuat	0,38	0,27-0,52	<0,001	0,49	0,40-0,60	<0,001
FE <50%	1,36	0,93-1,99	0,11	0,99	0,81-1,22	0,94
Hiponatremie	1,96	1,40-2,73	<0,001	1,68	1,36-2,06	<0,001

* Prescurtări: RR – risc relativ, IC – interval de confidență, TAS – tensiunea arterială sistolică la internare; FC – frecvența cardiacă la internare; ECG – electrocardiogramă; FE – fracție de ejeție ventriculară stângă.

mopatie cronică obstructivă, diabet zaharat) și hiponatremia au fost factori independenți de prognostic defavorabil la 5 ani (TABELUL 2).

În grupul care a beneficiat de evaluarea FE (n=662), în analiză multivariabilă, după ajustare la factorii de prognostic defavorabil identificați, grupul de pacienți cu ICFSP a avut un prognostic comparabil cu grupul cu FE redusă atât la 6 luni (HR=0.90; 95% CI 0.60-1.37; p=0,63) cât și la 5 ani (HR=0.98; 95% CI 0.78-1.22; p=0.83).

DISCUȚIE

Am studiat o populație europeană contemporană spitalizată pentru un prim episod de IC. Profilul acestei populații diferă radical de cel al pacienților din marile trialuri clinice. Pacienții noștri au fost vârstnici, în majoritate de sex feminin, cu numeroase comorbidități extracardice și au prezentat în marea lor majoritate (>90%) IC severă (clasa funcțională NYHA III sau IV) necesitând spitalizare. Pacienții cu ICFSP sever decompensată din studiul nostru sunt diferiți din acest punct de vedere de pacienții cu ICFSP din trialurile

terapeutice în ICFSP (CHARM-Preserved¹², PEP-CHF¹³), fapt care poate explica diferențele de mortalitate dintre studiul nostru și aceste studii. Studiul de față demonstrează că prognosticul pe termen lung al pacienților spitalizați cu IC rămâne rezervat. Identificarea pacienților cu risc crescut de deces poate fi realizată pe baza unor date demografice și clinice ușor de obținut precum și a antecedentelor medicale. Tratamentul acestor pacienți rămâne suboptimal, mai ales în ceea ce privește terapia betablocantă, dar și cea cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Recent, Roger și col. au arătat că supraviețuirea pacienților nou diagnosticați cu IC din Olmsted, Minnesota s-a îmbunătățit în ultimele decade, în timp ce incidența IC a rămas practic neschimbată¹⁴. În cohorta contemporană a studiului Framingham, supraviețuirea pacienților cu IC nou diagnosticată s-a ameliorat de-a lungul timpului, în timp ce incidența IC a diminuat la bărbați și a rămas practic neschimbată la femei¹⁵. În studiul de față am arătat că prognosticul pacienților cu IC rămâne peiorativ. Vârsta medie a pacienților din studiul nostru a fost de 75 ani, comparabilă cu valorile

Tabelul 2. Factori predictivi independenți de mortalitate – rezultatele analizei multivariabile†

Variabilă	RR	95% IC	p
La 6 luni de la prima spitalizare:			
TAS <100mmHg	2,72	1,70-4,36	<0,001
Vârsta >75 ani	2,24	1,52-3,30	<0,001
Insuficiență renală la internare	2,02	1,40-2,92	<0,001
Cardiopatie ischemică	1,73	1,26-2,39	0,001
Hiponatremie	1,63	1,16-2,30	0,005
La 5 ani de la prima spitalizare:			
Vârsta >75 ani	2,37	1,92-2,92	<0,001
TAS <100mmHg	2,12	1,49-3,02	<0,001
Antecedente de accident vascular cerebral	1,85	1,33-2,58	<0,001
Insuficiență renală la internare	1,55	1,28-1,88	<0,001
Bronhopneumopatie cronică obstructivă	1,54	1,24-1,92	<0,001
Hiponatremie	1,43	1,16-1,77	0,001
Fibrilație atrială la internare	1,29	1,07-1,56	0,008
Cardiopatie ischemică	1,25	1,03-1,51	0,022
Diabet zaharat	1,24	1,01-1,54	0,046

† Prescurtări: RR – risc relativ, IC – interval de confidență, TAS – tensiunea arterială sistolică la internare; FC – frecvență cardiacă la internare; ECG – electrocardiogramă; FE – fracție de ejeție ventriculară stângă.

raportate de alte studii populaționale recente^{3-5,14,16,17}. Proporția de femei a fost de 49%, mult superioară trialurilor clinice dar în concordanță cu cifrele raportate în studii epidemiologice și populaționale^{14,18}. Majoritatea pacienților au avut ICFSP, entitate care devine cea mai frecventă formă de IC întâlnită în practica clinică^{5,17}. ICFSP a fost observată mai ales la pacinții vârstnici și la femei.

Supraviețuirea în studiul nostru a fost de numai 80% la 6 luni și de 40% la 5 ani, cifre care susțin prognosticul rezervat al acestor pacienți. Deși există date în favoarea unui prognostic mai favorabil pentru pacienții spitalizați cu IC nou diagnosticată comparativ cu cei spitalizați pentru agravări ale unei IC cunoscute¹⁹, o mortalitate atât de ridicată ridică desigur problema tratamentului suboptimal. IECA, dar mai ales betablocantele sunt încă subutilizate. Întrucât IC a fost cu FE conservată la majoritatea pacienților, problema devine și mai importantă, întrucât tratamentul acestor pacienți rămâne empiric. Prevalența ICFSP în populație este în creștere, prognosticul peiorativ, iar trialurile clinice efectuate în ICFSP au dat rezultate relativ modeste^{12,13,20,21}. Mai mult, recent, *Owan și col.* au arătat că mortalitatea datorată ICFSP a rămas constantă în ultimii 15 ani¹⁷.

În primele 6 luni după spitalizare, mortalitatea în cohorta noastră a fost extrem de mare, în această perioadă înregistrându-se aproximativ un sfert din numărul total de decese. Pentru o mai bună înțelegere a factorilor care afectează prognosticul după o primă spitalizare pentru IC, am evaluat semnificația prognostică independentă a diferiților factori demografici și clinici la 6 luni și la 5 ani de la prima internare. Rezultatele au fost diferite.

Mortalitatea la 6 luni a fost corelată cu severitatea IC la internare. La 6 luni, variabilele asociate în mod independent cu mortalitatea au fost: vârsta înaintată, etiologia ischemică, tensiunea arterială sistolică joasă la internare și anomalii biologice la internare (insuficiența renală și hiponatremia). Pe termen lung, prezența comorbidităților extracardiace a influențat în mod semnificativ supraviețuirea. Astfel, la 5 ani de la prima spitalizare pentru IC bronhopneumopatia cronică obstructivă, antecedentele de accident vascular cerebral și diabetul zaharat au fost semnificativ și independent corelate cu mortalitatea. Asocierea s-a păstrat pentru vârsta înaintată, etiologia ischemică, tensiunea arterială sistolică joasă și anomalii biologice. Fibrilația atrială la internare a fost de asemenea corelată semnificativ cu mortalitatea la 5 ani. Rezultatele noastre subliniază implicațiile prognostice deosebite ale comorbidităților extracardiace la pacienții spitalizați pentru IC²². Aceste comorbidități trebuie luate în seamă în deciziile agresive de tratament intervențional sau chirurgical în populațiile vârstnice cu IC.

Vârsta înaintată a fost un puternic factor predictor de mortalitate, fapt important dacă luăm în seamă procesul actual de îmbătrânire a populației generale și mai ales a populației cu IC. Implicațiile prognostice ale vârstei înaintate au fost evidențiate și în alte studii^{3,5,10,16,23}.

Tensiunea arterială sistolică a fost în studiul de față un factor predictiv de mortalitate atât la 6 luni cât și la 5 ani. Subiectul este controversat în literatură căci unele studii susțin valoarea prognostică a tensiunii arteriale diastolice²⁴ în timp ce altele comunică rezultate comparabile cu ale noastre^{6,25}.

Insuficiența renală este frecventă la pacienții cu IC și este recunoscută ca un factor de mortalitate atât pe termen scurt cât și pe termen lung. Stratificarea riscului și evaluarea strategiilor terapeutice la pacienții cu IC trebuie să țină seama de acest factor. Dacă rolul său prognostic a fost pe deplin clarificat în IC prin disfuncție sistolică, în ICFSP datele sunt mai puțin solide^{26,27}.

Rolul prognostic al diabetului zaharat la pacienții cu IC este foarte controversat. În studiul nostru, în modelul final, diabetul zaharat a fost asociat unui risc semnificativ de deces la 5 ani. Diabetul zaharat a fost identificat ca factor prognostic în câteva studii^{28,29} rezultat neconfirmat însă de alți autori^{30,31}. Mai mult, diabetul a fost asociat cu mortalitatea la pacienții cu disfuncție sistolică ischemică, nu însă și la pacienții cu cardiomiopatii non-ischemice³².

Câteva studii populaționale au identificat bronhopneumopatia cronică obstructivă printre alți factori prognostici de mortalitate pe termen scurt în IC^{3,6,22}. Nu există studii referitoare la impactul acestei comorbidități asupra supraviețuirii pe termen lung în IC. Date recente demonstrează efectele prognostice adverse ale hiponatremiei la pacienți neselectați spitalizați pentru IC³³.

Datele noastre referitoare la lipsa de valoare prognostică a FE sunt în acord cu rezultatele raportate recent de două mari studii populaționale care au confirmat prognosticul sever al pacienților cu ICFSP, comparabil cu cel al IC prin disfuncție sistolică ventriculară stângă^{5,17}.

Cunoașterea acestor comorbidități este utilă pentru estimarea prognosticului și ajustarea terapiei la acești pacienți vârstnici și extrem de fragili. Studii ulterioare sunt necesare pentru o mai bună înțelegere a implicațiilor prognostice ale etiologiei IC și bolilor asociate, mai ales pentru pacienții cu ICFSP.

Limite

Studiul nostru a fost efectuat exclusiv în unități spitalicești, fapt care a permis recrutarea prospectivă a tuturor indivizilor spitalizați pentru un prim episod de IC. Pacienții cu IC tratați exclusiv în ambulator, în unități de spitalizare prelungită sau de către medicul de familie nu au fost incluși. Am recrutat pacienții din toate unitățile sanitare ce spitalizează pacienți cu IC în departamentul Somme (spitale orașenești publice, clinici private și un spital universitar). Prin aceasta am încercat să minimizăm efectul adresabilității întâlnit în studiile efectuate în centre terțiare. În studiu am inclus numai pacienți cu un prim episod de IC, prin aceasta încercând să obținem o populație omogenă și o estimare mai acurată a prognosticului.

Diagnosticul de IC se formulează pe baza unor scoruri ce includ diferite combinații de semne clinice³⁴. În studiul de față, diagnosticul de IC a fost pus de medicul curant și validat de doi cardiologi cu experiență, conform criteriilor Framingham, larg utilizate în studiile epidemiologice³⁴. Peptidele natriuretice pot fi utile în demersul diagnostic, dar nu au fost sistematic utilizate în studiul nostru³⁵. Etiologia hipertensivă a IC a fost probabil supraevaluată în populația noastră, iar cardiopatia ischemică subdiagnosticată, întrucât coronarografia diagnostică a fost practică la o minoritate dintre pacienți. Ecocardiografia în timpul spitalizării inițiale nu a fost efectuată sistematic în primele ore după internare. Evaluarea funcției ventriculare stângi a fost efectuată la 83% din populația studiată, cifră acceptabilă prin comparație cu alte studii recente în care 42-76% din pacienți au beneficiat de această procedură diagnostică⁴.

CONCLUZII

Rezultatele acestui studiu ce vizează o populație europeană contemporană cu IC subliniază că prognosticul acestor pacienți rămâne extrem de rezervat în ciuda terapiei moderne. Factorii predictivi pentru mortalitatea pe termen scurt sunt legați mai ales de severitatea IC la internare. Pe termen lung, supraviețuirea pacienților cu IC este semnificativ influențată de comorbiditățile extra-cardiace. Cunoașterea și tratarea lor eficientă ar putea influența favorabil supraviețuirea acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007-18.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Executive Summary (Update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1115-40.
3. Jong P, Vowinkel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1689-94.
4. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota in 1991. *Circulation* 1998; 8:2282-9.
5. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 335:260-9.
6. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003; 290: 2581-7.
7. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995; 16:741-51.
8. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on clinical application of echocardiography). *Circulation* 1997; 95:1686-744.

9. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
10. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999;20:421-8.
11. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-47.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
13. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27:2238-345.
14. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
15. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1397-402.
16. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003; 89:615-20.
17. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
18. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217-23.
19. Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:3011-3017.
20. Flather M, Shibata M, Coats A, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admissions in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
21. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure. The Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
22. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1226-33.
23. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J* 2007; 28:1310-8.
24. Pocock SJ, Yang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27: 65-75.
25. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217-26.
26. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
27. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
28. From AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006; 119:591-9.
29. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al. The effect of diabetes on outcome of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:914-22.
30. de Groote P, Lamblin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25:656-62.
31. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007;154:277.e1-277e8.
32. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:421-8.
33. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007;28:980-8.
34. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
35. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-7.

REFERATE GENERALE

Date actualizate privind contraindicațiile examinării prin rezonanță magnetică

Raluca Bîrzu, Ioan M. Coman

Pentru diagnosticul și managementul multor afecțiuni¹, rezonanța magnetică (RM) este deja o metodă bine implementată în practică. Aceasta se datorează faptului că are o capacitate neegalată de a discrimina și a caracteriza - fără iradiere - diferite țesuturi. RM a devenit metoda imagistică de referință pentru a explora sistemul nervos central, sistemul musculo-scheletal, pentru a evalua diferite afecțiuni oncologice; și în domeniul cardiologiei are o excelentă performanță în investigarea masei, structurii, perfuziei și viabilității miocardului, cât și a malformațiilor cardiace complexe².

RM este o modalitate imagistică foarte sigură, întrucât nu folosește radiații ionizante, reacțiile adverse la substanțele de contrast folosite sunt minore și foarte rare, neexistând, până în prezent, date care să arate eventuale efecte biologice adverse ale expunerii la câmpurile magnetice puternice sau la pulsările de radiofrecvență folosite³. Totuși, câmpul magnetic din scannerele RM (de 10.000-30.000 de ori mai mare decât câmpul magnetic al Pământului) poate fi periculos, deoarece metalele feromagnetice atrase de magnet cu o viteză foarte mare devin proiectile, ceea ce poate provoca injurii serioase.

Fiecare departament RM are o fișă de solicitare tip a unui anumit examen RM, care conține un chestionar adresat pacientului în scopul de a identifica eventualele implanturi medicale sau corpi străini metalici care pot fi periculoși în timpul examinării.

În principiu, stucturile metalice menționate trebuiesc evaluate în ceea ce privește⁴:

- siguranța = lipsa potențialului de a produce injurie
- compatibilitatea = siguranța plus faptul de a nu afecta funcționalitatea implantului și de a nu fi sursă de artefacte pentru imaginea examinată.

Clasificarea FDA (inclusă în recentul "Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cardiovascular Devices" Statement al AHA/ACC)²⁶ include categoriile:

"MR safe" (utilizare sigură - necondiționată)

"MR conditional" (utilizare condiționată): fără incidente în condiții specifice - bine precizate - ale câmpului/gradientilor de câmp magnetic, emisiei de RF și ratei de absorbție specifică

"MR unsafe" (utilizare nerecomandată).

De aceste testări se ocupă instituții specializate (ex. ASTM = American Society for Testing and Materials), care în urma unor măsurători și teste standardizate pot aproba pentru un anumit implant/device termenul de "MRI safe".

Efectele negative potențiale ale examinării prin RM cardiacă pot fi legate de prezența: câmpului magnetic principal, de prezența gradientilor magnetici și de utilizarea semnalelor de radiofrecvență.

Riscul pus de implanturi în cursul examinării depinde de regiunea anatomică examinată, de tipul de metal din care este fabricat produsul și de vechimea implantului (pentru cele slab feromagnetice s-a propus o examinare după cel puțin 6 săptămâni de la implantare).

Pentru a se asigura securitatea examinării trebuie cunoscute și trebuie să fie făcute disponibile în scris datele originale ale implantului^{3,6}, fie de către pacient, fie de către medicul curant. Nu se acceptă în nicio circumstanță confirmări orale referitoare la eventuala siguranță a unui implant în mediul RM.

De notat că o examinare RM anterioară fără incidente nu trebuie considerată un certificat de siguranță pentru o nouă examinare, deoarece există o variabilitate importantă între examinări în ceea ce privește intensitatea câmpului magnetic, gradientul său spațial, orientarea implantului față de câmpul magnetic.

În practica curentă, bolnavi purtători ai unor astfel de obiecte (poziționate intracardiac/vascular sau extra-vascular) ar putea beneficia de o evaluare RM de sferă cardiacă sau extracardiacă.

Contraindicațiile clasice ale examinării lor prin RM sunt prezența de:

- pacemakere (PM)/defibrilatoare interne (ICD)

Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu", București.

Adresă de contact:

Dr. Raluca Bîrzu, Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu", Șos. Fundeni 258, sector 2, București, Tel. +40213180700. E-mail: birzu_raluca@yahoo.com

- clipsuri feromagnetice pentru anevrisme cerebrale
- neurostimulatoare
- pompe implantate pentru insulină/alte medicamente
- stimulatoare de creștere osoasă
- implante cohleare
- corpi străini metalici la nivelul orbitei

Alte contraindicații medicale se referă la:

- pacienții instabili hemodinamici⁵
- cei care suferă de claustrofobie și la care sedarea este contraindicată sau insuficientă;
- examinarea se face cu precauție la pacienții cu istoric de convulsii.

În fine, există categorii de pacienți care au o contraindicație pentru administrarea substanței de contrast: hemoglobinopatii, insuficiență renală cronică (clearance al creatininei <20 ml/min). În ultimii ani, la pacienții cu insuficiență renală avansată la care s-a injectat substanța de contrast pe bază de gadolinu au fost descrise mai multe cazuri de fibroză sistemică nefrogenă^{24,25}, ceea ce a condus la atenționări din partea FDA privind utilizarea substanței de contrast la această categorie de pacienți.

Pentru **pacientele însărcinate**, examinarea nu este interzisă, dar se recomandă prudență și analizarea cu atenție a raportului risc-beneficiu. Nu sunt documentate riscuri teratogene date de examinarea RM în timpul sarcinii, dar nici nu se pot aprecia efectele tardive, fiind o metodă folosită larg doar în ultimii 10 ani^{3,4}.

Tatuajele și machiajul permanent pot produce leziuni termice și, ca măsură de precauție, se vor aplica pe zona respectivă comprese reci^{3,6}.

Vom încerca să facem în continuare **o trecere în revistă a altor situații frecvente din practica medicală, cât și o analiză a nuanțurilor survenite la capitolele contraindicațiilor clasice menționate.**

Luând în considerare rezultatele a numeroase studii *in vitro* și *in vivo*, se consideră astăzi că

Nu reprezintă o contraindicație pentru explorarea RM următoarele tipuri de implante³⁻⁶:

I. Clipsuri chirurgicale, materiale de osteosinteză, suturi folosite pentru sternotomie

Excepții – cum aminteam – sunt clipsurile folosite pentru anevrismele cerebrale; orice asemenea implant care este fabricat din materiale cu proprietăți feromagnetice reprezintă o contraindicație strictă pentru examenul RM, expunerea la câmpul magnetic putând avea consecințe grave sau chiar letale. Sunt considerate “MRI safe” clipsurile pentru anevrisme cerebrale din materiale non-feromagnetice/slab feromagnetice (ex.: titan pur/în aliaj); datele trebuie obținute de pe ambalajul

original sau prin documente medicale scrise, parafate de medic.

II. Stenturi și filtre intravasculare: Cele din materiale non feromagnetice (așa cum sunt în general toate stenturile folosite actual în practica obișnuită – inclusiv stenturile active farmacologic tip Cypher (Johnson & Johnson/Cordis), Taxus Express (Boston Scientific), Taxus Liberté (Boston Scientific) și Endeavor (Medtronic) sunt sigure (la 1,5 și 3 T) imediat după implantare.

În cazul celor (puține) cu slabe proprietăți magnetice (stent-grafturi aortice Zenith AAA [Cook], Endologix AAA [Endologix] și Lifepath AAA [Edwards Lifescience] există artefacte severe ce fac dificilă evaluarea zonei, iar examinarea RM se recomandă a se face după 6-8 săptămâni de la implantare, atunci când dispozitivul este bine ancorat în peretele vasului.

Stenturile iliaze Zenith/Cook nu au indici de siguranță pentru folosirea sub câmp magnetic.

Pot fi supuși de regulă unei examinări RM cardiace pacienții care sunt purtători de dispozitive de închidere a DSA și DSV, de “coil”-uri de embolizare și de filtre de venă cavă.

III. Proteze valvulare – există date de siguranță (lipsa unei tracționări notabile și efect termic neglijabil) pentru cel puțin 54 diferite tipuri de proteze metalice și 37 diferite inele de anuloplastie²³, majoritatea datelor provenind din studii care au utilizat câmpuri de 1,5T; nu s-au raportat incidente sau injurii legate de prezența lor, dar interferența cu calitatea imaginii în zonă scade notabil valoarea examinării. Există probleme legate de tipurile foarte vechi (din familia Starr-Edwards), și, prin excepție, există rezerve privind expunerea la câmp magnetic a protezelor nou implantate și a celor cu semne de dezinserție parțială.

IV. Obturații dentare, aparate ortodontice

V. Catetere intravasculare, dispozitive de acces vascular

VI. Dispozitive contraceptive

Excepție: dispozitive intrauterine din oțel inoxidabil care nu au fost testate⁷.

VII. Fire și electrozi ai stimulatoarelor externe (epicardice) temporare, la pacienții postchirurgie cardiacă.

Deși scanarea nu este contraindicată în situațiile menționate anterior, toate implanturile menționate pot produce reacții termice locale și artefacte și, în consecință, pot îngreuna interpretarea imaginilor obținute.

Reprezintă o contraindicație de evaluare RM:

1. Firele metalice implantate sau reținute în arii anatomic și/sau funcțional sensibile (cord, creier),

Tabelul 1. Tipuri de implanturi medicale care constituie o contraindicație pentru examinarea prin RM

Tipuri de implant	Observații
Pacemaker, defibrilator intern	
Clipsuri pentru anevrisme cerebrale	Fabricate din materiale feromagnetice
Neurostimulatoare	
Pompe pentru insulină/alte medicamente	
Stimulatoare de creștere osoasă	Excepție: modele noi, cu protocol strict de examinare
Implant auricular	
Corpuri străine metalice la nivelul orbitei	

spre exemplu sonde transvenoase abandonate ale cardiostimulatoarelor permanente.

2. Implanturile dentare/oculare activate prin mecanisme magnetice.

Unele contraindicații clasice menționate în lista inițială încep să fie disputate. Astfel, unele modele noi de neuro-stimulatoare, stimulatoare de creștere osoasă, pompe de infuzie a medicamentelor – cu un protocol strict verificat de către producători – au eticheta de “MRI safe”⁴ și pot fi admise la explorare.

Cel mai controversat capitol privind siguranța RM este probabil cel legat de scanarea pacienților purtători de dispozitive cardiace implantabile tip pacemaker și defibrilator intern. Prezența acestor dispozitive este clasic considerată o contraindicație pentru explorarea RM, iar în literatură sunt raportate aproximativ 10 cazuri de deces atribuite acestei examinări la pacienții cu pacemaker^{9,13}. Cum din ce în ce mai mulți pacienți devin purtători de sisteme cardiace implantabile, în SUA se estimează că explorarea RM este refuzată anual (datorită incidentelor potențiale) unui număr de aproximativ 400.000 de persoane^{2,8,13}. Aceasta devine o problemă de sănătate publică, deoarece trebuie să se recurgă la metode de diagnostic, iradiante sau invazive, ceea ce poate conduce la o posibilă rată a diagnosticului și/sau creștere a morbidității¹³.

Există multiple interacțiuni adverse potențiale între sistemul de RM și dispozitivele cardiace din această categorie, incluzând:

1. *Mișcări de translație și torsiune* ale dispozitivului sau componentelor sale, ceea ce poate provoca disconfort sau chiar fractura proximală a sondeilor¹².
2. *Comportament imprevizibil al releului magnetic* folosit în testul cu magnet (reed switch).

În situații obișnuite, expunerea la câmp magnetic static determină activarea sa și trece PM la modul asincron (șuntând sistemul de sensing al aparatului), la o frecvență fixă, specifică modelului; acesta este principiul testului cu magnet.

Numeroase studii de RM au dovedit însă că releul nu rămâne obligatoriu activat în câmpuri magnetice puternice (0,5–3T), iar starea sa nu poate fi previzibilă cu certitudine în situații clinice, ceea ce are implicații importante pentru siguranța examinării^{12,14,18}.

3. Efect de încălzire, care este maxim la granița țesut-electrod^{12,15,16} – poate produce deteriorarea pragurilor de pacing și chiar perforarea miocardului^{10,12}.
4. Pacing rapid în timpul examinării – nu are o explicație sigură, luându-se în discuție inducerea de curenți în sondele PM, datorită gradientilor câmpului magnetic^{9,10,12} sau pulsurilor de radiofrecvență^{10,12}.
5. Inhibarea pacingului – produs prin inducerea la nivelul sondelor de curenți peste pragul de sensing^{9,10}.
6. Descărcare de șocuri inadecvate, în cazul defibrilatoarelor interne, prin producerea de curenți interpretați ca fibrilație ventriculară⁹.
7. Alterarea programabilității aparatului, unele aparate necesitând înlocuire^{9,17}.

În ciuda tuturor acestor probleme și temeri, în ultimii ani s-au realizat numeroase studii *in vitro* dar și *in vivo*²², menite să testeze siguranța examinării prin RM la pacienții purtători de PM sau ICD (TABEL 2).

Merită mai ales comentat studiul lui Nazarian și col.⁸ care au urmărit 68 de examinări RM (cardiace și non-cardiace) la 1,5 T, efectuate la 55 de pacienți; dintre aceștia 56% aveau PM (iar 22% erau dependenți de cardiostimularea artificială) și 44% erau purtători de defibrilator intern. Având în vedere dovezile crescânde că RM poate fi făcută în siguranță la pacienții cu sisteme cardiace implantabile, autorii au încercat să standardizeze diversele metodologii folosite până în prezent pentru a dezvolta și a testa un protocol care să permită acestor pacienți o examinare sigură.

Protocolul începe prin selectarea aparatelor testate anterior în condiții extreme și excluderea acelor care au dovedit interferențe electromagnetice; s-au exclus

Tabelul 2. Studii clinice^{12,13,19-21} publicate în ultimii ani, referitoare la examinarea RM la pacienții purtători de PM/ ICD (PM=pacemaker, ICD=defibrilator intern, T=Tesla, r. s.= reed switch)

Autor	Nr. pac./ Nr. examin.	Tip device	Putere câmp	Rezultate	Monitorizare
SOMMER & VAHLHAUS 2000	44/51	PM –progr. asincronă 40/min	0,5 T	- fără incidente - la 69% r.s. a rămas activat	- ECG - SaO2 - interogare PM
MARTIN & COMAN 2004	54/62	PM – fără reprogramare (ORICE LOCALIZ)	1,5 T	- 2 pac au avut simptome - 1,9% modific. prag de pacing - fără aritmii	- ECG - interogare PM
SCHMIEDEL 2005	45/63	PM - progr. asincronă (CRANIU)	1,5 T	- fără deteriorări sau modificări ale parametr.	- ECG - SaO2 - interogare PM
GIMBEL & BAILEY 2005	10/11	PM - progr. asincronă 60/min (CAP-GAT)	1,5 T	- fără simpt., aritmii, modific. prag sensing - 7 PM - modific. prag de pacing	
GIMBEL & KANAL 2005	7/8	ICD - <i>Therapy off</i>	1,5 T	- fără incidente	

pacienții cu implanturi mai recente de 6 săptămâni sau cu sonde transvenoase sau electrozi epicardici abandonati. Pacienților dependenți de PM li s-au reprogramat aparatele în mod asincron (VOO/DOO), pentru a se evita inhibarea inadecvată prin detectarea pulsurilor de radiofrecvență, iar pacienții non-dependenți de PM au fost trecuți în mod VVI/DDI, pentru a evita activarea inadecvată a pacingului prin pulsurile de radiofrecvență. Funcțiile suplimentare ale aparatelor, precum și funcția de terapie a defibrilatoarelor au fost oprite.

Examinarea a fost monitorizată continuu de către radiolog și electrofiziolog prin ECG, puls oximetrie, măsurarea TA, cu interogarea device-ului înainte/după examinare, precum și la controalele ulterioare programate.

Rezultate studiului au fost încurajatoare: nu s-au înregistrat simptome, nu s-au produs inhibarea pacingului sau pacing rapid, nu au existat modificări semnificative ale parametrilor aparatelor imediat sau pe termen lung. Mai important poate, problemele diagnostice au fost rezolvate în 100% dintre studiile extratoracice și în 93% dintre studiile toracice; în 9 cazuri s-a diagnosticat sau stadializat boala malignă.

În 2004, Colegiul American de Radiologie⁶ a elaborat un ghid pentru o explorare în siguranță a pacienților purtători de dispozitive cardiace. Pacienții sunt împărțiți în 3 categorii: cei non-dependenți de PM, respectiv ICD și cei dependenți, la care explorarea este considerată ca fiind absolut contraindicată.

Condițiile de examinare includ necesitatea ca explorarea RM să fie considerată crucială pentru managementul pacientului și să nu existe altă alternativă imagistică sau să fi fost încercată fără succes. Se corectează

hipoxia, diselectrolitemiile, iar pacientul sau familia semnează consimțământ, după explicarea eventualelor efecte adverse.

Tehnic, în majoritatea cazurilor examinarea se face într-un câmp magnetic de maxim 1,5 T. Aparatul trebuie să fie implantat, preferabil, de peste 4-8 săptămâni, iar imediat înainte de procedură se inactivează PM, precum și funcția de terapie a defibrilatoarelor. Se face o interogare completă a aparatului înainte și imediat după, precum și la 3 luni de la examinare.

Sintetizând situația actuală, deși sute de pacienți cu sisteme cardiace implantate au fost examinați prin RM, faptul că nu s-au dovedit reacții adverse nu este echivalent cu dovedirea siguranței^{2,11}. Conform recomandărilor FDA (*Food and Drug Administration*) și Statementului AHA/ACC modelele actuale de PM sau ICD nu sunt nici sigure, nici compatibile cu examinarea prin RM. Aceasta trebuie considerată în continuare ca o contraindicație relativă la acești pacienți și (eventualele) examinări de excepție făcute în centre de expertiză, înalt specializate.

Pentru evoluțiile de viitor ale domeniului, clarificarea criteriilor de siguranță pentru examinarea prin rezonanță magnetică a dispozitivelor actuale este importantă, dar decisivă va fi producerea unor device-uri care să fie “MRI safe” prin design și nu din întâmplare¹¹.

BIBLIOGRAFIE

1. ACCF/AHA Clinical Competence Statement on Cardiac Imaging With Computed Tomography and Magnetic Resonance. JACC 2005; 46,2:383-402
2. Pennell DJ; Sechtem UP; Higgins CB et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. Eur Heart J. 25:1940-1965
3. <http://www.MRIsafety.com>

4. Sawyer-Glover AM, Shellock FG. Pre-MRI procedure screening: recommendations and safety considerations for biomedical implants and devices. *J Magn Reson Imaging* 2000;12: 510-17
5. Bogaert J, Dymarkowski S, Taylor AM, Clinical Cardiac MRI, Springer 2005
6. Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, et al. MR Guidelines. *J. Roentgenol.* 2002;178:1335-47.
7. Shellock FG et al. Biomedical implants and devices: assessment of magnetic field interactions with a 3.0-Tesla MR system. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:721-32.
8. Nazarian S, Roguin A, Zviman MM et al. Clinical utility and safety of a protocol for noncardiac and cardiac magnetic resonance imaging of patients with permanent pacemakers and implantable-cardioverter defibrillators at 1.5 tesla. *Circulation* 2006;114:1277-84
9. Kalin R, Stanton MS. Current clinical issues for MRI scanning of pacemaker and defibrillator patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28: 326-328.
10. Nair P, Roguin A. Magnetic Resonance Imaging in patients with ICDs and Pacemakers. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2005;5:197-209.
11. Gimbel JR, Kanal E. Can patients with implantable pacemakers safely undergo magnetic resonance imaging? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43: 1325-7.
12. Sommer T, Vahlhaus C, Lauck G, et al. MR imaging and cardiac pacemakers: in-vitro evaluation and in-vivo studies in 51 patients at 0.5 T. *Radiology* 2000;215:869-79
13. Martin ET, Coman JA, Shellock FG, et al. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43:1315-24.
14. Luechinger R, Duru F, Zeijlemaker VA, et al. Pacemaker reed switch behavior in 0.5, 1.5, and 3.0 Tesla magnetic resonance imaging units: are reed switches always closed in strong magnetic fields? *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1419-23.
15. Luechinger R, Zeijlemaker VA, Pedersen EM, et al. In vivo heating of pacemaker leads during magnetic resonance imaging. *Eur. Heart J* 2005;26:376-83.
16. Luechinger R, Duru F, Scheidegger MB, et al. Heating Effects of Magnetic Resonance Imaging on Pacemaker Leads: Effect of Lead Types and Positioning.
17. Fiek M, Remp T, Reithmann C, et al. Complete loss of ICD programmability after magnetic resonance imaging. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1002-4.
18. Nowak B. Is asynchronous ventricular pacemaker stimulation dangerous? Results of an international survey. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:997-1001.
19. Schmiedel A, Hackenbroch M, Yang A, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cardiac pacemakers. Experimental and clinical investigations at 1.5 Tesla. *Rofo* 2005; 177:731-44.
20. Gimbel JR, Bailey SM, Tchou PJ, Ruggieri PM, Wilkoff BL. Strategies for the safe magnetic resonance imaging of pacemaker-dependent patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1041-6.
21. Gimbel JR, Kanal E, Schwartz KM, Wilkoff BL. Outcome of magnetic resonance imaging (MRI) in selected patients with implantable cardioverter defibrillators (ICDs). *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:270-3.
22. Heatlie G, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance at 0.5T in five patients with per manent pacemakers. *J Cardiovasc Mag Res* 2007;9:15-9
23. Shellock FG. Prosthetic Heart Valves and Annuloplasty Rings: Assessment of Magnetic Field Interactions, Heating, and Artifacts at 1.5 Tesla. *J.Cardiovasc Magnetic Resonance* 2001;3,4:317 – 324
24. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007;188: 586 –92
25. Gibbons RJ, Araoz PA, Williamson EE. The Year in Cardiac Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (10):988-1003
26. Levine GN et al. Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cardiovascular Devices *Circulation* 2007;116

REFERATE GENERALE

Fibrilația atrială în insuficiența cardiacă: aspecte demografice, patofiziologice și opțiuni terapeutice

Leonida Gherasim¹, Adriana Ilieșiu²

Rezumat: Insuficiența cardiacă (IC) și fibrilația atrială (FA) au prevalență mare la pacienții cu boli cardiovasculare. FA poate precede instalarea IC, poate apare în evoluția IC sau ambele condiții evoluează concomitent. FA și IC au o relație reciprocă: IC este un factor de risc independent pentru dezvoltarea FA, iar FA poate precipita, agrava sau determina IC. Ambele condiții patologice au factori de risc și etiologici comuni. Prevalența FA în IC crește cu vârsta și severitatea IC; prevalența este ridicată în IC prin disfuncție sistolică sau diastolică, dar și în IC acută. Incidența FA nou apărute („de novo”) la pacienții cu IC - inițial în ritm sinusal - este în medie de 3%/an. În FA și IC sunt prezente mecanisme fiziopatologice reciproc corelate: hemodinamice, structurale, neurohormonale și electrofiziologice. Cardiomiopatia tahicardică sau tahicardiomiopatia este forma specială de IC produsă de FA, posibil reversibilă după controlul frecvenței ventriculare. Severitatea tahicardiomiopatiei se corelează cu durata și frecvența ritmului ventricular. Reversia remodelării electrice se face mai rapid decât reversia remodelării structurale. Opțiunile terapeutice în FA din IC includ: tratamentul convențional al IC - inclusiv medicație anticoagulantă pentru prevenția cardioembolismului - și alegerea dintre controlul frecvenței sau controlul ritmului. Controlul frecvenței este opțiunea cea mai folosită în practică; amiodarona și dofetilide și-au demonstrat eficiența după eventuala conversie la RS. Tehnicile intervenționale ablativă au indicații limitate în FA din IC. Prognosticul pacienților cu IC și FA este determinat de tipul și severitatea IC, vârsta pacientului și riscul estimat de stroke. FA din IC este un factor de prognostic negativ pentru evoluția pacienților.

Cuvinte cheie: fibrilația atrială, insuficiența cardiacă, tahicardiomiopatia

Abstract: Heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) are more prevalent in patients with cardiovascular disease. AF can precede the onset of HF, can occur in an established HF or both conditions can develop simultaneously. AF and HF have a reciprocal relationship: HF is an independent risk factor for the development of AF and AF can precipitate, aggravate, or induce the HF. Both conditions have common pathogenic and risk factors. The prevalence of AF in HF is increasing with age and HF severity; the prevalence is high in both chronic (either by systolic or diastolic dysfunction) and acute HF. The incidence of new onset AF in HF patients - in sinus rhythm at diagnostic - is on average 3% per year. AF and HF have reciprocally correlated patho-physiologic mechanisms: haemodynamic, structural, neurohumoral and electrophysiological. Tachycardia-induced cardiomyopathy or tachycardiomyopathy is a special type of HF induced by AF, possibly reversible by frequency control. The severity of tachycardiomyopathy is correlated with AF duration and ventricular frequency. Reversal of electrical remodeling precedes the reversal of structural remodeling. The therapeutic options of AF in HF include: the conventional treatment of HF - including anticoagulation for cardio-embolism prevention - associated with either frequency control or rhythm control. Frequency control is the most frequently used option in practice; amiodarone and dofetilide have proven efficacy in recurrence prevention after sinus rhythm conversion. Ablation procedures have limited indications in AF of HF. The prognostic of patients with HF and AF depends on the type and severity of HF, patient's age, and the estimated risk of stroke. AF in HF is a negative prognostic factor.

Key words: atrial fibrillation, heart failure, tachycardiomyopathy.

Insuficiența cardiacă (IC) și fibrilația atrială (FA) sunt condiții patologice cu prevalență mare în populația generală și la pacienții cu boli cardiovasculare. FA poate precede - cu perioade de timp variabile - instalarea IC, IC

- inițial în ritm sinusal - se poate complica în evoluție cu FA, ele pot coexista la același pacient (simptomatic sau asimptomatic), sau relația temporală dintre IC și FA nu poate fi întotdeauna precizată.

În același timp IC și FA au o relație reciprocă. Pe de o parte, IC este un factor de risc puternic și independent pentru dezvoltarea FA, pe de altă parte FA poate precipita, agrava sau determina IC. Coexistența celor două condiții patologice se explică prin incidența lor crescută în populația peste vârsta de 60 de ani, prin factorii de risc sau etiologici comuni și prin mecanismele pato-

¹ Spitalul Universitar de Urgență București

² Spitalul Clinic "Caritas", București

Adresă de contact:

Prof. Dr. Leonida Gherasim, Spitalul Universitar de Urgență București, Clinica Medicină Internă - Cardiologie, Splaiul Independenței 169, sector 5, București; Tel./fax: 021.318.05.76

genice intercorelate¹. În SUA, ca și în Europa, IC congestivă afectează aproximativ 2,2% din populație; după vârsta de 65 ani, incidența anuală a bolii crește la aproximativ 10 per 1000 persoane. Insuficiența cardiacă duce la creșterea morbidității și mortalității, cu o rată a mortalității de aproximativ 50% la 5 ani². În același timp, FA este o aritmie prevalentă în special la persoane peste 60-65 ani, iar prevalența sa crește cu vârsta. La vârste de peste 69 ani, prevalența sa ajunge la peste 5% din populație³.

IC și FA au factori de risc etiologici comuni: hipertensiunea arterială (HTA), boala cardiacă ischemică (BCI), valvulopatiile (în special stenoza mitrală), bolile miocardului. De asemenea, hipertrofia ventriculară, dilatația atrială, disfuncția cardiacă sistolică sau diastolică, activarea neurohormonală și modificările electrofiziologice, sunt factori patogenici comuni atât în IC cât și în FA.

Studiul relației reciproce dintre IC și FA este complex datorită heterogenității clinice și electrofiziologice a FA și a diversității formelor clinice și fiziopatologice de insuficiență cardiacă. O parte din aceste condiții vor fi analizate în continuare. Elementul cel mai important al interrelației dintre IC și FA sub aspect practic, este cel terapeutic: care este orientarea terapeutică cea mai potrivită în condițiile diverse de asociere IC-FA. Prezentul articol încearcă să dea un răspuns acestei probleme și să realizeze o sinteză a datelor prezente privind relația reciprocă IC și FA.

ASPECTE DEMOGRAFICE

Majoritatea datelor epidemiologice privitoare la FA s-au obținut din studii populaționale și din studii clinice care au urmărit prevalența și incidența diverselor tipuri de FA (paroxistică, persistentă, permanentă, recurentă, „de novo”) non-valvulară sau valvulară, precum și evaluarea riscului de stroke și profilaxia evenimentelor tromboembolice. Ulterior au apărut studiile care au urmărit relația reciprocă dintre IC și FA, studii care au căpătat consistență. În toate studiile este semnalată creșterea prevalenței FA cu vârsta – de la 1% la persoanele între 60-69 ani, la 5% după 69 ani și 8% peste 80 ani – dar și cu prezența insuficienței cardiace³. În IC, prevalența FA crește cu vârsta, dar mai ales în relație cu severitatea bolii, ajungând până la aproximativ 50% în clasa IV NYHA²⁻⁴.

În Framingham Study, prezența IC a fost cel mai puternic predictor pentru FA, cu o creștere a riscului relativ de peste 5 ori. În Framingham Heart Study este analizată mai precis relația reciprocă dintre IC și FA. Pe

parcursul studiului, 1.470 participanți au dezvoltat IC, FA sau ambele condiții: 45% au avut întâi IC, 38% FA, iar la 21% s-au diagnosticat concomitent ambele condiții. Incidența FA la pacienții cu IC congestivă a fost de 54 per 1000 persoane/an⁵.

În studiul ALPHA, publicat recent (2007), din 3.513 pacienți investigați în Clinici pentru Insuficiență Cardiacă, 21% au fost în FA. Prevalența FA a crescut semnificativ cu clasa funcțională NYHA: 10% în clasa I și respectiv 17%, 32% și 28% în clasele II, III și IV NYHA. La regresia logistică multiplă, predictorii de FA au fost vârsta mai mare de 70 ani (OR >2,35), clasa NYHA II, III, IV (OR 1,8; 4,4; 3,1) și cardiomiopatia non-ischemică (OR 3,2)⁶.

Incidența FA este semnalată în proporții aproape similare și în alte studii sau registre europene. În Euro Heart Study on Atrial Fibrillation (5.333 pacienți cu FA din 35 țări europene), insuficiența cardiacă a fost concomitentă la 1/3 din pacienții cu FA persistentă și la aproape 1/2 din cei cu FA permanentă⁷.

În Euro Heart Failure Survey II, din cei 3.580 pacienți internați cu insuficiență cardiacă acută, 38,7% au avut FA/flutter atrial. Incidența tahiaritmiilor a fost mai mare în cazul insuficienței cardiace acut decompensate (46,5%) față de insuficiența cardiacă acută de novo (25,4%)⁸.

Pentru aprecierea corectă a incidenței FA în IC, trebuie analizată, pe lângă FA prezentă în momentul diagnosticul IC, incidența anuală a FA nou apărute („de novo”) la pacienții cu IC în ritm sinusal la intrarea în observația clinică. În mai multe studii, incidența FA nou apărută este de 2% și 5%.

Studiul DIG a înrolat 7788 pacienți cu ICC și ritm sinusal. În perioada de urmărire de 3 ani, s-a depistat o tahiaritmie atrială (predominant FA) la 11% dintre pacienți. Incidența anuală a tahiaritmiei a fost de 4,9% în primul an de urmărire și de 4,3% în al treilea an. Factorii predictivi pentru apariția tahiaritmiei la pacienții cu IC au fost vârsta avansată, sexul masculin, vechimea insuficienței cardiace și dilatarea cardiacă. Aceștia sunt, în parte, și factori de risc pentru dezvoltarea FA în populația generală⁹.

În studiul PRIME II (*Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy*) au fost urmăritți în medie 3,5 ani 325 pacienți cu ICC moderată – severă în ritm sinusal. FA s-a dezvoltat la 9% din aceștia și a fost predictor independent de mortalitate¹⁰.

În majoritatea studiilor clinice incidența FA a fost analizată în IC prin disfuncție sistolică. Frația de ejecție scăzută (FE), a fost un predictor de apariție a FA.

Explorarea sistematică ecocardiografică a demonstrat însă că aproximativ 40-50% din cazurile noi de IC congestivă apar la pacienții cu funcție ventriculară prezervată (FE normală). Relația disfuncției diastolice a VS cu instalarea FA nonvalvulare a fost demonstrată în studiul Olmsted County¹¹. Din 840 pacienți (vârsta medie 75 ± 7 ani) urmăriți $4,4 \pm 2,1$ ani, 9,5% au dezvoltat FA. Media de timp de instalare a FA nonvalvulare de la ecocardiografia inițială, a fost de $3,0 \pm 2,5$ ani. Predictorii independenți de apariție a FA – la analiza multivariată, au fost: vârsta, antecedentele de IM, istoricul de ICC și volumul AS. În absența valvulopatiei, în special la vârstnici, volumul AS este un marker de disfuncție diastolică.

În studiul amintit, prezența disfuncției diastolice s-a asociat cu un risc mai mare de FA în raport cu funcția diastolică normală. Riscul cumulativ de FA non-valvulară a crescut în paralel cu severitatea disfuncției diastolice: față de 1% în relaxarea întârziată, 14% în pseudo-normalizarea fluxului mitral și 21% la pacienții cu profil restrictiv al umplerii ventriculare¹¹.

În general FA se întâlnește la 12%-26% din pacienții cu IC și funcție VS prezervată. Prognosticul pacienților cu FA și IC prin disfuncție predominant diastolică pare a nu fi diferit de cel al pacienților cu FA și IC sistolică. În acest studiu cu 5.491 pacienți cu IC, prognosticul a fost mai bun la cei cu funcție sistolică ventriculară prezervată față de cei cu disfuncție sistolică¹². Într-un studiu care a cuprins 478 pacienți cu IC și FA, urmăriți 5 ani, mortalitatea a fost similară în cele două grupe¹³.

ASPECTE FIZIOPATOLOGICE

Insuficiența cardiacă și FA au mecanisme fiziopatologice reciproc corelate. Parafrazând expresia utilizată în urmă cu aproape 20 de ani „AF begets AF”, se poate afirma în prezent că „HF begets AF” și „AF begets HF”¹⁴. Acest enunț definește cercul vicios fiziopatologic dintre insuficiența cardiacă și fibrilația atrială.

1. Insuficiența cardiacă este un factor de risc puternic și independent pentru FA. Mecanismele complexe prin care acționează ca factor de risc pentru FA sunt: hemodinamice, structurale, neurohormonale și electrofiziologice. Acestea determină apariția FA și transformarea sa în formă permanentă.

În IC, atât prin mecanism sistolic cât și diastolic, se produce creșterea presiunii de umplere atriale și a volumului atrial. Cu timpul, distensia atrială și „stretch-ul” tisular consecutiv, induc modificări electrofiziologice care promovează dezvoltarea și menținerea FA. Modificările electrofiziologice sunt scăderea perioadei refrac-

tare atriale, încetinirea conducerii atriale și creșterea heterogenității repolarizării. În experiment, dilatarea și hipertrofia AS pot promova aritmogeneza prin creșterea automatismului și prin heterogenitatea depolarizării și repolarizării¹⁶.

Modificările neurohormonale din IC pot contribui, de asemenea, prin căi multiple, la dezvoltarea și permanențizarea FA. Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRA) induce sinteza și degradarea matricei extracelulare, în special la nivel atrial, cu fibroză interstițială. Fibroza interstițială atrială se asociază cu modificări de conducere și neomogenitate a repolarizării atriale, substrat care predispune la apariția FA¹⁷. Rolul angiotensinei II în producerea modificărilor structurale din IC este demonstrat și indirect, prin efectele protective ale ACE-I asupra fibrozei atriale semnalate în modelele experimentale de IC indusă prin pacing¹⁸. De asemenea studiile clinice mai recente, au adus elemente care sugerează că ACE-I și ARB previn sau întârzie debutul FA, în special la pacienții cu IC. Mecanismul probabil prin care ACE-I și ARB previn FA este reprezentat de reversia modificărilor de structură și funcție cardiacă, atrială și ventriculară, care apar în disfuncția ventriculară¹⁸.

În ultimii ani au apărut date noi privind rolul canalelor ionice în remodelarea atrială din IC și corelarea cu lor FA. Modificările canalelor de schimb $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ și ale canalelor L – Ca^{2+} pot produce o creștere a post-depolarizării și modificări ale vitezei conducerii și refractarității atriale^{1,17,19}.

Apariția (debutul) FA și persistența ei se însoțesc de modificări hemodinamice și de remodelare atrială celulară, contractilă și electrică. În FA care apare pe cord structural normal, modificările hemodinamice sunt de relativ mică amploare. Când FA apare pe fondul unor modificări structurale cardiace preexistente (disfuncție contractilă latentă) și FA devine persistentă sau permanentă, (mai ales când frecvența ventriculară este necontrolată), modificările sunt ample, până la manifestări de IC.

Secvența tulburărilor hemodinamice produse de FA este cunoscută: pierderea sincronismului atrioventricular, reducerea umplerii diastolice, reducerea debitului bătaie, creșterea presiunii medii și a volumului atrial, creșterea variabilă a presiunii capilare pulmonare, iar în final reducerea debitului cardiac în medie cu 20%. În același timp, ca urmare a FA, apar modificări de remodelare electrică, contractilă și structurală la nivel atrial și dereglări la nivelul canalelor ionice^{15,17,20}. Remodelarea electrică se asociază cu scăderea refractarității

atriale, care atinge maximum în 24–48 ore. Odată cu debutul FA se instalează și disfuncția contractilă atrială și remodelarea structurală. Remodelarea structurală se caracterizează prin dilatație și fibroză atrială, pierdere de miofibrile și dezorganizarea reticulului endoplasmic. Ansamblul acestor modificări hemodinamice, precum și tulburările hormonale produse de "stretch" și creșterea presiunii atriale (creșterea BNP) determină anomalii electrofiziologice atriale care permanentizează FA și favorizează apariția sau agravarea IC^{15,17}.

3. O formă specială de IC produsă de FA, este cardiomiopatia tahicardică sau tahicardiomiopatia. Ea este definită de reducerea – de obicei progresivă – a funcției ventriculare, secundară unei frecvențe rapide, disfuncție sistolică ventriculară posibil reversibilă după controlul frecvenței cardiace. Severitatea tahicardiomiopatiei se corelează cu durata și frecvența ritmului ventricular¹. După controlul frecvenței ventriculare rapide rezoluția cardiomiopatiei poate fi completă sau numai parțială, în funcție de durata tahicardiei și de coexistența unei afecțiuni cardiace. Funcția ventriculară se poate normaliza în săptămâni sau luni, mult după eventuala conversie la ritmul sinusal²¹. Reversia remodelării electrice se face mai rapid decât reversia remodelării structurale. Tahicardiomiopatia nu este specifică FA cu frecvență ventriculară foarte rapidă, necontrolată, ea putându-se produce și în alte tipuri de tahiaritmii atriale. În cazul FA, controlul farmacologic – adesea dificil – al frecvenței ventriculare, cardioversia, sau alte tehnici - ablația fibrilației sau a nodului atrioventricular - pot duce la normalizarea parametrilor de funcție cardiacă^{21,22}.

Mecanismele prin care tahicardia excesivă produce tahicardiomiopatie, au fost documentate atât prin studii experimentale, cât și prin observații clinice. Sunt invocate patru mecanisme patogenice¹: 1) Depleția miocardică de energie; 2) Ischemia miocardică; 3) Tulburările homeostaziei calciului; 4) Remodelarea celulară și a matricei extracelulare. Depleția de fosfați macroergici și modificări mitocondriale – structurale și funcționale – au fost observate în modelele experimentale de IC induse prin pacing. Ischemia miocardică poate surveni prin asocierea diversilor factori: tahicardie, reducerea fluxului sanguin subendocardic, reducerea rezervei coronare sau ateromatoza asimptomatică a coronarelor epicardice. Remodelarea celulară și a matricei extracelulare, evidențiată prin pierderea de miocite sau prin modificări de formă și structură ale acestora, afectează suplimentar performanța contractilă ventriculară²⁰.

OPȚIUNI TERAPEUTICE

Relația reciprocă între IC și FA, în care insuficiența cardiacă predispune la FA iar FA poate declanșa sau agrava IC, poate fi parțial sau total controlată, dacă sunt controlați factorii etiologici și patogenici care determină cele două condiții. Cercul vicios IC – FA poate fi practic întrerupt tratând corect insuficiența cardiacă și optând în același timp fie pentru controlul frecvenței ventriculare, fie pentru controlul ritmului.

Tratamentul IC în cazul prezenței FA se deosebește puțin de tratamentul convențional al IC. Dacă IC este severă și veche sau se însoțește de disfuncție sistolică ventriculară severă, controlul frecvenței ventriculare este opțiunea cea mai bună. În general pentru controlul frecvenței combinația de digoxin și betablocante pare mai eficace decât combinația digoxin cu blocați de calciu nondihidropiridinici²³. Blocații de calciu sunt contraindicați în disfuncția ventriculară sistolică dar se pot administra în disfuncția ventriculară diastolică cu IC. În disfuncția ventriculară sistolică severă conversia la ritm sinusal fie nu este posibilă, fie recurența FA se produce rapid după conversia la ritm sinusal. În plus efectele proaritmice ale medicației antiaritmice folosite pentru menținerea ritmului pot fi importante din cauza vulnerabilității miocardice și/sau diselectrolitemiei. În cazul conversiei FA la ritm sinusal, amiodarona poate preveni pentru o perioadă limitată recidiva FA din IC.

Tratamentul medicamentos standard al IC congestive poate avea efecte favorabile pe unii din factorii patogeni ai FA. Blocantele SRA, respectiv ACE-I și/sau ARB, ameliorează funcția ventriculară și prelungesc supraviețuirea în IC, prin efecte predominant hemodinamice. În plus, ACE-I și ARB scad incidența FA prin efectele de reducere a fibrozei atriale. La pacienții cu IC și disfuncție ventriculară sistolică postinfarct, ACE-I au redus incidența FA¹⁸. În mai multe trialuri clinice la pacienți cu IC, ACE-I și ARB au redus riscul relativ de apariție a FA cu 44% ($p < 0,007$)¹⁸. A fost consemnată, de asemenea, o corelație între gradul disfuncției ventriculare (evaluată prin FE) și reducerea riscului pentru FA. În analiza retrospectivă a studiului SOLVD, enalaprilul a redus incidența FA cu 78% (vs placebo), media FE la grupul studiat fiind de 26,7%²³. În programul CHARM reducerea riscului relativ a fost de 18%, iar FE medie la grupul studiat a fost de 39%. Programul CHARM, care a inclus atât pacienți cu FE normală sau deprimată în 2 studii diferite, a găsit o reducere a incidenței FA în ambele grupuri. Combinația ACE-I și ARB a fost superioară ACE-I pentru prevenția FA^{24,25}.

O altă opțiune de tratament al IC cu FA o constituie betablocantele. Ele au efecte benefice pe controlul frec-

venței ventriculare și indirect, efecte antiischemice. În plus, scad efectele deletere ale stimulării simpatiche excesive din IC. Până în prezent nu există studii prospective privind efectele betablocantelor asupra evoluției insuficienței cardiace congestive asociate cu FA. La o analiză retrospectivă a U.S. Carvedilol Heart Failure Trial, la pacienții cu FA complicând IC, FE a VS s-a ameliorat după tratamentul cu carvedilol²⁶. În alte studii cu carvedilol (CAPRICORN, COPENICUS) FA și flutterul atrial au fost mai frecvente în grupul placebo decât la pacienții tratați^{27,28}. În studiul CIBIS (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) nu s-a găsit un impact al bisoprololului asupra supraviețuirii la pacienții cu IC și FA, spre deosebire de cei în ritm sinusal²⁹.

În concluzie, betablocantele sunt utile în IC cu FA, pentru controlul frecvenței ventriculare și au efecte benefice indirect asupra performanței ventriculare și pe supraviețuire. Ele trebuie administrate cu prudență sau evitate în disfuncția ventriculară sistolică severă, dar sunt de primă intenție în IC cu FA și disfuncție diastolică.

Tratamentul diuretic este indicat la pacienții cu IC și FA, în caz de congestie pulmonară și/sau sistemică. Diureticele reduc stretch-ul atrial, în condițiile supraîncărcării de volum sau presiune și indirect factorii de aritmogeneză atrială. Antagoniștii de aldosteron pot fi folositori, nu numai prin efectul lor de economisire de potasiu, ci și prin efectele antioxidante, antifibrotice și de regresie a remodelării.

Pacienții cu FA și disfuncție sistolică, sau disfuncție diastolică importantă și cu AS mare, necesită tratament cu anticoagulante orale pentru reducerea riscului de stroke și de tromboembolism sistemic. Până în prezent nu există recomandări speciale pentru prevenția stroke-ului în insuficiența cardiacă, dar în condițiile asocierii FA, pacienții au însă un nivel de risc înalt sau foarte înalt și necesită anticoagulare (INR 2,0 – 3,0) cu excepția contraindicațiilor sau a necooperării pentru monitorizare^{3,4}. Beneficiile anticoagulării trebuie apreciate individual în raport cu riscul sângerărilor, care pot fi majore la pacienții cu ICC.

Opțiunile pentru tratamentul FA la pacienții cu IC sunt variate, în raport cu tipul și vechimea FA, severitatea IC, rolul estimat al FA în producerea sau agravarea IC, vârsta pacientului, comorbiditățile existente, preferințele pacientului etc. Opțiunea este, cel mai adesea individualizată, și în final se rezumă fie la controlul frecvenței, fie la controlul ritmului. Dezbaterile pentru alegerea unei strategii nu este încheiată nici pentru FA nonvalvulară fără IC. Există câteva studii

clinice încheiate în ultimii ani, care oferă unele soluții: AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), RACE (*Rate Control versus Electrical Conversion for Persistent Atrial Fibrillation*), STAF (*Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*), HOT COFE (*How to Treat Chronic Atrial Fibrillation*)³¹⁻³⁴.

La pacienții cu IC (clasele III-IV) și FA, în raport și cu prezența simptomelor, controlul frecvenței este terapia cea mai folosită în practică, mai ales la persoanele vârstnice cu FA persistentă sau cu antecedente de FA recurentă. În prezența HVS, a unei cardiopatii structurale sau a unor factori ecocardiografici indicatori de posibile recurențe de FA (AS mare > 50mm), controlul frecvenței este opțiunea dezirabilă. Controlul frecvenței ventriculare și implicit al manifestărilor de IC, se poate realiza prin asocierea digoxină plus betablocant, sau beta blocant singur sau blocant al canalelor de calciu nondihidropiridinic în absența disfuncției sistolice. Tratamentul numai cu digoxină nu controlează adecvat frecvența cardiacă, mai ales la efort, din cauza stimulării simpatiche excesive în IC^{3,4,35}.

Betablocantele, în doze adaptate gradului de disfuncție sistolică ventriculară pot avea efecte benefice nu numai pe frecvența cardiacă de efort, dar și pe performanța ventriculară. Carvedilolul, bisoprololul, metoprololul și nebivololul s-au dovedit a scădea mortalitatea și morbiditatea în insuficiența cardiacă. Betablocantele sunt prima medicație în FA cu IC prin disfuncție diastolică, iar dozele folosite pot fi mai mari decât în cazul IC cu disfuncție sistolică moderat-severă^{3,4}.

Pacienții cu FA tratați pentru controlul frecvenței versus controlul ritmului, nu au avut o evoluție diferită în ceea ce privește dezvoltarea sau agravarea IC în câteva studii clinice. În studiul AFFIRM, 2,1% din grupul controlului frecvenței și 2,7% din grupul controlului ritmului au dezvoltat FA după o urmărire de 3,5 ani. În același studiu nu s-a găsit nici o diferență de mortalitate între cele două strategii (controlul frecvenței sau controlul ritmului) la pacienții cu FA și risc mare de stroke. Nici studiile RACE, STAF și HOT COFE nu au semnalat diferențe semnificative între cele două strategii în ceea ce privește spitalizările și mortalitatea^{32,33}.

Atât studiile clinice, cât și ghidurile de tratament ale FA recomandă tratamentul anticoagulant atunci când există nivel de risc înalt de stroke, ca în cazul IC cu FA. Realizarea unui INR cu valori 2,0-3,0 reprezintă un nivel de siguranță optimă. Anticoagularea trebuie continuată – practic nedefinit – chiar dacă a fost restabilit ritmul sinusal. Majoritatea stroke-urilor a fost înregistrată în AFFIRM și RACE după întreruperea anticoagulării sau la nivelele subterapeutice de INR (sub 2,0)^{32,33}.

Controlul ritmului (conversia la ritm sinusal și medicație de prevenție a FA) reprezintă o opțiune la pacienții cu IC și FA, dar ea implică asumarea unor realități: a) efectul proaritmice și inotrop negativ al unor antiaritmice folosite pentru prevenția recurențelor (sotalol, dofetilide); b) eficacitate limitată a antiaritmicelelor în prevenirea recurențelor FA (amiodarona, dofetilide, sotalol); c) necesitatea continuării tratamentului anticogulant chiar după conversia la RS, și implicit a riscului hemoragic. Pe de altă parte restabilirea ritmului sinusal poate contribui la creșterea debitului cardiac și la compensarea insuficienței cardiace, la ameliorarea capacității de efort, la reducerea simptomatologiei și la îmbunătățirea calității vieții, și posibil, la ameliorarea supraviețuirii^{36,37}.

Conversia la RS la pacienții cu IC și FA, în practică, se decide pe baze individuale. Sunt preferați pentru conversie – care se efectuează după tactica recomandată de ghidul pentru FA - : pacienții cu FA persistentă (prim episod); pacienții la care instalarea FA se asociază cu IC de novo; pacienții la care controlul frecvenței ventriculare este dificil sau se efectuează cu doze mari de droguri și efecte secundare majore; pacienții simptomatici. De regulă sunt excluși pentru cardioversie pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară severă și eventual moderat-severă (FE <30-35%) mai ales dacă avuseseră în istoric episoade recurente de FA incomplet prevenite prin antiaritmice.

Unele studii au adus date privind ameliorarea supraviețuirii la pacienții cu IC și FA convertiți la ritm sinusal. În studiul CHF-STAT (*Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy*) s-a evaluat efectul pe termen lung al amiodaronului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu FA și ICC; rata mortalității a fost mai mică la pacienții cu FA, care au fost convertiți la ritm sinusal cu amiodaronă, comparativ cu cei care nu s-au convertit la RS³⁸. Un studiu danez – DIAMOND (*Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide in Congestive Heart Failure*) a evaluat 1518 pacienți cu ICC simptomatică. Dofetilidul nu a avut efect pe mortalitate, totuși a fost eficace în conversia FA la RS și în prevenirea recurențelor FA^{39,40}. Ulterior a fost semnalată reducerea riscului de spitalizare pentru ICC, ca efect al dofetilidului la pacienții cu FA⁴⁰.

La pacienții cu FA și IC la care s-a optat pentru controlul ritmului și s-a obținut conversia la ritm sinusal (electrică, mai rar farmacologică) este necesară menținerea acestuia. Studiile randomizate au demonstrat eficiența în menținerea ritmului sinusal pentru amiodarona și dofetilide³. Antiaritmicele din clasa III sau IC, pot avea efect proaritmice semnificativ sau pot agra-

va insuficiența cardiacă și sunt contraindicate în IC. Este de asemenea necesar ca după obținerea ritmului sinusal să se continue tratamentul cu ACE-I (sau ARB), betablocante și anticoagulante orale – pe o durată stabilită individual, uneori nedefinită.

În sinteză, controlul ritmului, la pacienții cu FA și IC este o opțiune, mai puțin recomandată decât controlul frecvenței, deși teoretic restabilirea ritmului sinusal ameliorează tulburările hemodinamice secundare FA și creează condiții pentru reversia remodelării contractile și electrice a atriului stâng.

Majoritatea studiilor care au comparat strategia de control a frecvenței sau de control a ritmului în FA, nu au semnalat o diferență în supraviețuire și în calitatea vieții între cele două strategii. Totuși AFFIRM, RACE și STAF nu au cuprins în studiu decât un număr redus de pacienți cu ICC și FA, astfel încât concluziile lor nu pot fi extrapolate la această categorie de pacienți, vulnerabili din punct de vedere al riscului cardiovascular. Se speră ca studiul AF-CHF (*Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*) să aducă răspunsul la întrebarea dacă strategia de restaurare și menținere a ritmului sinusal reduce semnificativ mortalitatea cardiovasculară, comparativ cu strategia de control a frecvenței la pacienții cu FA și ICC⁴¹.

În ultimii ani s-au dezvoltat alternative la terapia antiaritmice pentru controlul ritmului: ablația de nod atrioventricular și implantarea de stimulator cardiac permanent, ablația prin cateter cu radiofrecvență la nivelul venelor pulmonare, pacing-ul AD sau pacing AD și VD^{3,4,42}. Noile tehnici sunt indicate în FA în condiții speciale: cardiomiopatia tahicardică care nu răspunde la tratamentul farmacologic corect, FA cu bradicardie simptomatică prin boala nodului sinusal, FA cu recurențe frecvente, care nu pot fi prevenite prin terapie antiaritmice etc. Recomandările pentru pacing cardiac în boala de nod sinusal, cu sau fără tahiaritmii atriale, au fost formulate recent într-un ghid al ESC⁴³.

În ultimii ani, ablația pe cateter cu izolarea venelor pulmonare în FA, a devenit o procedură terapeutică cu indicații în creștere constituind până la 25% din ablațiile realizate în unele centre⁴². Criteriile de excludere în FA, ar fi FE <30-35%, mărimea AS (>55 – 60 mm) și chirurgia cardiacă în antecedente⁴³. Restaurarea ritmului sinusal prin ablația prin cateter, poate avea avantaje substanțiale la pacienții cu IC și FA, ameliorând nu numai simptomatologia, dar și FE și remodelarea cardiacă. Într-un studiu recent, a fost semnalată o rată de succes de 73% după PVI inițială, ameliorarea FE, dar o recurență crescută a FA după 1 an⁴³.

PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ȘI FA

Prognosticul pacienților cu IC și FA poate fi apreciat în raport cu mulți parametri: mortalitate, agravarea IC și respitalizare, riscul de stroke și tromboembolism sistemic, calitatea vieții. Acești parametri pot avea dimensiuni diferite în raport cu severitatea IC (apreciată prin clasa funcțională NYHA), tipul fiziopatologic de IC (mecanism sistolic sau diastolic), relația temporală dintre IC și FA (IC precedând FA, FA precedând IC, FA de novo în evoluția IC), etiologia IC (ischemică sau non-ischemică), strategia de tratament – controlul frecvenței sau controlul ritmului, comorbiditățile majore (antecedente de IM, HVS, diabet zaharat, boală pulmonară cronică) și bineînțeles vârsta pacienților.

Considerarea diferitelor variabile a condus uneori în studiile clinice, la rezultate neconcludente sau neclare. Elementele de prognostic cele mai importante sunt analizate în multiple studii clinice: mortalitatea, agravarea IC în raport cu relația temporală FA-IC, riscul de stroke cardioembolic (ischemic).

Creșterea mortalității la pacienții cu FA și boală cardiacă structurală a fost demonstrată în Framingham Heart Study⁵. Majoritatea datelor ulterioare a arătat că pacienții cu IC și FA au prognostic mai prost decât cei cu IC dar fără FA⁴⁴⁻⁴⁶. Studiul SOLVD (*Prevention, Treatment*) a analizat evoluția pacienților cu IC (6517 pacienți) cu sau fără FA, urmăriți în medie 3 ani. Pacienții cu FA au avut o mortalitate mai mare decât cei în ritm sinusal (34% vs 23%; $p < 0,001$), independent de vârstă, FE a VS, clasa funcțională NYHA și medicația administrată. Riscul relativ de deces a fost de 1,34 la pacienții cu FA comparativ cu ritmul sinusal. Decesul s-a produs mai frecvent prin insuficiență de pompă²³.

Middlekauff et al. au evaluat relația FA cu mortalitatea globală și moartea subită la 390 pacienți cu IC clasa funcțională III-IV. Rata supraviețuirii la 1 an a fost semnificativ mai mică la pacienții cu FA decât la cei cu ritm sinusal (52% vs 71% $p = 0,001$). FA s-a asociat independent cu moartea subită.

Arnold WS et al. au efectuat un studiu prospectiv la 296 pacienți vârstnici (media > 80 ani), cu insuficiență cardiacă și infarct miocardic în antecedente, cu FE scăzută sau normală, cu sau fără FA. Pacienții cu FA au avut o mortalitate crescută (semnificativ) comparativ cu cei în ritm sinusal, atât în condițiile FE scăzute cât și FE normale⁴⁷.

Interesante sunt de asemenea rezultatele studiului DIG la 7788 pacienți cu ICC în ritm sinusal la randomizare și urmăriți în medie 37 luni. Pacienții la care

s-a instalat o tahiaritmie supraventriculară în perioada de studiu (11,1%, predominant FA) au avut un risc mai mare de mortalitate totală ($RR=2,45$), spitalizare pentru agravarea ICC ($RR=3,00$) sau stroke ($RR=2,35$)⁹.

Studiul COMET (*Carvedilol vs Metoprolol European Trial*) mai recent (2005) a evaluat de asemenea riscul asociat cu FA la o cohortă mare de pacienți (3029 pacienți) cu ICC, tratați cu betablocante dintre care 19,8% aveau FA la intrarea în studiu. La o analiză multivariată FA s-a asociat cu o creștere semnificativă a mortalității ($RR=1,29$, $p < 0,0001$), a mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor pentru agravarea IC ($RR=1,34$, $p < 0,0001$). FA nu a fost însă predictor independent de mortalitate⁴⁸. Rezultatele studiului COMET sunt concordante cu un studiu danez foarte recent publicat. Studiul a inclus 1019 pacienți cu IC prin disfuncție sistolică a VS; 26,4% aveau FA de bază și 18,7% au dezvoltat o FA nouă. FA de bază cu IC s-a asociat cu o creștere a mortalității globale ($HR=1,38$, $p=0,01$) și a mortalității globale/spitalizare ($HR=1,43$; $p < 0,001$)⁴⁹.

În alte studii însă, FA nu a fost găsită ca predictor independent de mortalitate. Astfel analiza datelor din V-HeFT (*Vasodilator in Heart Failure Trial*) a arătat că pacienții cu ICC care au fost în FA (14,4% din 1427 pacienți) nu au avut risc crescut de deces, stroke sau spitalizare pentru IC, comparativ cu cei în ritm sinusal⁵⁰. Rezultate concordante cu cele din V-HeFT se găsesc în analiza studiului PRIME II. A fost urmărită comparativ evoluția a 409 pacienți cu ICC moderată până la severă, unii în ritm sinusal ($n=325$) sau alții în FA ($n=84$). Într-o perioadă medie de urmărire de 3,4 ani 50% din pacienți au decedat, majoritatea prin insuficiență cardiacă progresivă (55%) sau moarte subită (28%). Nu s-a găsit o diferență în modul de deces între pacienții în FA sau ritm sinusal. Mortalitatea globală a fost mai mare la pacienții cu FA (60%) în comparație cu cei în ritm sinusal (47%; $p=0,04$). După ajustarea altor variabile importante de prognostic – vârstă, FE, clasa NYHA, funcția renală – prezența FA nu s-a mai corelat independent cu creșterea mortalității ($RR=0,86$; $p=ns$)¹⁰.

Diversitatea de rezultate privind mortalitatea la pacienții cu IC și FA ar fi explicată și prin etiologia insuficienței cardiace. Un studiu recent derivat din studiul DIAMOND a investigat impactul prognostic al FA la pacienții cu IC, cu sau fără boală ischemică cardiacă. Au fost incluși în studiu 3587 pacienți cu insuficiență cardiacă din care 24% aveau FA la externare. După o urmărire între 4 și 8 ani, mortalitatea a fost mai mare la pacienții cu FA și boală ischemică, în timp ce riscul nu a crescut la pacienții cu FA fără boală cardiacă

ischemică⁴⁰. Explicațiile formulate au o bază fiziopatologică: frecvența ventriculară rapidă din FA favorizează producerea ischemiei miocardice sau FA induce aritmii ventriculare la pacienții cu cicatrici ventriculare post-infarct miocardic¹⁵.

Majoritatea studiilor anterior semnalate s-au referit la mortalitatea pacienților cu IC și FA, aritmia fiind concomitentă cu IC. Este interesant de urmărit prognosticul pacienților la care FA este nouă (de novo), apărând ulterior instalării insuficienței cardiace, proporție apreciată între 2% și 5% anual. În această situație, FA este un marker al deteriorării funcției ventriculare sau a creșterii activării neurohormonale și se poate anticipa că ar avea un impact negativ asupra prognosticului IC. Datele din Framingham Heart Study confirmă că dezvoltarea ulterioară a FA la pacienții cu ICC (FA nouă) se asociază cu o creștere a mortalității (HR 1,6 bărbați; 2,7 femei)⁵.

Prognosticul pacienților cu FA dezvoltată de novo în ICC este analizat și într-un studiu anterior semnalat⁴⁹. După ajustarea pentru covariate (vârstă, sex, FE, clasa NYHA), FA nou apărută a fost un predictor independent de endpoint combinat mortalitate globală/spitalizare (HR=1,5; p=0,02). O concluzie similară se găsește și în studiul COMET: dezvoltarea FA la pacienții cu ICC în timpul tratamentului de lungă durată cu betablocante s-a asociat cu o evoluție adversă semnificativă, inclusiv creșterea mortalității⁵¹.

În sinteză, FA însoțind ICC sau apărută (dezvoltată) după instalarea acesteia, este un factor de prognostic negativ pentru evoluția pacientului, inclusiv pentru mortalitate și/sau spitalizare. Fibrilația atrială contribuie, în același timp, la progresia insuficienței cardiace, chiar când se iau în considerare variabilele ca vârstă, funcția VS și etiologia bolii⁶.

CONCLUZII

Fibrilația atrială este o aritmie cu o prevalență de peste 20% la pacienții cu insuficiență cardiacă. Între cele două condiții patologice există o relație reciprocă: IC este un factor de risc pentru dezvoltarea (apariția) FA, iar FA poate precipita, agrava sau determina IC (cardiomiopatia tahicardică). Relația reciprocă dintre IC și FA se bazează pe factori de risc sau etiologici comuni și pe mecanisme patogenice intercorelate.

Opțiunile de tratament în cazul FA din IC sunt relativ limitate. Tratamentul IC prin medicația standard, reprezintă prima opțiune, adesea urgentă. Decizia de control a ritmului ori a frecvenței se ia, de regulă, după ameliorarea hemodinamică și după evaluarea tipului,

severității și cauzelor IC. În practică, terapia cea mai folosită este controlul frecvenței (digoxină, betablocante). Controlul ritmului are limite legate de efectul inotrop negativ sau proaritmie al antiaritmicelelor, și de eficacitatea limitată (redușă) în prevenția recurențelor. Majoritatea studiilor care au comparat cele două strategii au semnalat rezultate – parțial divergente – pe supraviețuire și calitatea vieții.

Prognosticul pacienților cu IC și FA este determinat de tipul și severitatea IC, vârsta pacientului și de riscul estimat de stroke. În general FA din IC este un marker de prognostic negativ pentru evoluția pacienților.

BIBLIOGRAFIE

1. Maisel WH, Stevenson LW – Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003, 91, 2D-8D
2. Heart Failure Society of America. Executive Summary: HFSA 2006. Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006, 12, 10-38
3. Fuster V, Ryden LE, Cannon HJ et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. *Circulation*, 2006, 114, e251-e354
4. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*, 2005, 26, 1115-1140
5. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Temporal relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003, 107, 2920-2925
6. De Ferrari G, Klersy C, Ferrero P et al, for the ALPHA Study Group. Atrial fibrillation in heart failure patients: Prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Europ Heart Failure* 2007, 9, 502-509
7. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2005, 26, 2422-2434
8. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al, on behalf of the EuroHeart Survey Investigators. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*, 2006, 27, 2725-2736
9. The Digitalis Investigation Group: the effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997, 336, 525
10. PRIME II – second prospective randomized study of ibopamine on mortality and efficacy. *Lancet* 1997, 349, 971-977
11. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur Heart J* 2006, 27, 936-941
12. Gustafsson F, Ulriksen H, Villadsen H et al. Prevalence and characteristics of heart failure clinics in Denmark. *Eur J Heart Fail* 2005, 7, 283-284
13. Parkash R, Maisel WH, et al. Atrial fibrillation in heart failure: High mortality risk even if ventricular function is preserved. *Am Heart J*, 2005, 150, 701
14. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation* 1995, 92, 1954-68
15. Wallens HJ. The significance of atrial fibrillation in heart failure. *Eur Heart J*, 2006, 27, 2740-41
16. Li D, Fareh S, Leung TK et al. Promotion of Atrial Fibrillation by Heart Failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999, 100, 87-95
17. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanism. *Am Heart J*, 2003, 145, 787-794

18. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and antenagiosin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45, 1832-39
19. Sun H, Chartier D, Leblanc N et al. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2001, 49, 751-61
20. Cha YM, Redfield MM, Shen WK et al. Atrial Fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation* 2004, 109, 2839-2843
21. Berg MP, Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, et al. Reversion of tachycardiomyopathy after beta-blocker. *Lancet* 1993, 341, 1667-72
22. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29, 709-715
23. Dries DL, Exner DW, Gersh BJ et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32, 695-703
24. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003, 362, 767
25. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003, 362, 777
26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996, 334, 1349
27. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002, 106, 2194
28. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 344, 1651
29. CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999, 353, 9
30. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001, 345, 1689-97
- 30'. Pitt B, Remme W, Zannad F et al for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003, 348, 1309-21
31. The AFFIRM investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002, 347, 1825-33
32. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JV et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004, 109, 1509-13
33. Rienstra M, Van Gelder IC, Hagens VE et al. Mending the rhythm does not improve prognosis in patients with persistent atrial fibrillation: a subanalysis of the RACE study. *Eur Heart J* 2006, 27, 357-64
34. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al for the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41, 1690-1696
35. Gheorghiade M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation* 2004, 109, 2959
36. Falk RH. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation?. *Circulation* 2005, 23, 3141-3157
37. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005, 165, 258-62
38. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Circulation* 1998, 98, 2574
39. Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999, 341, 857-865
40. Pedersen OD, Søndergaard P, Nielsen T et al. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006, 27, 2866-2870
41. The AF-CHF investigators. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. *Am Heart J* 2002, 144, 597-607.
42. Jais P, Sanders P, Hsu LF et al. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart* 2005, 91, 7-9
- 42'. Jais P, Packer D L – Ablation vs drug use for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007, 28 (suppl G) – G26 – G34
43. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007, 28, 2256-2295
- 43'. Chen M S, Marrouche NF, Khaykin Y et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardio* 2004, 43, 1004-1009
44. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000, 21, 1238-45
45. Van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Impact of atrial fibrillation on mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002, 4, 571-75
46. Domanski M. Prognosis in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006, 27, 895-896
47. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure after prior myocardial infarction in older persons with atrial fibrillation versus sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2001, 87, 224-225
48. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005, 26, 1303-1308
49. Corell P, Gustafsson F, Schou M et al. Prevalence and prognostic significance of atrial fibrillation in outpatients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007, 9, 258-265
50. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT). *N Engl J Med* 1986, 314, 1547-52
51. Torp-Pedersen C, Poole-Wilson PA, Swedberg K et al. Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure-COMET. *Am Heart J*, 2005, 149, 370-376

PREZENTĂRI DE CAZURI

Ecocardiografia - prieten sau dușman?

Ioan M. Coman¹, Simona Vasile¹, Ioana Lupescu³, Bogdan Rădulescu², Tiberiu Șomănescu², Eduard Apetrei¹

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 38 ani venită prin transfer de la spitalul Județean Brăila cu suspiciunea de disecție de arteră pulmonară. Pacienta provine dintr-un mediu social precar. Din antecedentele patologice personale reținem că în 2001 a fost diagnosticată cu sifilis pentru care a urmat tratament antibiotic însă fără tratamentul concomitent al partenerului. În 2002 suferă un accident vascular cerebral temporoparital drept cel mai probabil ischemic, vindecă fără sechele. Afirmă că nu este în evidență cardiologică și nu urmează un tratament medicamentos consecvent în ambulator, dar acuză scăderea toleranței la efort mai accentuat în ultimul an. În august 2007 suferă un traumatism toracic prin lovire, ulterior fiind internată la spitalul Județean Brăila pentru fenomene de insuficiență cardiacă predominant dreapta, tablou

pericard secundar motiv pentru care este îndrumată către Institutul "Prof. Dr. C.C. Iliescu"

La internare în clinica noastră pacienta este stabilă hemodinamic, afebrilă, cu TA=95/60mmHg, egală la ambele brațe, fără puls paradoxal prezent, matitatea cardiacă mărită, AV=56/min ritmic, zgomote cardiace asurzite, suflu sistolic 1/6 focarul tricuspidian, jugulare turgescențe, pulmonar rare raluri subcrepitante bazal bilateral, SO₂=100%, hepatomegalie, abdomen mărit de volum cu matitate deplasabilă pe flancuri - lichid de ascită în cantitate medie, edeme gambiere bilaterale. Preziunea venoasă centrală a fost de 18/24 cm H₂O.

Electrocardiograma (FIGURA 1) evidențiază ritm sinusal bradycardic, un ax QRS nedeterminabil, microvoltaj în derivațiile membrelor, unde T aplatizate difuze, fără alternanță electrică și prezența unui BAV grad I

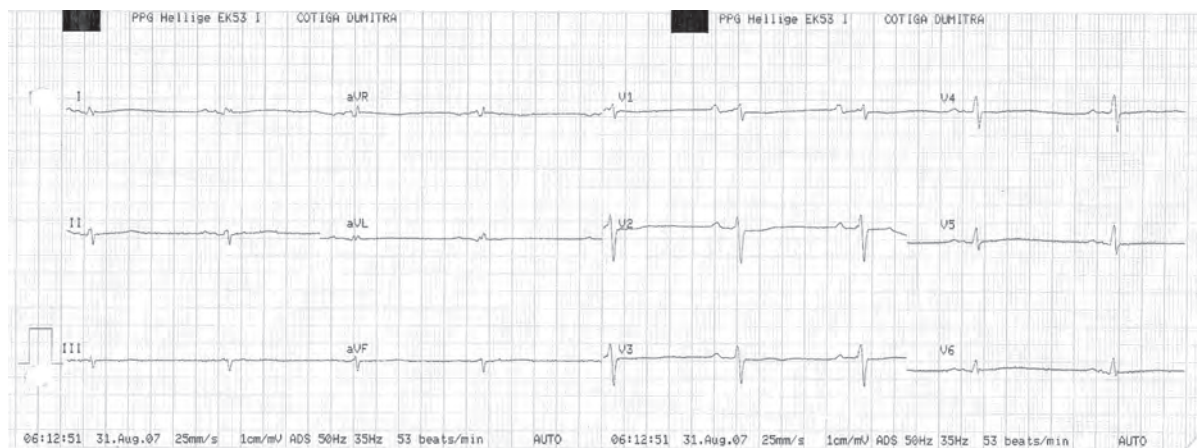


Figura 1. Electrocardiograma – RS, AV=53/min, ax QRS nedeterminabil, HAD, PR=240ms, microvoltaj în derivațiile membrelor, unde T aplatizate difuze, fără alternanță electrică

clinic instalat în decurs de o săptămână. În urma investigațiilor clinice și paraclinice efectuate acolo se ridică suspiciunea unei disecții de arteră pulmonară cu hemo-

(PR=240 ms), iar examenul radiologic (FIGURA 2) în incidență postero-anterioară, matitate cardiacă mărită.

Testele de laborator uzuale au fost în limite normale, cu o Hb de 12,8 g/l și un Ht 35,8% care s-au menținut constante pe tot parcursul internării, fără sindrom inflamator, funcție renală normală, funcția tiroidiană normală. Serologia pentru sifilis a fost pozitivă, atât testele reaginice (VDRL), cât și testele treponemice (TPHA). Ac anti HIV au fost negativi. Menționăm că nu am putut efectua teste imunologice.

¹ Clinica de Cardiologie, Institutul "Prof. Dr. C. C. Iliescu"

² Clinica de Chirurgie Cardiovasculară, Institutul "Prof. Dr. C. C. Iliescu"

³ Clinica de Radiologie, Institutul Clinic Fundeni

Adresă de contact:

Conf. Dr. I.M. Coman, Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C. C. Iliescu", Șos. Fundeni 258, sector 2, București, Tel. +40213180700

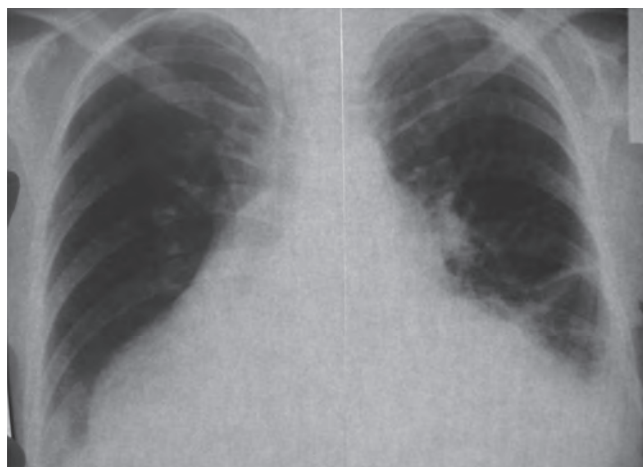


Figura 2. Radiografie toracică în incidență postero-anterioară: Matitate cardiacă mărită, pahipleurită bazală stângă.

Ecocardiografia toracică arată lichid pericardic în cantitate mare (46 mm posterior de VS, 25 mm anterior de VD, 20 mm lateral de AD), fără colapsul cavităților cardiace (FIGURILE 3 și 4) și o venă cavă inferioară dilată, de 27 mm, cu reducerea diametrului cu inspirul mai puțin de 50% (FIGURA 5). Ne-a atras însă atenția aspectul particular al cordului care prezenta atri dilatate (AS=60/68mm, AD=50/65mm), ventriculi de dimensiuni normale dar cu pereți îngroșați (greu de interpretat ținând cont de “pseudohipertrofia” întâlnită în revărsatele lichidiene mari), funcția sistolică ușor alterată cu o fracție de ejeție estimată de 45% (FIGURA 4). De asemenea, s-au evidențiat regurgitare mitrală și tricuspidiană moderată, gradientul VD/AD fiind de 44 mmHg, ceea ce corespunde unei presiuni sistolice în artera pulmonară de 64 mmHg, prezența hipertensiunii pulmonare explicând absența colapsului cavităților cardiace. Interogarea Doppler pulsat a fluxului transmitral evidențiază un pattern restrictiv cu creșterea ve-

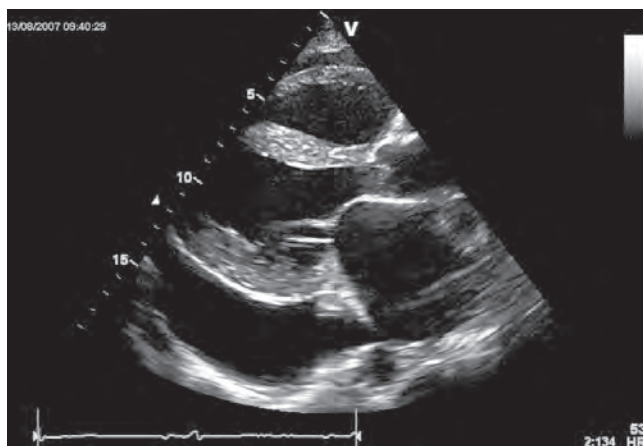


Figura 3. Ecocardiografie transtoracică parastenal ax lung.

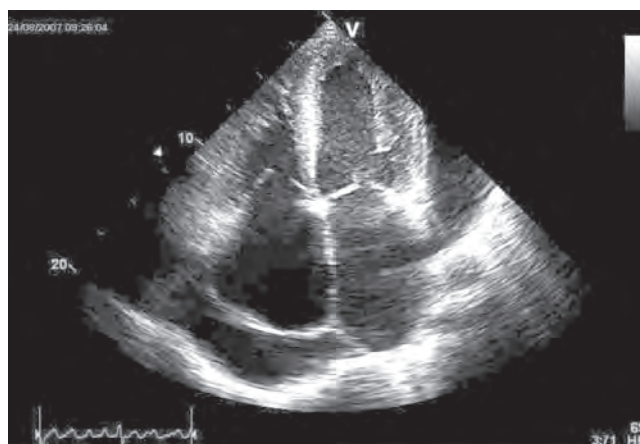


Figura 4. Ecocardiografie transtoracică apical 4 camere.

locității umplerii diastolice precoce, scăderea velocității umplerii diastolice tardive prin contracție atrială, cu un raport E/A>2 și un timp de decelerare de 125 ms, fără a prezenta însă o variabilitate respiratorie semnificativă.

La examenul ecografic al arterei pulmonare atât în parasternal ax scurt cât și în incidențe speciale se vizualizează o arteră pulmonară dilată (trunchi AP=49 mm) cu o imagine liniară cu mobilitate proprie sugestivă pentru fald de disecție, cu prezența unui flux bidi-recțional la examinarea Doppler color. Faldul pornea distal de valva pulmonară și nu interesa ramurile arterei pulmonare. De asemenea, atașat pericardului visceral, în vecinătatea arterei pulmonare se vizualiza o imagine hiperecogenă sugestivă unui depozit de fibrină.

Pe baza datelor clinice și paraclinice am pus următorul **diagnostic de etapă:** *Cardiomiopatie restrictivă probabilă. Hipertensiune pulmonară secundară moderată. Dilatare de arteră pulmonară. Suspiciune disecție arte-*

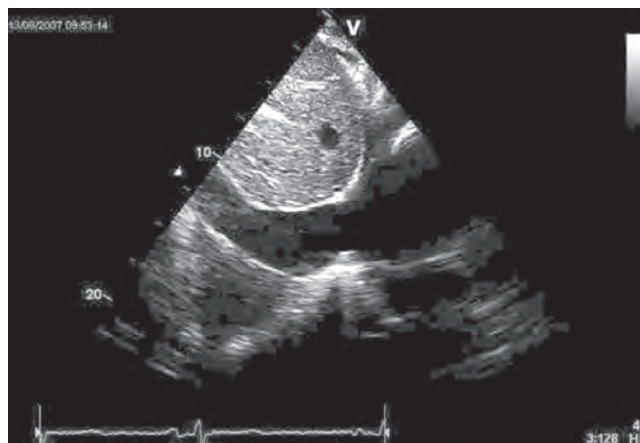
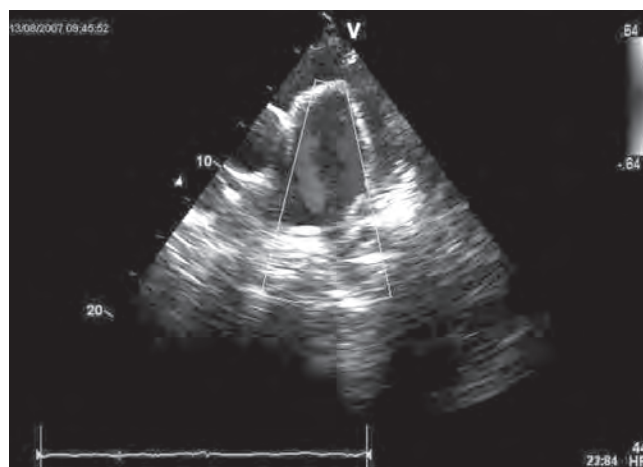
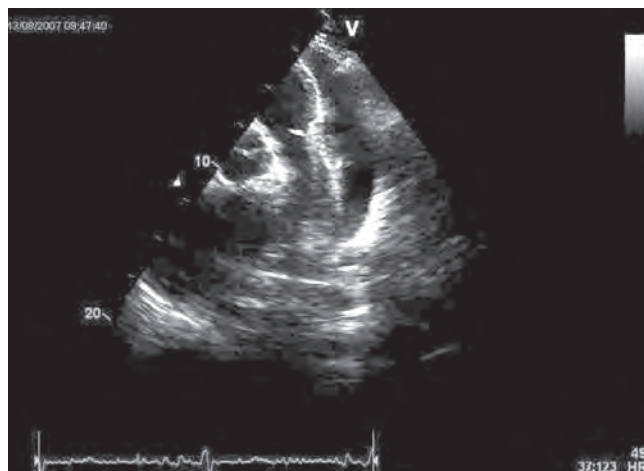


Figura 5. Ecocardiografie transtoracică subcostal. Imagini ecocardiografice evidențiind lichid pericardic în cantitate mare și cord cu ventriculi de dimensiuni normale, atri mult dilatați și o venă cavă inferioară cu diametrul mărit.



Figurile 6.7. Imagine liniară cu mobilitate proprie în trunchiul arterei pulmonare, flux bidirecțional la Doppler color, depozit de fibrină adiacent pericardului visceral.

ră pulmonară. Pericardită lichidiană în cantitate mare. Insuficiență cardiacă clasa IV NYHA. Sifilis latent. AVC ischemic posteroparietal drept în antecedente.

Având în vedere suspiciunea de disecție de arteră pulmonară cu posibil hemopericard secundar, afecțiune rară cu potențial letal, și ținând cont de dificultățile terapeutice, am decis efectuarea altor investigații imagistice care să tranșeze diagnosticul.

Examinarea RM a fost dificilă datorită ritmului bradicardic ce a impus alungirea excesivă a duratei secvențelor realizate, care în prezența unei cooperări defectuoase a pacientei (deficiențe de menținere a apneei) au contribuit la artefactarea parțială a imaginilor obținute, proiectarea artefactelor realizându-se la nivelul structurilor cardiace și mediastinale, inclusiv la nivelul trunchiului arterei pulmonare făcând imposibilă excluderea sau confirmarea prezenței faldului de disecție, motiv pentru care a fost necesară efectuarea unui examen CT spiral centrat la nivelul structurilor vasculare mediastinale, cu substanță de contrast, care a infirmat fără drept de apel disecția de arteră pulmonară. Trebuie menționat de asemenea că efectuarea acestor investigații nu numai că a tranșat diagnosticul dar a adus totodată informații suplimentare despre cord și pericard, ajutându-ne să excludem datorită grosimii normale a pericardului prezența constricției pericardice.

Existența lichidului pericardic în cantitate mare cu posibila evoluție către tamponadă cardiacă, starea clinică a pacientei și lipsa unei etiologii clare au impus efectuarea unei puncții pericardice. Am optat pentru efectuarea unei pericardiocenteze deschise ținând cont de avantajele acesteia: posibilitatea drenării în totalitate a lichidului, accesibilitatea la țesutul pericardic în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic și micro-

biologic, cât și riscul mai scăzut de lezare traumatică a miocardului⁴. Astfel, s-a practicat drenaj pericardic subxifoidian extrăgându-se 1100 ml lichid serocitrin, fără însă efectuarea unei biopsii pericardice. Lichidul a fost exudat (întrunind toate criteriile descrise de Levy: Rivalta pozitiv, PT peric/PT ser=0,56, LDH peric/LDH ser=2,8, LDH peric=790mg/dl), cu glucoză scăzută 19mg/dl, celularitate nespecifică de tip inflamator și culturi negative. Imposibilitatea efectuării unor teste tip PCR pentru identificarea unei posibile etiologii infecțioase nu a permis stabilirea unui diagnostic etiologic. Evoluția pacientei a fost favorabilă, tuburile de dren s-au suprimat la 48 ore, menționând însă că pacienta intră în fibrilație atrială cu AV spontan joasă.

Evaluarea ecografică post pericardiocenteză evidențiază același aspect sugestiv pentru o cardiomiopatie restrictivă, însă refuzul pacientei de a continua investigațiile cu caracter invaziv (cateterism cardiac, biopsie din mucoasa rectală, biopsie miocardică) și dorința acesteia de a se externa fac imposibilă identificarea cauzei cardiomiopatiei.

Diagnosticul nostru la externare a fost: *Status post pericardiocenteză pentru pericardită lichidiană în cantitate mare. Cardiomiopatie restrictivă în observație. Insuficiență mitrală moderată. Insuficiență tricuspidiană moderată. Hipertensiune pulmonară moderată. Dilatare de arteră pulmonară. Disecție de arteră pulmonară infirmată CT. Insuficiență cardiacă clasa III NYHA. Fibrilație atrială recent instalată cu AV spontan joasă. Sifilis latent. AVC ischemic temporoparietal drept în antecedente.* Pacienta s-a externat în stare ameliorată cu recomandările respectării regimului igienodietetic și tratament medicamentos constând în diuretic în doză mică și anticoagulant.

DISCUȚII

Am prezentat acest caz datorită complexității sale, subliniind dificultatea stabilirii uneori a diagnosticului etiologic și implicit a conduitei terapeutice optime, cât și pentru a arăta limitele unor metode imagistice și necesitatea efectuării unor investigații complexe, uneori cu caracter invaziv în vederea elucidării diagnosticului.

Instalarea relativ bruscă a tabloului de insuficiență cardiacă predominant dreaptă, după un traumatism toracic, la o pacientă tânără cu istoric de sifilis de aproximativ 6 ani practic netratat datorită refuzului partenerului de a urma tratament antibiotic, care a prezentat în antecedente un accident vascular cerebral (embolic ?/ în context infecțios?) la care examenul ecografic identifică un aspect particular al cordului care pledează pentru o afectare primară a miocardului responsabilă de apariția hipertensiunii pulmonare secundare, lichid pericardic în cantitate mare și o arteră pulmonară dilatată cu o imagine sugestivă pentru fald în lumen, ridică suspiciunea unei disecții de arteră pulmonară.

Dilatarea arterei pulmonare (diametrul AP peste 40 mm) este descrisă în literatura de specialitate încă înainte de secolul XVII. Există chiar și o clasificare etiologică realizată de Bartter (TABELUL 1). Principala etiologie în era preantibiotică era cea infecțioasă: sifilisul și tuberculoza. Spre deosebire de tuberculoză în care se produceau dilatații distale ce afectau ramurile arterei pulmonare din jurul cavelor formând anevrismele descrise de *Rasmussen*, sifilisul^{1,4} afectează predominant porțiunea proximală a arterei pulmonare prin interesarea vasei vasorum ducând la slăbirea peretelui vascular cu dilatație ulterioară. Ulterior, hiper-

tensiunea pulmonară primară sau secundară este considerată principala etiologie a anevrismelor de arteră pulmonară. În cazul prezentat, atât infecția luetică cât și hipertensiunea pulmonară secundară au contribuit la dilatarea arterei pulmonare. În general, evoluția naturală a anevrismelor arterei pulmonare este favorabilă datorită regimului presional scăzut, intervenția chirurgicală fiind necesară doar în momentul apariției complicațiilor (compresia structurilor învecinate, sursă de embolii, disecție)^{7,9,11-14}.

Pe fondul unei artere pulmonare dilatate, în contextul unui traumatism toracic se poate produce o disecție de arteră pulmonară. Prima oară a fost descrisă în literatură în anul 1862 de către *Walsh*, fiind citate de atunci aproximativ 63 cazuri din care doar 8 au fost diagnosticate antemortem. Este o afecțiune foarte rară, de obicei letală. Apare cel mai frecvent la pacienți cu hipertensiune pulmonară, în 80% din cazuri producându-se la nivelul trunchiului arterei pulmonare, fără afectarea ramurilor acesteia și evoluează direct spre ruptură și nu către extensie distală ca în cazul disecției de aortă. Cel mai frecvent ruptura se produce în pericard mai rar în cavitatea pleurală. Tabloul clinic constă în dispnee (82% din cazuri), durere retrosternală (67%), fenomene de insuficiență cardiacă dreaptă, iar decesul are drept cauze moarte subită sau șocul cardiogen secundar hemopericardului. Tratamentul este chirurgical și constă în înlocuirea arterei pulmonare cu o bioproteză, fiind efectuat cu succes în 3 din cele 8 cazuri citate^{7,9,11-14}.

În cazul nostru, disecția a fost infirmată prin CT, motiv care ne-a obligat la continuarea investigațiilor etiologice, misiune îngreunată de reticența pacientei în

Tabelul 1. Etiologia anevrismelor de arteră pulmonară (Bartter, Irwin, Nash) - "Chest " 1988; 94: 1065-759

Anevrișm AP fără comunicare arteriovenoasă	Anevrișm AP cu comunicare arteriovenoasă
Infecții (anevrisme micotice)	Congenitale (60%)
Tuberculoza (anevrismele Rasmussen)	Izolate
Sifilis	Asociate cu teleangiectazia hemoragică ereditară
Altele (bacterii/fungi)	Dobândite
Anomalii cardiace	Infecții
Boli cardiace congenitale (PCA, DSA, DSV, anomalii complexe)	Traumă
Anomalii cardiace dobândite (stenoză mitrală, insuficiență tricuspidiană)	
Anomalii vasculare	
Congenitale (atrezie AP, hipoplazie aortică, hipoplazie vasculară difuză)	
Necroză mediocistică/ Ateroscleroza (dobândite, sindrom Marfan)	
Vasculite (Behcet, altele)	
Hipertensiune pulmonară	
Idiopatică	
Sindrom Hughes-Stovin	
Traumă	

Tabelul 2. Clasificarea tipurilor de cardiomiopatie restrictivă funcție de cauză^{2,4}

Miocardică	Endomiocardică
Noninfiltrative	Fibroza endomiocardică
Idiopatică	Sindromul hipereozinofilic
Familială	Carcinoidul
Psuedoxanthoma elasticum	Metastaze cardiace
Sclerodermia	Iradier
Cardiomiopatia diabetică	Toxicitatea la antraciline
Infiltrative	Substanțe ce produc endocardită fibroasă (serotonină, methysergid, ergotamină, derivați de mercur, busulfan)
Amiloidoza	
Sarcoidoza	
Boala Gaucher	
Boala Hurler	
Infiltrare grasă	
Tezaurismoze	
Hemocromatoza	
Boala Fabry	
Glicogenoze	

fața oricărei manevre invazive. S-a efectuat totuși pericardiocenteza, însă din păcate fără prelevare de țesut pericardic, care, deși a exclus anumite etiologii (neoplazică, bacteriană, pericardită secundară insuficienței cardiace) nu a stabilit un diagnostic etiologic^{4-6,8,10}.

Disfuncția diastolică tip restrictiv cu volume ventriculare normale, pereți ventriculari ușor îngroșați, fără disfuncție sistolică semnificativă și ambele atri dilatate pledează către o cardiomiopatie restrictivă²⁻⁶.

Cardiomiopatia restrictivă este o cauză puțin frecventă de afectare primară a miocardului. Caracteristica sa principală o reprezintă disfuncția diastolică secundară rigidizării excesive a pereților ventriculari ca urmare a proceselor infiltrative sau fibrozei, cu afectarea secundară a umplerii ventriculare dar cu păstrarea sau alterarea minimă a funcției sistolice. Există astfel, anumite trăsături funcționale comune între cardiomiopatia restrictivă și pericardita constrictivă, ceea ce impune de fiecare dată efectuarea diagnosticului diferențial, care de cele mai multe ori nu este ușor de făcut. Sunt utilizate metode imagistice și/sau biopsia miocardică pentru tranșarea diagnosticului, ținând cont că în pericardita constrictivă există o terapie salvatoare și anume tratamentul chirurgical²⁻⁶.

Există o multitudine de procese patologice ce contribuie la apariția cardiomiopatiei restrictive (TABELUL 2), deși de cele mai multe ori etiologia este greu de stabilit.

În cazul nostru investigațiile imagistice tip RM/CT au putut diferenția cele 2 entități prin evidențierea unui pericard de aspect normal; iar glicemia și sideremia normală, lipsa sindromului eozinofilic, a istoricului de iradiere, a expunerii la droguri tip antraciline cât și excluderea unei posibile neoplazii au eliminat o parte

din cauzele posibile ale cardiomiopatiei. Însă refuzul pacientei de a continua investigațiile și dorința ei de a se externa ne-au pus în imposibilitatea continuării protocolului în vederea identificării etiologiei certe a cardiomiopatiei.

În concluzie, am considerat că ne aflăm în fața unei cardiomiopatii restrictive cu evoluție îndelungată, complicată cu hipertensiune pulmonară secundară, la care s-a asociat un sindrom lichidian pericardic cel mai probabil apărut în context infecțios care a contribuit la decompensarea acută a pacientei.

BIBLIOGRAFIE

1. K.Isselbacher, E. Braunwald, J. Wilson- Harrison -Principiile medicinei interne, 1998, 133, pg:809-821.
2. E. Apetrei, C. Ginghină - Cazuri commentate și ilustrate, vol II, 2003, 8, pg:83-90.
3. E. Apetrei, C. Ginghină - Cazuri commentate și ilustrate, vol IV 2005, 8, pg:74-83.
4. D. Zipes, P. Libby, E. Braunwald - Braunwald's heart disease, 7th Ed, 2005, 1659, pg: 1680-1696.
5. C. Ginghină, B.A. Popescu, R. Jurcut, Esențialul în ecocardiografie, Ed Medicală Anteus, 2005.
6. R. O'Rourke, V. Fuster, R. Wayne-Hurst's the heart. Manual of cardiology 11th Ed, 2005, 33, pg 461-466.
7. R. Andrews, P. Colloby, P. Hubner- Pulmonary artery dissection in a patient with idiopathic dilatation of the pulmonary artery: a rare cause of sudden cardiac death, heart 1993; 69: 268-269.
8. L. Burgess, H. Reuter, J. Taljaard- Role of biochemical tests in the diagnosis of large pericardial effusion, Chest 2002; 121: 495-499.
9. T. Bartter, R.Irwin, G.Nash - aneurysms of the pulmonary arteries, chest 1998; 94: 1065-1075.
10. B. Maish, A. Ristic-Practical aspects of the management of pericardial disease, Heart 2003; 89: 1096-1103.
11. K. Nair, A. Cobanoglu-Idiopathic main pulmonary artery aneurysm, Ann Thoracic Surg, 2001, 71, 1688-9912.
12. G. Veldtman, J. dearani, C. Warnes- Low pressure giant pulmonary artery aneurysms in the adult:natural history and management strategies, Heart 2003, 89, 1067-70.
13. G. Khatchatouris, D.Vala- acute aortic type I dissection with concomitant pulmonary artery dissection, Circulation 2005, 112, 313-314
14. V. Davutoglu-Low pressure giant pulmonary aneurysm: o novel source of recurrent pulmonary embolism, Thromb Haemost, 2004; 91, 1251-3.

CONGRESUL EUROPEAN DE CARDIOLOGIE – VIENA 2007

În perioada 1-5 septembrie 2007 s-a desfășurat la Viena Congresul European de Cardiologie. De la acest congres notăm câteva aspecte științifice redade de unii participanți la această manifestare.

1. Sesiunea "Hot line", Congresul European de Cardiologie Viena 2007

Tiberiu Nanea

Studiul COURAGE a urmărit pacienții cu angină pectorală stabilă tratați prin PCI comparativ cu pacienții care au primit tratament medicamentos optimizat. Concluzia studiului a fost aceea că pacienții cu angină pectorală stabilă tratată prin PCI nu au avut reducerea semnificativă a mortalității infarctului miocardic sau a altor evenimente cardiovasculare decât subiecții care au primit tratament medical. Astfel, tratamentul medical optimizat este de primă alegere la pacienții cu boală coronariană stabilă cu simptome ușoare sau moderate, iar PCI este rezervat pentru cei cu simptome severe sau care au rămas simptomatici în pofida tratamentului medical optimizat sau boala coronariană a devenit instabilă.

Studiul OASIS 5 cu un număr redus de pacienți (184) a încercat să determine cel mai eficient procedeu terapeutic la femeile cu NonSTEMI. Paciente care au efectuat coronarografie de rutină (și dacă existau leziuni coronariene se practica revascularizație) nu au arătat o reducere în privința frecvenței infarctului miocardic, agravarea anginei sau accidentului vascular cerebral comparativ cu femeile care nu au fost trimise la coronarografie decât la reparația semnelor sau simptomelor. La un an, mortalitatea s-a înregistrat la 8 pacienți care au fost supuse terapiei invazive și doar la o pacientă care a urmat tratament conservator, această diferență persistând și după 2 ani. Autoarea studiului, *Eva Swahn* din Suedia afirma că aceste rezultate au creat confuzie asupra celei mai bune strategii terapeutice la sexul feminin cu NonSTEMI, sugerând dezvoltarea unor noi studii pentru rezolvarea acestei dileme. Autoarea explica diferența de rezultate față de bărbați în NonSTEMI prin aceea că rata sângerărilor este mai mare la femei, iar dozele medicației nu sunt optime.

Al 3-lea raport al studiului EUROASPIRE, o inițiativă a Societății Europene de Cardiologie, a intervievat și examinat 8547 pacienți coronarieni, inițial în 1990, apoi în 2000 și recent în 2006/2007. Rezultatele prezen-

tate de *Prof. David Wood* (Marea Britanie) au fost descurajatoare. Prevalența fumatului nu a scăzut, de fapt ea a crescut la subiecții tineri, bărbați și femei sub 50 de ani. Frecvența obezității a crescut de la 25% la 38% între primul și al 3-lea raport al studiului. Prevalența diabetului zaharat a crescut de la 17% la 28%. Totuși s-au obținut rezultate pozitive în tratamentul dislipidemiilor datorită utilizării statinelor. Așa cum facem eforturi pentru a trata pacienții cu sindroame ischemice coronariene acute, trebuie să facem același efort pentru a recomanda schimbarea stilului de viață, modificând cauzele fundamentale ale bolilor cardiovasculare, conchide *profesorul David Wood*.

2. Ce a adus nou Congresul European de Cardiologie, Viena 2007, privind Hipertensiunea Arterială

Elvira Craiu

Congresul European de Cardiologie, Viena 1-5.09. 2007, a avut loc la scurt timp după publicarea noului Ghid de Hipertensiune Arterială (HTA) de către ESC-ESH, în iunie 2007.

Recomandările și opțiunile terapeutice revizuite în acest ghid, cât și re-evaluarea stratificării riscului bolnavului hipertensiv nu au putut trece neobservate de participanții la acest prestigios congres. Nuanțările unor definiții devenite clasice, evidențierea flexibilității noilor clasificări cât și precizarea oportunității extinderii folosirii combinațiilor fixe în tratamentul "optimizat" al HTA constituie numai unele dintre subiectele principale prezentate cu acest prilej.

Multe din alocuțiunile prezentate la acest congres au încercat să răspundă la întrebarea: "Pentru o evoluție optimă, exprimată în termenii unei evoluții benefice CV, care ar fi valoarea optimă tensională" la modul general sau în anumite situații particulare? (HTA sistolică izolată, HTA din boala coronariană, HTA din AVC etc.)

Redăm, în continuare, câteva din aceste nuanțări prezentate la Congres.

Prof. G. Mancina, Universitatea din Milano, Italia, a evidențiat în diverse rânduri câteva puncte de vedere

de pe poziția celui ce a condus colectivul de experți ce a redactat acest nou ghid și anume: acest ghid a fost elaborat, după cercetarea unei comprehensive literaturi de specialitate și a multor trialuri randomizate, conținând recomandări “simple”, dar bazate pe cele mai “reale evidențe”, recomandări având mai mult o valoare “educațională decât prescriptivă”; în elaborarea acestor recomandări, s-a evitat gradarea lor după un anume “grad de evidență”, fapt considerat dificil de aplicat în practica medicală; prezentarea schematică sub formă de scheme și tabele a fost adoptată pentru a ajuta parcurgerea ghidului sub o formă clară; acest ghid s-a impus a fi elaborat pentru a fi pus în practică “separat și omogen” în Europa, considerându-se că ghidul elaborat de Organizația Mondială a Sănătății și Societatea Internațională de Hipertensiune ar fi “mult prea general” pentru a fi implementat în Europa; acest ghid cuprinde acele aspecte terapeutice care pot influența în mod pozitiv obținerea beneficiilor tratamentului antihipertensiv, în speță reducerea semnificativă a morbidității și a mortalității cardio-vasculare (CV), indiferent de grupurile etnice, sex, vârstă, etc., cu reducerea majoră a cazurilor de accident vascular cerebral, boli ischemice coronariene și de insuficiență cardiacă; se subliniază beneficiul clar impus de scăderea valorilor tensionale per se, folosindu-se mai multe clase terapeutice diferite, iar modificările tensionale influențează “ponderea și extinderea evenimentelor cardio-vasculare”; prezența unei mari variabilități între pacienți și între asocierilor lor morbide justifică existența unui număr mare de medicamente antihipertensive; acestea vor fi indicate pe baza evidențelor existente, tolerabilitate, raport cost/eficiență etc.; în plus, la bolnavii cu risc foarte înalt, gradul reducerii TA în primele 6 luni de tratament este esențial în prevenirea evenimentelor CV ulterioare; terapia farmacologică este indicată și persoanelor normotensive (diagnosticate după ghidul din 2003) dacă riscul CV este foarte înalt; se menține “targhetul” tensional sub 140/90 mmHg, chiar sub 130/80 mmHg, și binecunoscuta afirmație “*the lower the better*” care asociază riscul cel mai scăzut pentru evenimentele CV, fapt demonstrat de studiile epidemiologice de mare anvergură care au arătat că există o relație liniară între TA și riscul de AVC/mortalitate prin boli CV la toate grupele de vârstă; se atrage atenția că la bolnavii vârstnici, diabetici și la cei cu afectare CV, ținta valorilor tensionale este dificil de atins; se consideră că tratamentul antihipertensiv va trebui individualizat: la tineri, în funcție de riscul relativ și la vârstnici după riscul CV absolut, risc definit de prezența factorilor de risc, a leziunilor de organ țintă, a manifestărilor

unei/unor boli CV și a comorbidităților, etc.; în plus, trebuie avut în vedere faptul că “la risc diferit, decizia terapeutică trebuie să fie diferită”.

Prof. R. Fagard, Universitatea din Leuven, Belgia a subliniat că: noul sistem de stratificare a riscului se bazează pe conceptul “riscului CV total” și include 4 parametrii: tensiunea arterială, alți factori de risc, leziuni subclinice de organ țintă și diferite boli CV deja stabilite; fiecare din acești parametrii au valoare prognostică independentă; leziunile subclinice ale organelor țintă se referă, mai ales, la primele “evidențe” de hipertrofie VS, de îngroșare intimală sau/și de alterare a raportului puls/presiune între gleznă și braț, etc.; extinderea investigațiilor trebuie să fie “rațională”, unele dintre ele fiind de rutină (HLG, profilul lipidic și glucidic, testele funcționale renale, EKG etc.), altele fiind recomandate unor situații speciale (proteinurie cantitativă, Doppler-ul vascular carotidian, indexul braț/gleznă, viteza undei pulsului etc.) diagnostice sau în HTA complicată, refractară sau persistentă.

Prof. Fr. Gueyffier, Bron, Franța a pus următoarea întrebare în alocuțiunea sa: “Este “realistic” să considerăm că reducerea cu 75% a riscului CV prin tratament antihipertensiv se va realiza atunci când TA sistolică scade cu 30 mmHg sau reușim o scădere cu 90% a riscului CV, atunci când TA sistolică atinge 115 mmHg”? Răspunsul său este clar: “sunt necesare ținte precise, cu valori cât mai mici, valori care se pot realiza numai prin creșterea numărului de medicamente prescrise și prin folosirea lor la doze maxime”. În plus, *prof. Fr. Gueyffier* subliniază, că în ciuda numeroaselor studii clinice, nu este stabilit un “prag” cert care să ajute clinicianul să decidă la care nivel al valorilor tensionale să decidă inițierea tratamentului antihipertensiv. Reamintindu-se că riscul cel mai mic de mortalitate CV din trialul HOT a fost stabilit la o TA de 138,8/86,5 mmHg, se recomandă că o scădere în plus a valorilor TA față de aceste valori ar aduce beneficii clinice, în condiții depline de siguranță.

Prof. Franz Messerli, Columbia University, NY, USA a dezvoltat ideea că pacienții tineri probabil tolerează mult mai bine scăderea semnificativă a TA diastolice față de pacientul vârstnic; spre deosebire de tineri, valorile tensionale diastolice sub 60 mmHg la pacienții vârstnici au un impact negativ semnificativ asupra supraviețuirii; în acest context, terapia antihipertensivă la vârstnici să nu fie condusă numai pe baza TA sistolice, ci și pe baza “judecății clinice”.

Prof. John Cruickshank, Sudbury, UK numește “medici supra-zeloși” pe acei clinicieni care urmăresc

obținerea unor valori TA diastolice prea scăzute pentru faptul că, aceste situații pot evolua cu simptome cerebrale adverse; pe baza experienței proprii, se recomandă ca: medicamentele care cresc complianța vasculară și micșorează presiunea pulsului să fie indicate ca tratament de primă linie la vârstnici cu HTA sistolică izolată pentru prevenirea evenimentelor CV; la pacienții tineri cu HTA cu valori mari predominant diastolice să se evite beta-blocantele neselective, în primul rând datorită interacțiunii cu fumatul care ar contrabalansa beneficiul lor potențial.

3. Primul Ghid European de Valvulopatii

Adriana Ilieșiu

La începutul acestui an s-a publicat primul Ghid European de Boli Valvulare Cardiace al Societății Europene de Cardiologie în *European Heart Journal*. Ghidul european apare la un an de la publicarea în SUA a Ghidului de Valvulopatii al ACC/AHA, care a revizuit ghidul din 1998. În cadrul Congresului European al Societății Europene de Cardiologie de la Viena din 2007 s-au discutat, în mai multe sesiuni, aspecte legate de Ghidul European de Valvulopatii.

În continuare vor fi prezentate unele aprecieri făcute în cadrul acestor sesiuni de către recunoscuți experți în bolile valvulare, A. Vahanian (Franța), H. Baumgartner (Austria), B. Iung (Franța), Enriquez - Sarano (SUA), R. Bonow (SUA).

Argumentele care au stat la baza elaborării ghidului european au fost pe de o parte prevalența în creștere a valvulopatiilor, în special a celor degenerative, în paralel cu creșterea populației vârstnice, pe de altă parte impactul negativ al valvulopatiilor asupra supraviețuirii, cu creșterea mortalității. Deoarece în bolile valvulare lipsesc trialurile multicentrice randomizate, în marea lor majoritate recomandările din ghid sunt recomandări cu nivel de evidență C, adică prin consensul experților, (spre deosebire de alte ghiduri ale societății europene de cardiologie în care recomandările se bazează pe multiple studii multicentrice randomizate).

Datele epidemiologice care au reprezentat importante elemente obiective și au stat la baza elaborării ghidului, au fost aduse de registrul european Euro Heart Survey Study. În acest registru, prevalența valvulopatiilor în populație este 2.5%, similară cu prevalența din SUA. Dintre valvulopatii, 70% apar pe valve native și aproape 30% pe valve operate anterior. În Europa, stenoza aortică (SA) este cea mai frecventă valvulopatie, (43%, dintre care 80% forma degenerativă), urmată de insuficiența mitrală (IM) (32%), iar insuficiența aortică (IA) și stenoza mitrală sunt mai puțin frecvente (13% și respectiv 12%).

O particularitate a pacienților cu valvulopatii, care sunt în majoritate vârstnici, (mai ales cei cu SA), este faptul că asociază cel puțin o comorbiditate. În ceea ce privește tratamentul valvulopatiilor, acesta nu este optim în prezent. De exemplu, în SA severă și simptomatică, cu indicație chirurgicală, doar 1/3 din pacienți nu sunt îndrumați spre chirurgie, iar în IM numai 49% dintre pacienții care ar beneficia de chirurgie nu sunt operați. (B. Iung).

În acest context, ghidul de valvulopatii recomandă, pe baza evidențelor actuale, orientarea tratamentului în valvulopatii, luând în considerare impactul opțiunii terapeutice asupra evoluției ulterioare a bolii, cât și raportul risc/beneficiu, individualizat, al terapiei aplicate.

Evaluarea pacientului

Examenul clinic este esențial în evaluarea pacientului cu valvulopatii și trebuie să fie coroborat cu rezultatul investigațiilor paraclinice. Datele clinice sunt importante nu numai pentru identificarea simptomelor, dar și pentru a identifica prezența și severitatea comorbidităților, a gradului de educație al pacientului (în vederea indicației de anticoagulare și de profilaxie a endocarditei bacteriene).

Ecocardiografia este examenul standard în valvulopatii, cu multiple valențe, examen care confirmă diagnosticul, evaluează severitatea, prognosticul și mecanismul valvulopatiilor. Importantă este evaluarea concordanței dintre datele ecografice și datele clinice.

Testul de efort ECG pune în evidență simptomele la pacienții cu leziuni valvulare severe care se declară asimptomatici sau care au simptome neclare. În prezent, testul de efort ECG este subutilizat în valvulopatii. El este util, în mod particular, în SA strânsă și asimptomatică pentru evaluarea prognosticului și a atitudinii terapeutice. Efectuat cu prudență, sub supraveghere, nu este riscant, iar vârsta per se nu reprezintă o contraindicație a testului de efort.

Ecografia de stres cu dobutamina în doze mici este indicată în evaluarea severității SA însoțită de disfuncție sistolică ventriculară stângă.

CT și RM sunt investigații complementare care sunt utile pentru evaluarea aortei toracice.

În valvulopatii, cateterismul cardiac nu este indicat de rutină. Se recomandă în situații speciale, în care există discordanțe între simptome și evaluarea neinvazivă a severității valvulopatiilor sau când se suspicionează asocierea bolii aterosclerotice coronariene.

Stenoza aortică

Criteriile ecografice de severitate ale SA nu sunt diferite în raport cu ghidul american de valvulopatii ACC/AHA din 2006. O SA strânsă este definită de o arie a orificiului aortic de $<1 \text{ cm}^2$ (sau $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ suprafață corporeală în ghidul european). În evaluarea ecografică a SA, ghidul european recomandă să se ia în considerare atât aria valvulară, cât și indicii dependenți de flux (gradientii transvalvulari). În condițiile unui debit cardiac normal, un gradient mediu (Gm) de $<50 \text{ mmHg}$ exclude practic o SA severă.

În prezența unui debit cardiac scăzut, cel mai frecvent prin disfuncția sistolică a VS, gradientii transvalvulari pot să fie scăzuți, deși SA este severă. Pe de altă parte o arie valvulară aortică $<1 \text{ cm}^2$ în prezența unui Gm $<40 \text{ mmHg}$, nu semnifică întotdeauna o SA strânsă. Testul ecocardiografic de stres cu dobutamină este util în diferențierea unei SA severe reală de o pseudoSA, în care valva aortică cu stenoza ușoară-medie nu se deschide datorită scăderii funcției contractile ventriculare. În SA severă, Gm crește semnificativ, în timp ce aria valvulară nu se modifică. În pseudoSA, Gm nu se modifică, dar aria valvulară crește marcat, dacă există rezervă contractilă ventriculară (și debitul bătaie crește cu $>20\%$).

Din bilanțul ecografic de rutină al SA trebuie să facă parte informații despre anatomia valvei aortice (bicuspidie, prezența calcificărilor), cât și evaluarea aortei ascendente.

Protezarea valvulară rămâne o indicație fermă la pacienții simptomatici cu SA strânsă (Gm $>40 \text{ mmHg}$). Protezarea valvulară este indicată în SA strânsă cu disfuncție sistolică ventriculară și care au rezervă contractilă. În situații particulare, la pacienții cu SA strânsă, cu disfuncție sistolică a VS și fără rezervă contractilă, se indică intervenția chirurgicală, dacă aceștia au un risc operator mic, deoarece prognosticul este mai bun în raport cu tratamentul medicamentos.

Tratamentul SA strânse asimptomatice rămâne un subiect de controversă. În acest context clinic, testul de efort ECG este indicat în stratificarea riscului individual. Apariția simptomelor la efort reprezintă o indicație de protezare valvulară. Studiile clinice au demonstrat că la pacienții activi fizic, care au sub 70 ani, un test de efort ECG anormal prezice apariția simptomelor la 12 luni. În timpul testului de efort ECG scăderea TA, subdenivelarea segmentului ST sau apariția aritmiilor ventriculare, chiar în absența simptomelor, identifică un grup de pacienți cu risc crescut. Valoarea predictivă pozitivă a testului de efort ECG în contextul acestor modificări este însă mai mică decât apariția simpto-

melor la efort. Examenul ecocardiografic poate, la rândul său, să identifice un grup de pacienți cu SA și risc crescut de progresie mai rapidă a bolii. Asocierea calcificărilor valvulare extensive cu creșterea vitezei maxime transvalvulare aortice de $>0,3 \text{ m/s}$ pe an identifică un grup de pacienți dintre care aproximativ 80% necesită chirurgie valvulară sau decedează după 2 ani (Rosenhek).

Insuficiența mitrală (IM)

În ultimii ani s-au realizat importante progrese în managementul IM, pe de o parte datorită aprecierii mai exacte, cantitative, a severității IM (metoda ecografică Doppler fiind de elecție), pe de altă parte datorită dezvoltării de noi tehnici chirurgicale, respectiv plastia de valvă mitrală. În pofida acestor progrese însă, în viața reală aproape jumătate din pacienții cu IM, deși au indicație chirurgicală, nu sunt trimiși pentru corecție valvulară. Dintre pacienții operați, doar jumătate beneficiază de plastie mitrală, deși acest tip de intervenție este ferm recomandată, dacă anatomia valvulară mitrală se pretează. Aceste date sunt similare în Europa și în SUA. Cunoașterea mai bună a istoriei naturale a bolii precum și cunoașterea rezultatelor intervenției chirurgicale ridică problema, controversată, a momentului optim al intervenției.

În evaluarea IM organice, datele clinice trebuie coroborate cu evaluarea ecografică, care trebuie să fie integrativă și să aprecieze cantitativ severitatea bolii, prin coroborarea de parametri multipli. Ecografia trebuie să precizeze mecanismul IM și anatomia segmentară a valvei. Dacă informațiile ecografice arată o morfologie valvulară adecvată, se preferă valvuloplastia mitrală. Testul de efort ECG, în IM, spre deosebire de SA, are valoarea diagnostică, dar nu are o valoare prognostică validată în studii clinice.

În IM organică severă simptomatică, indicația chirurgicală este fermă. Chiar dacă funcția sistolică ventriculară este redusă (FE $<30\%$), dacă pacientul este refractar la terapia medicală și nu are comorbidități, se recomandă corecția chirurgicală dacă plastia mitrală este posibilă. În IM severă și asimptomatică intervenția chirurgicală se recomandă când se asociază disfuncția ventriculară, fibrilația atrială sau hipertensiunea arterială pulmonară. O situație particulară o reprezintă pacientul cu IM organică severă, asimptomatică, cu funcție ventriculară bună, în care există două curente de opinie: fie atitudinea conservatoare, cu supravegherea în timp și temporizarea intervenției, fie intervenția chirurgicală precoce. Atitudinea conservatoare, de urmă-

rire a progresiei bolii și de intervenție chirurgicală la apariția complicațiilor, a fost abordată într-un studiu european cu bune rezultate pe supraviețuire (*Rosenhek*). O intervenție chirurgicală precoce într-o IM severă asimptomatică ar fi justificată de unele premize teoretice: regurgitația mitrală severă are valoare prognostică, deoarece se asociază cu o deteriorare mai rapidă a funcției ventriculare (*Enriquez Sarano*); pe de altă parte este dificil de prezis evoluția funcției ventriculare postoperator; nu în ultimul rând, rezultatele intervenției chirurgicale, de plastie valvulară mitrală în clasele mici de insuficiență cardiacă (NYHA I și II) sunt favorabile și încurajează o abordare chirurgicală precoce. În consecință, în ghid se precizează că la un pacient cu IM severă, asimptomatică, fără disfuncție ventriculară stângă, se recomandă intervenția chirurgicală în condițiile unui risc chirurgical mic și dacă există premize că plastia mitrală să fie durabilă (în funcție de morfologia valvulară pe de o parte, și, lucru extrem de important, în funcție de experiența echipei chirurgicale).

IM ischemică cronică este caracterizată de disfuncția ventriculară stângă, care este cauza și nu consecința valvulopatiei. În IM ischemică, care este subestimată la auscultație, examenul ecocardiografic este esențial pentru evaluarea severității și mecanismului IM. De asemenea, în evaluarea pacientului ischemic, aprecierea funcției ventriculare, prezența viabilității miocardice și anatomia coronariană sunt de asemenea extrem de importante în decizia de tratament. Spre deosebire de IM organică, regurgitația ischemică severă este definită de un orificiu regurgitant efectiv (ERO) de > 20 mmp. Deoarece IM ischemică poate avea un caracter dinamic, testul de efort este util în aprecierea severității, dar valoarea sa prognostică nu este încă suficient validată în studii. Prognosticul pacienților cu IM ischemică este sever, iar prezența valvulopatiei reprezintă un factor independent de risc de mortalitate. Recomandările ghidului sunt mai puțin bazate pe evidențe, deoarece datele clinice sunt limitate. Mortalitatea operatorie este ridicată (de aproximativ 10%). În IM ischemică severă, valvuloplastia mitrală este recomandată la pacienții care au indicația de by-pass. În regurgitări moderate, dacă pacientul necesită by-pass, iar valvuloplastia este posibilă, se recomandă corectarea valvulopatiei. O altă indicație de valvuloplastie în IM ischemică severă, în absența indicației de revascularizație, o au pacienții care rămân simptomatici sub tratament medicamentos maximal, au disfuncție sistolică severă ($FE < 30\%$), și nu au comorbidități. În ceea ce privește IM funcțională,

aceasta are același mecanism cu IM ischemică. În IM secundară, indicația de valvuloplastie, la care poate fi asociată chirurgia de reconstrucție ventriculară (reducerea dimensiunii VS), este selectivă și este indicată la acei pacienți care au IM severă, sunt intens simptomatici sub tratament medicamentos optim și nu au comorbidități asociate. Datele actuale însă nu arată un beneficiu clar al intervenției pe supraviețuirea pe termen lung.

Insuficiența aortică (IA)

Cea mai frecventă etiologie a IA a devenit în zilele noastre cea degenerativă, iar bicuspidia aortică se asociază frecvent cu dilatarea aortei ascendente. Indicațiile intervenției chirurgicale în IA severă sunt cele clasice, respectiv prezența simptomelor sau, în IA severă asimptomatică, prezența disfuncției ventriculare stângi. Elementul de noutate pe care îl aduce ghidul sunt indicațiile chirurgicale în IA secundară dilatării rădăcinii aortice. Indicația chirurgicală de înlocuire a valvei aortice, independent de severitatea regurgitației aortice, este dilatarea rădăcinii aortice: peste 45 mm în sindromul Marfan, peste 50 mm în bicuspidia aortică și peste 55 mm la alți pacienți. Cifrele menționate în ghid sunt însă orientative, iar decizia chirurgicală poate fi luată și în prezența unor dimensiuni mai mici ale aortei, în funcție de particularitățile individuale.

Protezele valvulare

Ghidul actual are o abordare complet diferită legată de alegerea protezelor valvulare. Anterior ghidului, opțiunile legate de implantarea protezelor metalice sau biologice erau legate în principal de vârsta pacientului. În ghidul actual, în concordanță cu ghidul american, elementul esențial în alegerea tipului de proteză valvulară este "opțiunea pacientului informat", o formulare a ghidului care este succintă și clară. În favoarea implantării unei proteze metalice sunt argumentele legate de: prezența altor indicații de anticoagulare (o proteză metalică în altă poziție, antecedente de tromboembolism etc.), absența contraindicațiilor sau vârsta sub 65-70 ani. Protezele biologice sunt indicate la pacienții la care anticoagularea este dificil de controlat sau contraindicată, la femeile ce își doresc sarcina, la cei cu speranță de viață scăzută sau care au vârsta de peste 65-70 de ani.

Terapia antitrombotică în protezarea valvulară

Ghidul actual are o strategie diferită în raport cu indicațiile de anticoagulare anterioare, în care INR putea să

varieze între anumite limite. În recomandările ghidului actual, nivelul de anticoagulare urmărește atingerea unui INR țintă (*target*), care este individualizat în funcție de riscul trombotic. Argumentele pentru recomandările din ghid rezidă în raportul risc/beneficiu: de exemplu, la o proteză metalică în poziție mitrală, INR-ul trebuia să fie între 3 și 4.5, dar riscul hemoragic era mai mare la un INR de 4.5 față de un INR de 3. Valoarea INR țintă din ghidul european a fost stabilită în funcție de riscul trombotic, apreciat prin doi parametri: riscul trombotic al tipului de proteză (clasificat în mic, moderat și mare) și riscul trombotic al pacientului, apreciat prin prezența factorilor de risc de tromboză (antecedente de tromboembolism, fibrilație atrială, dilatare atrială, disfuncție ventriculară stângă etc). Anticoagularea trebuie intensificată cu un INR țintă mai mare, dacă este pacientul are cel puțin 1 factor de risc. Asocierea medicației antiplachetare este recomandată în două situații clinice: în prezența unui episod embolic apărut sub o anticoagulare corectă (INR țintă atins) sau în prezența bolii arteriale aterosclerotice concomitente, în special a cardiopatiei ischemice. Tripla terapie, respectiv asocierea de anticoagulate cu aspirina și clopidogrel este de evitat.

Dacă se compară recomandările din ghidul european cu recomandările ultimului ghid american de valvulopatii, se constată o “remarcabilă concordanță” (*Robert Bonow*) între ghiduri, cu diferențe nuanțate, care țin de gradul de recomandare (IIa sau IIb), nivelul de evidență în ambele ghiduri fiind consensul experților.

În concluzie, noul ghid european, care integrează cele mai recente date ale cercetării științifice, se dorește a fi atât un instrument de educație, cât și de implementare a recomandărilor în practica clinică. Registrele naționale și studiile europene de supraveghere a valvulopatiilor vor arăta impactul aplicării indicațiilor din ghid asupra evoluției pacienților cu valvulopatii.

4. Actualități din cardiologia intervențională la Congresul ESC de la Viena 2007

Șerban Bălănescu

După cum ne-am obișnuit deja, acest tip de reuniune internațională permite prezentarea în premieră chiar înainte de publicare a rezultatelor unor studii clinice de importanță practică majoră, dintre cele care pot avea influență asupra ghidurilor terapeutice în cardiologia clinică. Scopul prezentului articol este acela de a prezenta succint noutățile din cardiologia intervențională care au fost comunicate pentru prima oară către publicul medical cu ocazia Congresului de la Viena.

Din punct de vedere al importanței și al impactului practic îmi permit să grupez aceste noutăți în două categorii. Prima este legată de comunicarea rezultatelor mult așteptatului studiu FINESSE, privind utilitatea angioplastiei primare facilitate în infarctul miocardic acut. A doua noutate importantă a fost reprezentată de aducerea la zi a registrului suedez de siguranță a stenturilor farmacologic active, numit SCAAR; prezentarea a suscitat un mare interes având în vedere dezbaterile aprinsă din cardiologia intervențională privind siguranța pe termen lung a acestor dispozitive. Evident au fost prezentate și alte numeroase studii din practica intervențională ale căror rezultate vor fi expuse pe scurt în cele ce urmează.

În prezent se cunoaște în urma numeroaselor studii multicentrice randomizate că principala metodă de perfuzie ce trebuie utilizată în infarctul miocardic acut este angioplastia (PCI) primară. Aceasta presupune revascularizarea rapidă prin deschiderea arterei răspunzătoare de infarct în primele 12 ore de la debutul durerii toracice. Metoda de perfuzie mecanică are rezultate asemănătoare cu tromboliza în primele 3 ore de la debutul durerii și implantarea de stent, astfel încât dacă PCI primară nu se poate realiza prompt de la debutul simptomelor tromboliza sistemică este încă recomandată. Astăzi nu mai există dubii privind superioritatea metodei intervenționale de perfuzie în IMA, cu condiția disponibilității permanente a laboratorului de angiografie și a cardiologului intervenționist experimentat (ce realizează mai mult de 75 PCI elective pe an), capabil să realizeze deschiderea vasului responsabil de infarct în primele 90 minute de la diagnostic. Astfel s-a obținut reducerea mortalității, a riscului de reinfarctizare și a accidentului vascular cerebral în raport cu tromboliza sistemică¹. Avantajele metodei intervenționale se mențin și în cazul pacienților transportați pentru PCI primară din spitale comunitare în centre terțiare² față de tromboliza aplicată precoce, “on site”, și a fost deja inclusă în ghidurile de tratament ale infarctului miocardic acut^{3,4}. Datele din studiile randomizate care au inclus o populație selecționată de pacienți au fost însă confirmate și de registre naționale mari realizate pe pacienți consecutivi, neselecționați, așa cum se prezintă în practica zilnică și în care s-a comparat PCI primară cu tromboliza intraspitalicească precum și cu cea administrată prespital⁵.

Principalele critici aduse PCI primare sunt legate de deschiderea tardivă a vasului prin întârzierile inerente legate de transport, disponibilitatea sălii de angiografie și a echipei medicale. În același timp s-a remarcat că

rezultatul PCI primare, privind calitatea fluxului și a salvării miocardice este mai bună dacă aceasta se realizează pe vas coronarian deschis⁶. Pornind de la aceste premise s-a emis ipoteza angioplastiei primare facilitate, care presupune administrarea cât mai devreme de la diagnostic a unei combinații de medicamente trombolitice, antiagregante și anticoagulante care să permită reluarea fluxului coronarian în artera responsabilă de infarct. Această terapie administrată precoce ar urma să deschidă cât mai repede vasul coronar cu beneficiul restabilirii rapide a fluxului sanguin și cu reducerea amplitudinii necrozei miocardice. Ulterior, în timp cât mai scurt revascularizarea miocardică ar trebui completată prin PCI cu implantare de stent. Astfel a luat naștere conceptul PCI primare facilitate denumită generic “revascularizare farmaco-mecanică” datorită tratamentului hibrid.

În ciuda conceptului teoretic deosebit de atrăgător și a datelor din studii preliminare de mică amploare, studiile mari randomizate nu au putut stabili superioritatea tratamentului de reperfuzie combinat asupra PCI primare cu stent. În cel mai mare studiu disponibil înainte de FINESSE, ASSENT 4, 1.667 pacienți cu IMA cu supradenivelare de segment ST au fost randomizați pentru a li se efectua PCI primară (n=838) sau pentru a primi tromboliză cu doză completă de tenecteplază urmată de PCI imediată (așa zisul braț de PCI primară facilitată)⁷. Studiul a fost oprit prematur de comitetul de etică după înrolarea a numai o treime din cei 4000 de pacienți propuși din cauza creșterii marcate a mortalității intraspitalicești la grupul tratat cu trombolitic și angioplastie (6% vs 3% la lotul tratat cu PCI primară simplă; p=0.0105). Scopul primar compus din mortalitate, insuficiență cardiacă sau șoc cardiogen la 90 zile a fost de asemenea în defavoarea PCI facilitate, cu o prevalență de 19% față de 13% după PCI primară (p=0.0045). Astfel înainte de FINESSE se știa deja că facilitarea PCI primare cu doză întreagă de trombolitic se asociază cu creșterea mortalității și a reacțiilor adverse, inclusiv de tip hemoragic.

Rezultatele studiului FINESSE

FINESSE a fost un studiu internațional multicentric randomizat ce și-a propus să compare PCI primară facilitată cu PCI primară “clasică” ce consta în stentare asociată cu administrare de abciximab în sala de angiografie⁸. Au fost propuse pentru randomizare două loturi de PCI facilitată: primul grup a primit un inhibitor de GP 2b/3a (abciximab) în timp ce al doilea grup a fost tratat cu o asociere de jumătate de doză

de trombolitic și inhibitor de GP 2b/3a (reteplază + abciximab) administrate imediat după diagnosticul de IMA cu supradenivelare de segment ST și cât mai aproape de debutul simptomelor. Astfel randomizarea pacienților s-a făcut în proporție egală de 1:1:1 în lotul de PCI primară sau într-unul din cele două grupuri de PCI facilitată.

Au fost incluși în total 2.452 pacienți la care se anticipa la randomizare o întârziere de sosire în laboratorul de cateterism cuprinsă între 1 și 4h, așa cum se întâmplă deseori în situații clinice obișnuite. Înrolarea a fost oprită în decembrie 2006 când s-au inclus 82% din lotul de 3.000 pacienți anticipați inițial. Nu au existat diferențe ale scopului primar compus din mortalitate, fibrilație ventriculară, șoc cardiogen și reinternare pentru insuficiență cardiacă la 90 zile între grupul tratat cu PCI primară simplă și cele tratate cu PCI facilitată (TABELUL 1). Atât hemoragiile extracraniene majore cât și cele minore au fost mai frecvente la loturile tratate cu PCI facilitată; a existat o tendință nesemnificativă de creștere a incidenței hemoragiilor intracraniene în perioada intraspitalicească la loturile tratate cu strategia asociată.

Rezultatele studiului FINESSE au fost mult mai bune decât se anticipa la această populație cu STEMI la care întârzierea până la deschiderea vasului prin PCI depășea cu mult cele 90 minute acceptate în prezent în ghiduri. Aceasta semnifică posibilitatea de a extinde fereastra “door-to-balloon” peste 90 min, pragul considerat eficient actualmente. În prezent în urma rezultatelor nesatisfăcătoare ale studiilor FINESSE și ASSENT IV se poate aprecia fără tăgadă că PCI primară este principala atitudine de revascularizare în IMA cu ST supradenivelat. Conceptul PCI facilitate nu și-a putut demonstra superioritatea în ceea ce privește scopurile clinice majore și profilul de siguranță în raport cu PCI primară clasică. *Frans Van de Werf* care a comentat studiul după prezentarea făcută de investigatorul principal, *Stephen Ellis* de la Cleveland Clinic Foundation, a subliniat că facilitarea cu doză completă de trombolitice, inhibitor de GP 2b/3a sau asocierea dintre ele nu poate fi recomandată în prezent. În ciuda acestor rezultate *Van de Werf* a susținut empiric administrarea de tratament antitrombotic bazat pe asociere de litic cu antiagregante înainte de începerea PCI primare mai ales la cei care se prezintă foarte precoce în primele 2-3 ore și care au încărcătură trombotică importantă a leziunii responsabile de infarct, cu o cantitate mare de miocard viabil.

Tabelul 1. Principalele rezultate ale studiului FINESSE, incluzând profilul de siguranță.

Scop	PCI primară (%)	PCI facilitată Abc (%)	PCI facilitată Abc-rtPA (%)	p, combinație loturi facilitate – PCI primară
Scop primar combinat	10.7	10.5	9.8	NS
Mortalitate	4.5	5.5	5.2	NS
Spitalizare pentru IC	2.2	2.9	1.9	NS
Mortalitate CV	4.5	5.5	5.2	NS
Șoc cardiogen	6.8	4.8	5.3	NS
Fibrilație ventriculară	0.4	0.2	0.6	NS
Hemoragii majore	2.6	4.1	4.8	0.025
Hemoragii minore	4.3	6.0	9.7	<0.001
Total hemoragii	6.9	10.1	14.5	<0.001

CARESS în AMI: este benefică PCI precoce după tromboliză?

Studiul CARESS a fost prezentat în aceeași sesiune cu FINESSE, de către investigatorul principal *Dr. Carlo di Mario* de la Royal Brompton Hospital din Londra. Acesta a fost un studiu care și-a propus să cerceteze dacă efectuarea PCI precoce după administrarea de jumătate de doză de reteplază (2 x 5 U rtPA la un interval de 30 min) și abciximab este superioară PCI de salvare în IMA cu supradenivelare de segment ST. Au fost înrolați 600 pacienți în vârstă de sub 75 ani cu STEMI internați în primele 12 ore de evoluție în centre fără laboratoare de cateterism. Pacienții au primit o jumătate de doză de reteplază, abciximab, aspirină și heparină după care au fost randomizați în unul dintre cele două grupuri de studiu: transfer pentru PCI imediată (n=299) sau PCI de salvare în cazul persistenței supradenivelării segmentului ST la 90 min de la debutul administrării terapiei (n=301). Scopul principal a constat din prevalența decesului, a IMA recurent și a ischemiei refractare la 30 zile. Prognosticul lotului tratat cu PCI precoce a fost superior celor tratați cu PCI de salvare (incidența scopului combinat la 30 zile a fost de 4.1% vs 11.1%; p=0.001; OR=0.34). Toate cele trei componente ale scopului combinat au fost superioare la lotul tratat cu PCI precoce, dar avantajele principale s-au obținut din incidența net inferioară a ischemiei refractare la 30 zile (TABELUL 2). În mod neașteptat s-a remarcat o

creștere nesemnificativă a incidenței reacțiilor adverse hemoragice la lotul tratat cu PCI precoce.

Rezultatele studiului CARESS demonstrează că în condițiile tehnice ale PCI moderne efectuarea procedurii foarte precoce după o jumătate de doză de trombolitic asociată cu abciximab este avantajoasă și sigură față de atitudinea intervențională ghidată numai de ischemia persistentă. Studii precedente realizate la începutul anilor '90 sugerau că PCI precoce după tromboliză se asocia cu o creștere semnificativă de mortalitate. În prezent, o dată cu utilizarea extensivă a stenturilor și a medicației antiplachetare agresive, PCI precoce după tromboliză pare eficientă, după cum o demonstraseră înainte de CARESS și studiile GRACIA sau CAPITAL-AMI.

Registrul SCAAR – varianta toamna 2007

Una dintre chestiunile cele mai arzătoare la ordinea zilei în cardiologia clinică o reprezintă profilul de siguranță al stenturilor farmacologic active ("drug eluting stents" – DES). Deși ele au rezolvat în proporție acceptabilă problema restenozei după angioplastie pe care o reduc la sub 10% față de cca 20-30% la pacienții tratați cu stenturi simple, în ultimele 18 luni s-a evidențiat riscul trombozei tardive de stent ca reacție adversă neașteptată la DES. Principalul mecanism prin care apare tromboza tardivă de stent este legat de lipsa endotelizării materialului străin, ceea ce expune pe termen nedefinit proteza coronară la sângele circulant. Generația actuală

Tabelul 2. Rezultatele principale și reacțiile adverse hemoragice în studiul CARESS în AMI

Scop	Litic + PCI (%)	Litic + PCI de salvare (%)	p
Deces / IM recurent / ischemie refractară 30 z	4.1	11.1	0.001
Deces	3.1	4.4	NS
IM recurent	0.3	1.7	NS
Ischemie refractară	0.7	5.0	<0.002
AVC	1.4	0.7	NS
Hemoargie cerebrală	1.4	0.35	NS
Orice reacție hemoragică	12.2	7.4	<0.032
Transfuzie de sânge	3.7	2.0	NS

de DES este foarte eficientă în a preveni proliferarea neointimală, responsabilă de producerea restenozei, dar împiedică și procesul normal de endotelizare a vasului la suprafața stentului. În acest context oprirea medicației antiplachetare duale, constând în asocierea dintre aspirină și clopidogrel se asociază după câteva zile cu tromboză coronară și apariția unor infarcte miocardice severe, care duc în cele mai dese cazuri la deces. Semnalele privind riscul potențial pe termen lung de la implantarea unui DES au venit din lumea academică prin urmărirea pe termen lung a pacienților la care s-au implantat asemenea stenturi. Primul studiu comunicat și publicat care a aprins controversa siguranței acestor stenturi a fost un studiu elvețian numit BASKET-LATE⁹. În acest studiu randomizat DES vs stenturi simple nu s-au observat diferențe de mortalitate între cele două brațe după primele 6 luni, scopul primar al studiului. După oprirea la 6 luni a clopidogrelului, pacienții care au primit un DES au avut o prevalență mai mare a infarctului miocardic recurent și a mortalității la 18 luni, după încă un an de urmărire (4.9% vs 1.3%).

Comunicarea acestui studiu la Congresul ACC de la Atlanta în martie 2006 a fost începutul disputei privind siguranța DES și care continuă și în prezent. Unul dintre studiile publicate în martie 2007 conținea date dintr-un registru suedez al angioplastiilor coronariene succesive realizate în anii 2003 și 2004¹⁰. Registrul suedez este cunoscut prin acronimul SCAAR (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*) și a inclus 6033 pacienți tratați cu DES și 13.738 tratați cu stenturi simple în cele 26 de centre de cardiologie intervențională din această țară. Într-o perioadă medie de urmărire de 3 ani pacienții care aveau un DES au avut un risc de deces cu 0.5% mai mare pe an față de pacienții tratați cu stenturi simple; diferența de mortalitate apărea evidentă după primele 6 luni de la procedura inițială. Publicarea registrului SCAAR “a pus paie pe foc” în controversa aprinsă de BASKET-LATE, astfel încât se aștepta cu

mare interes continuarea urmăririi pacienților din acest registru.

La Congresul ESC de la Viena autorii registrului SCAAR au adus date suplimentare prin includerea în baza de date a pacienților tratați în 2005 în aceeași țară, după aceeași metodologie, cu aceleași tipuri de stenturi, de către aceiași cardiologi intervenționiști. În 2005 în Suedia au fost realizate peste 15.000 de angioplastii, ceea ce a ridicat numărul pacienților din registru la peste 35.000. Surprinzător rata ajustată a mortalității la o urmărire cuprinsă între 1 și 4 ani nu a mai fost în defavoarea stenturilor de tip DES, deși după 6 luni de la implantare a existat o tendință de creștere a mortalității. În total ratele IMA recurent și ale mortalității + IMA recurent nu au diferit între DES și stenturile simple (TABELUL 3). S-a menținut aceeași incidență de 0,5% pe an a trombozei tardive de stent la lotul tratat cu DES. Explicațiile autorilor privind datele oarecum diferite față de cele publicate de ei în New England of Medicine în martie 2007 s-au legat de creșterea duratei de tratament antiplachetar dual și de ameliorarea tehnicilor de implantare, după ce a devenit evidentă problema trombozei tardive de stent.

Indiferent de rezultatele acestui tip de registru închiderea dosarului de siguranță pe termen lung al stenturilor farmacologic active față de stenturile metalice simple nu se va putea face decât prin studii randomizate cu scop specific; până în prezent toate studiile de acest tip au avut numai scopuri principale de eficiență anti-restenotică a DES, mortalitatea și tromboza tardivă de stent fiind de obicei scopuri secundare. Apariția datelor privind dubiile siguranței pe termen lung a DES a dus la scăderea utilizării acestor stenturi în Suedia de la 60% la 15% în ultimele 6 luni. Tendințe similare au fost înregistrate și în alte state europene.

În prezent există o recomandare a FDA din SUA elaborată în comun cu societățile științifice de cardiologie americane și europene, care are rol de ghid terapeutic, prin care tratamentul antiplachetar dublu cu aspirină

Tabelul 3. Rezultatele registrului SCAAR exprimate prin riscul relativ al diverselor scopuri clinice comparând DES cu stenturile metalice simple.

Scop	Risc relativ DES vs BMS	Interval de încredere (95%)
Deces sau IM recurent	1.01	0.94 – 1.09
IM recurent	1.01	0.91 – 1.11
Mortalitatea globală	1.03	0.94 – 1.14
Deces sau IM recurent la 6 luni	0.85	0.77 – 0.95
IM recurent la 6 luni	0.82	0.72 – 0.93
Mortalitatea globală la 6 luni	0.92	0.78 – 1.07
Deces sau IM recurent după 6 luni	1.17	1.06 – 1.29
IM recurent după 6 luni	1.25	1.09 – 1.42
Mortalitatea globală după 6 luni	1.09	0.96 – 1.25
Restenoza	0.48	0.39 – 0.58

și clopidogrel este recomandat pentru cel puțin 12 luni la pacienții la care s-a implantat un DES¹¹; durata optimă a terapiei antiplachetare este necunoscută în prezent. Dacă la momentul PCI se anticipează intervenții chirurgicale care ar putea face necesară oprirea medicației antiplachetare duale, se recomandă implantarea de stenturi metalice simple. Prin această declarație științifică a FDA se recomandă implantarea unui DES pe leziuni coronare asemănătoare celor din studiile randomizate în care s-au utilizat până în prezent, folosind aceeași tehnică. Cu alte cuvinte nu se recomandă implantarea de DES pentru așa-zisele indicații “off label”, în situații clinice care nu au fost încă testate în studii randomizate. Datele cumulate rezultate din aceste studii randomizate nu au arătat o creștere a evenimentelor trombotice tardive sau a mortalității la loturile tratate cu DES față de stenturile simple.

DES pentru STEMI în registrul GRACE

Una dintre indicațiile “off label” pentru implantarea unui DES o reprezintă în prezent și IMA cu supradenivelare de segment ST. Deși câteva studii randomizate (ex. PASSION, TYPHOON) au demonstrat eficacitatea implantării unui DES în IMA, datele rezultate din registrul GRACE prezentate de *dr. Gabriel Steg* (Universite de Paris XII) demonstrează că acestea sunt asociate cu risc crescut de mortalitate tardivă după 6 luni de la PCI primară. Întrebat despre rezultatele discordante ale registrului GRACE față de SCAAR, în care DES nu se mai asociază cu creșterea mortalității tardive, STEG a răspuns că analiza lui pe datele din registrul GRACE a inclus numai pacienții cu STEMI și nu a inclus și pacienți stabili. Datele prezentate au inclus 569 pacienți cu STEMI tratați cu un DES și 1729 pacienți tratați cu un stent simplu în timpul PCI primare în 94 spitale din 14 țări. Creșterea riscului de mortalitate la lotul tratat cu DES a apărut evident după 6 luni de la implantare (TABELUL 4). Mecanismele probabile sunt legate de prezența cantității importante de tromb intracoronar în STEMI care poate determina subevaluarea diametrului stentului implantat. În cazul stentului metalic simplu subevaluarea este urmată de obicei de proces restenotic, cu formare de neointimă în timp ce în cazul

DES componentele stentului rămân neendotelizate și proeminente în lumen; malapozitia stentului la peretele coronarian predispune ulterior la fenomenul trombozei tardive. *Dr. Spencer King* de la Emory University a comentat rezultatele registrului GRACE drept așteptate în condițiile utilizării insuficient verificate a unui DES de generație actuală în PCI primară. Pentru a complica suplimentar aceste date studiul STRATEGY, un studiu randomizat care a comparat prognosticul la 3 ani al pacienților tratați cu PCI primară la care s-a implantat un DES față de stenturi simple, a demonstrat aceleași rate de mortalitate la cele două grupuri. *Dr. William Wijns* a explicat discrepanțele între rezultatele acestor studii prin prisma populației diferite înrolate în studiile clinice față de cea care figurează în registre și a recomandat realizarea unui studiu randomizat multicentric pe termen lung care să tranșeze problema. Între timp DES ar trebui utilizate numai în situațiile clinice în care s-a demonstrat că nu afectează mortalitatea față de stenturile simple.

Alte studii prezentate la ESC 2007

Studiul OPTIMIST a analizat prognosticul pacienților care dezvoltă fenomenul trombozei tardive de stent pe o populație tratată cu tehnici moderne de PCI incluzând stenturi metalice de generație nouă și DES între 2005 și 2006 în Italia. Dintr-un total de 110 tromboze tardive de stent 62 s-au produs pe DES și 52 în stenturi metalice simple. Tromboza tardivă de stent a reprezentat indicația de PCI în 3,6% din cazurile tratate cu angioplastie de urgență în 11 spitale din Roma în 2005-2006. Riscurile acestui eveniment advers sunt mari, unul din șase pacienți putând deceda și unul din trei putând să sufere un alt eveniment similar în primele 6 luni (TABELUL 5). Timpul scurs de la procedura inițială până la tromboza de stent este semnificativ mai lung în cazul implantării de DES, care se trombozează mult după 30 zile de la PCI și după cca 2 săptămâni de la oprirea terapiei antiplachetare. Foarte interesant și în același timp ușor de anticipat este faptul că din punct de vedere al prognosticului nu există diferențe între tromboza pe DES și cea pe stent simplu. Din punct de vedere al tratamentului intervențional în timpul

Tabelul 4. Riscul relativ de mortalitate după implantarea de DES pentru STEMI față de stenturile metalice simple în funcție de perioada scursă de la implantare în registrul GRACE.

Scopul	Riscul relativ DES vs stent simplu	P
Mortalitatea 0 – 180 zile	0.988	0.97
Mortalitatea 180 – 730 zile	4.67	<0.02
Mortalitatea 180 – 730 zile ajustată pentru scorul de risc GRACE	6.022	0.002
Mortalitatea 180 – 730 zile ajustată pentru scorul de risc GRACE, nr de vase dilatate, diabet, tip de PCI	6.691	0.002

Tabelul 5. Evoluția pacienților cu tromboză tardivă de stent tratați cu PCI în studiul OPTIMIST.

Scop	30 zile (%)	6 luni (%)
Mortalitate totală	12	16
IM non fatal	7	11
Necesar de reintervenție	13	17
AVC	1	1
Orice eveniment advers	21	19

Tabelul 6. Incidența reacțiilor adverse hemoragice la pacienții incluși în studiul PRAGUE 8.

Lotul de pacienți	Tratament neselectiv cu clopidogrel (n=513) (%)	Tratament selectiv cu clopidogrel (n=515) (%)	p
Toți pacienții	3.5	1.2	0.02
Numai pacienții tratați cu PCI	7.2	0.7	0.006

unei PCI de urgență pentru tromboză tardivă de stent s-a evidențiat importanța utilizării dispozitivelor de tromboaspirație și evitarea pe cât posibil a implantării unui nou stent în interiorul celui dintâi.

PRAGUE 8 a verificat necesitatea administrării neselective a 600 mg clopidogrel la toți pacienții cu boală coronariană stabilă care efectuează coronarografia diagnostică. Studii precedente precum PCI-CURE, CREDO și EPISTENT demonstraseră reducerea complicațiilor periprocedurale și ameliorarea prognosticului pacienților cu sindroame coronariene acute care primesc clopidogrel cu peste 4 ore înaintea efectuării procedurii; în acest context beneficiul administrării de clopidogrel depășește procedura intervențională coronariană prin justificarea fiziopatologică legată de patogenia sindromului coronarian acut în care rolul plachetelor este esențial. În schimb în cazul pacienților stabili care efectuează coronarografia diagnostică necesitatea încărcării prealabile cu clopidogrel nu a reieșit a fi necesară în studiul PRAGUE 8. În acest studiu au fost incluși 1.028 pacienți coronarieni stabili randomizați care au primit 600 mg clopidogrel neselectiv înainte de procedură (n=513) sau au primit medicamentul în sala de angiografie dacă în urma coronarografiei s-a evidențiat necesitatea de a efectua angioplastia coronariană (n=515). Scopul primar compus din deces, IM periprocedural, AVC sau AIT sau reintervenție coronariană la 7 zile a fost identic la cele două loturi; de asemenea troponina măsurată după procedură nu a diferit între cele două grupuri. Incidența totală a hemoragiilor a fost mai mare la lotul pretratat cu clopidogrel (TABELUL 6). Concluzia studiului a fost că administrarea neselectivă a 600 mg clopidogrel înainte de coronarografia diagnostică la pacienții cu boală coronariană stabilă nu este necesară, spre deosebire de pacienții cu sindroame coronariene acute la care beneficiile sunt

evidente, mai ales că aceștia sunt adesea tratați cu PCI și stentare.

BIBLIOGRAFIE

- Boersma E. The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
- Keeley E, Boura J, Grines C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
- Antman E, Anbe D, Armstrong P, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
- Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. for the RIKS-HIA Registry. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749-56.
- Stone G, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *Circulation* 2001;104:636-41.
- ASSENT 4 PCI I. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): a randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
- Ellis S, Armstrong P, Betriu A, et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;147:E16.
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca H, Buser P, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
- Lagerqvist B, James S, Stenestrand U, et al. SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *New Engl J Med* 2007;356:1009-19.
- Grines C, Bonow R, Casey D, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation* 2007;115:813-8.

ACTUALITĂȚI ÎN CARDIOLOGIE

Actualități în cardiologie

Analiza mortalității în administrarea dublei terapii antiplachetare în prevenția primară în trialul CHARISMA

Pornind de la observarea unor indici de mortalitate crescuți în rândul pacienților asimptomatici randomizați cu clopidogrel și aspirină vs. aspirină într-un subgrup al studiului CHARISMA (*"The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance"*), investigatorii au evaluat dacă terapia duală antiplachetară poate fi asociată cu un risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare în prevenția primară a populației.

Au fost înrolați 15.603 pacienți, din care 3284 au fost inițial asimptomatici din punct de vedere cardiovascular dar care prezentau factori de risc, 995 au prezentat un eveniment cardiovascular anterior, rămânând un număr de 2289 pacienți care reprezentau grupul pentru care s-a aplicat terapia de prevenție primară. Acest subgrup a fost comparat cu 13.148 pacienți simptomatici cu boală cardiovasculară stabilă în ceea ce privește mortalitatea de cauză cardiovasculară și riscul de sângerare (în acord cu criteriile GUSTO).

Analiza multivariată a fost folosită pentru determinarea predictorilor independenți de mortalitate. Ca endpoint primar s-a considerat apariția infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral sau boala cardiacă ischemică.

Comparând cu administrarea aspirinei ca monoterapie antiplachetară, o creștere semnificativă a mortalității de cauză cardiovasculară ($P = 0.01$) a fost observată la pacienții care primeau dublă terapie antiplachetară în populația asimptomatică. Rata endpointului primar a fost de 6.8% în cazul grupului la care s-a administrat clopidogrel plus aspirină vs. 7.3% în cazul placebo plus aspirină ($P = 0.22$). Această analiză multivariată în cadrul grupului cu prevenție primară a arătat o tendință a creșterii mortalității ($P = 0.054$; HR 1.72; CI 0.99–2.97) în cazul utilizării terapiei antiplachetare duale (aspirina plus clopidogrel). În contrast, în grupul de pacienți simptomatici cu dublă terapie antipla-

chetară nu au existat efecte semnificative în ceea ce privește mortalitatea de cauză cardiovasculară, deși s-a înregistrat o reducere semnificativă a endpointului primar.

Alți predictorii independenți de mortalitate cardiovasculară au fost reprezentați de: vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, fibrilația atrială și istoricul de insuficiență cardiacă.

A existat o creștere ne semnificativă în ceea ce privește sângerarea moderată sau severă ($P = 0.218$) în cazul administrării dublei terapii antiplachetare, astfel că această complicație nu a justificat riscul crescut de evenimente cardiovasculare.

În concluzie, aceste rezultate nu susțin administrarea dublei terapii antiplachetare cu clopidogrel și aspirină în prevenția primară a populației. În acest subgrup al studiului CHARISMA, mortalitatea de cauză cardiovasculară a apărut mai frecvent decât s-a anticipat, cauza acestui fapt nefiind încă elucidată, necesitând evaluări ulterioare prospective. (Thomas H. Wang et al. *An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. Eur Heart Journal* 2007;28:2200–2207). (MS)

Factori predictivi pentru tromboză la nivelul urechii stângi în fibrilația atrială non-valvulară

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie întâlnită în practica medicală, cu o prevalență în creștere și de asemenea se asociază cu creșterea pe termen lung a riscului de accident vascular cerebral embolic, insuficiență cardiacă și mortalitate de toate cauzele.

Se cunosc puține date despre predictorii de tromboză ai urechii stângi în cadrul fibrilației atriale non-valvulare. Acest studiu urmărește abilitatea D-Dimerilor de a prezice tromboza la nivelul urechii stângi (US), D-Dimerii considerându-se parametri neinvazivi utili în evaluarea gradului de hipercoagulabilitate.

Au fost înrolați 925 pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară (incluzând 250 pacienți cu fibrilație atrială paroxistică, 84 pts cu fibrilație atrială persistentă, și 591 pts cu fibrilație atrială permanentă), vârsta medie fiind

de 68.8 ± 10.3 ani. Au fost excluși pacienții cu boală valvulară organică, protezați valvular, cu anevrism aortic, tromboză ventriculară stângă, disecție de aortă, tromboză venoasă profundă, și embolism pulmonar.

În timpul efectuării ecocardiografiei transesofagiene (ETE)- metodă cu mare grad de acuratețe în detectarea trombozei US, s-a măsurat simultan nivelul plasmatic al D-Dimerilor. Predictorii independenți de tromboză la nivelul US au fost reprezentați de existența insuficienței cardiace congestive (odds ratio (OR) 3.10, 95% interval de confidență (CI) 1.77–5.50, $P < 0.0001$), istoricul de eveniment embolic recent (OR 3.39, 95% CI 1.90–6.04, $P < 0.0001$) și nivelul D-Dimerilor (OR 97.6, 95% CI 17.3–595.8, $P < 0.0001$).

Valoarea cutoff optimă a D-dimerilor sensibilă pentru detectarea trombilor la nivelul US a fost considerată de $1.15 \mu\text{g/mL}$. Tromboza în US a fost detectată la 21.8% dintre pacienții cu valori crescute ale D-dimerilor, în timp ce 3.1% din pacienți au prezentat niveluri plasmatice ale D-dimerilor sub $1.15 \mu\text{g/mL}$. Deși valoarea cutoff a D-dimerilor de $1.15 \mu\text{g/mL}$ are o sensibilitate de 76% (95% CI 65–85) și o specificitate de 73% (95% CI 70–76), cu o valoare predictivă pozitivă de 22% (95% CI 17–27), pentru identificarea trombilor în US are o valoare predictivă negativă de 97% (95% CI 95–98).

Pacienții cu niveluri crescute ale D-dimerilor au fost mai în vârstă (73.2 ± 9.4 ani vs. 66.8 ± 10.1 ani, $P < 0.05$) și au prezentat o prevalență mai mare a hipertensiunii arteriale (71 vs. 59%, $P < 0.05$). Media velocităților în US a pacienților cu niveluri crescute ale D-dimerilor a fost semnificativ mai mică decât în rândul celor cu niveluri scăzute ale D-dimerilor (33.8 ± 21.1 vs. 38.5 ± 24.2 cm/s, $P < 0.05$). De asemenea, grade ridicate de contrast spontan au fost asociate cu valori crescute ale D-dimerilor.

În concluzie, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară, D-dimerii pot fi utili în prezicerea absenței trombozei în US, datorită valorii predictive înalte negative precum și în managementul pacienților cu fibrilație atrială non-valvulară care asociază insuficiență cardiacă congestivă și/sau evenimente embolice recente. (Seiji Habara, Keigo Dote, Masaya Kato et al. *Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation*. *Eur Heart Journal* 2007;28:2217-2222). (MS)

Revista de Tomografie Computerizată Cardiovasculară

În iulie 2007 a apărut primul număr al “Revistei de tomografie computerizată cardiovasculară”, jurnal oficial al Societății de tomografie computerizată cardio-

vasculară. Este o revistă *peer-review* care integrează întreaga comunitate internațională din domeniul imagisticii cardiovasculare, incluzând atât cardiologi cât și radiologi. Conține cele mai noi studii, cercetări, descoperiri și discuții din imagistica cardiovasculară actuală, incluzând editoriale, articole originale, cazuri clinice, cercetări, vignete terapeutice sau imagistice, ghiduri, actualități care vin să îmbogățească experiența medicilor interesați de acest domeniu. Avându-l ca redactor șef pe Allen J. Taylor - Washington DC, revista își propune o apariție trimestrială în anul 2007, iar ulterior prevede apariția a șase numere pe an. Conținutul revistei poate fi accesibil pe internet la www.cardiacctjournal.com, cititorii interesați putând consulta întreg textul, imaginile, plus alte servicii ca motor de căutare abonându-se online. În acest mod, în era exploziei informațiilor medicale, Revista de tomografie computerizată cardiovasculară reprezintă o cale semnificativă de diseminare a informației către comunitatea medicală internațională. (MS)

Închiderea prin tehnici bazate pe cateterism a regurgităților paravalvulare

Tratamentul valvulopatiilor cardiace necesită adeseori înlocuirea chirurgicală valvulară cu rezultate bune în ceea ce privește ameliorarea simptomatologiei grevate de morbiditate în limite acceptabile. Dintre complicațiile protezării valvulare face parte și regurgitarea paravalvulară ce poate conduce la decompensare cardiacă și/sau hemoliză mecanică. Cele mai multe leak-uri paravalvulare apar în primul an postoperator și au o incidență cuprinsă între 0,75-2,3%. Cauzele cele mai frecvente ale leak-urilor paravalvulare sunt slăbirea, desprinderea sau ruptura suturilor inelului valvular protetic de țesutul cardiac adiacent, integritatea țesut –sătură fiind afectată de calcificări degenerative, endocardită infecțioasă sau de friabilitatea intrinsecă a țesutului.

Un grup de medici din Frankfurt, Germania, Sankt Katarinen Cardiovascular Center a publicat în revista *EuroIntervention* din 2006 un studiu privind închiderea prin tehnici bazate pe cateterism a leak-urilor paravalvulare. A fost selecționat un grup de 21 pacienți din care majoritatea nu beneficia de re-intervenție chirurgicală, care reprezintă standardul de aur în tratamentul leak-urilor paravalvulare, datorită ratei crescute de mortalitate calculate conform EuroSCORE (24%). Vârsta medie a grupului a fost de 66 ± 9 ani. Au fost înrolați 13 pacienți cu regurgitare paramitrală și 8 pacienți cu regurgitare paraaortică. Din cei 21 de pacienți 5 au avut leakuri paravalvulare multiple, la aceștia hemoliza

mecanică fiind cea mai semnificativă. Dimensiunile regurgitărilor paravalvulare s-au situat între 2-10 mm înregistrându-se defecte de dimensiuni mai mari (≥ 8 mm) în jurul bioprotezelor decât cele din jurul protezelor mecanice (≤ 6 mm). Au fost descrise mai multe tipuri de soluție de continuitate paravalvulare: perforații multiple dispuse circumferențial, defecte semilunare, defecte de dimensiuni mici cu jet cu viteză crescută. Toți pacienții cu leak paravalvular mitral aveau dilatare de atriu stâng (AS > 45 mm) și hipertensiune pulmonară (PAPm > 25 mm Hg în repaus). Majoritatea pacienților (7/8) cu regurgitare paraaortică aveau dilatare de VS (DTDVS > 55 mm). Pacienții au fost evaluați imagistic în mod uzual prin ecocardiografie transtoracică și transesofagiană și ocazional prin ecocardiografie intracardiacă sau RMN cardiac. Frația regurgitată a fost evaluată prin Doppler color. Hemoliza a fost diagnosticată ca un nivel al hemoglobinemiei < 10 g/dl timp de 14 zile fără alte cauze decelabile de anemie.

Închiderea leak-urilor paravalvulare aortice s-a făcut prin acces retrograd prin artera femurală, soluția de continuitate fiind traversată sub control fluoroscopic cu ajutorul unui cateter de tip Judkins folosit uzual pentru cateterizarea coronarei drepte. Anatomia defectelor paravalvulare a fost aproximată prin măsurarea fluoroscopică a amprente lăsată pe balonul de angioplastie după ce acesta a fost umflat la presiuni mici la nivelul defectului paravalvular. Pentru închiderea defectelor paravalvulare aortice mici s-au folosit umbrelute Amplatzer specifice închiderii canalului arterial persistent, în timp ce pentru leak-urile de dimensiuni mai mari s-au folosit umbrelute Amplatzer specifice închiderii defectelor septale ventriculare musculare. Pentru închiderea leak-urilor paravalvulare mitrale s-a folosit abordul retrograd prin vena cavă inferioară și puncție transseptală pentru accesul în atriul stâng cu traversarea ulterioară a defectului paravalvular.

Urmărirea pacienților s-a făcut la 4 săptămâni și la 6 luni. Au fost evaluați prin ecocardiografie transtoracică și transesofagiană, radiografie cord-pulmon și determinări biomorale vizând detectarea eventualei hemolize. A fost declarat ca sunt rezidual hemodinamic semnificativ asocierea între semne și simptome de decompensare cardiacă și/sau hemoliză în combinație cu existența unor jeturi paravalvulare de viteză crescută sau regurgitare $\geq$ gradul II.

Majoritatea leak-urilor (20/21) au putut fi cateterizate și închise cu umbrelute Amplatzer, un singur defect neputând fi traversat. A fost necesar un timp de expunere fluoroscopică important în medie 31 ± 22 minute. Nu s-au înregistrat intraprocedural decese, aritmii (în

special blocuri atrioventriculare- prin raportul anatomic de vecinătate cu inelul valvular mitral), evenimente tromboembolice sau perforații. A existat un caz de obstrucție permanentă a valvei mecanice de către discul umbrelutei Amplatzer care a necesitat intervenție chirurgicală. În 85% (17/21) din cazuri a fost detectat imediat postprocedural șunt rezidual însă nu toate șunturile au fost hemodinamic semnificative. Timpul mediu de urmărire a fost de 14 ± 12 luni. Au fost în viață la 4 săptămâni și 6 luni, 15 pacienți. Cinci pacienți au dezvoltat complicații severe postprocedural. Un pacient cu endocardită infecțioasă însoțită de hemoragie subarahnoidiană a decedat la 20 zile după intervenție. Doi pacienți au necesitat reintervenție chirurgicală datorită persistenței sau agravării hemolizei. Un pacient a prezentat la 7,5 luni după procedură leak paravalvular semnificativ hemodinamic. Un alt pacient a decedat în urma reintervenției chirurgicale necesare datorită obstrucției permanente a valvei mecanice. Trei pacienți cu persistența sau agravarea hemolizei au fost tratați prin implantarea unei a doua umbrelute cu dispariția sau reducerea semnificativă a hemolizei.

Succesul intervențional în termeni de ameliorare a simptomatologiei (obiectivată prin clasa NYHA, ecocardiografic și prin parametrii de hemoliză) a fost înregistrat pentru 14 pacienți (70%). Definind un indice compozit cuprinzând reintervenția chirurgicală, deces și accident vascular cerebral, 80% din pacienți nu au avut nici un eveniment advers pe perioada urmăririi. Dacă la evenimentele de mai sus adăugăm și prezența șuntului rezidual semnificativ hemodinamic și necesarul de reintervenție, rata de succes a intervenției scade la 50%.

Din experiența grupului de medici de la Sankt Katharinen Cardiovascular Center reiese că defectele paravalvulare care se pretează cel mai bine la închiderea intervențională sunt cele cu dimensiuni mici-medii (≤ 5 mm), unice, circulare, aflate la o distanță de minim câțiva milimetri de marginea valvulară. Există dificultăți tehnice de închidere a defectelor semilunare cu umbrelutele Amplatzer disponibile astăzi fără ca acestea să nu interfereze cu funcționarea protezelor valvulare.

În concluzie, închiderea leak-urilor paravalvulare prin tehnici de cateterism este o opțiune de tratament la pacienții cu defecte de dimensiuni mici-medii care au un risc de reintervenție chirurgicală inacceptabil de mare. (R. Hein, N. Wunderlich, G. Robertson, N. Wilson, H. Sievert, *Catheter closure of paravalvular leak. Euro-Intervention* 2006;2:318-325) (CM)

Rubrică realizată de: **Mihaela Sălăgean (MS), Cosmin Mihai (CM).**

IMAGINI ÎN CARDIOLOGIE

Constricție pericardică post pericardiectomie

Ioana Pop¹, Irina Șerban¹, Ioan M. Coman¹

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 66 ani, la care s-a practicat pericardiectomie în urmă cu 47 ani și care se reinternează cu manifestări de insuficiență cardiacă dreaptă – edeme gambiere, jugulare turgescente, hepatomegalie.

ECG a evidențiat fibrilație atrială, axQRS=-110 grade, BRD complet cu modificări secundare de repolarizare.



Figura 1. Radiografie toraco-pleuro-mediastino-cardio-pulmonară – profil lateral stâng.

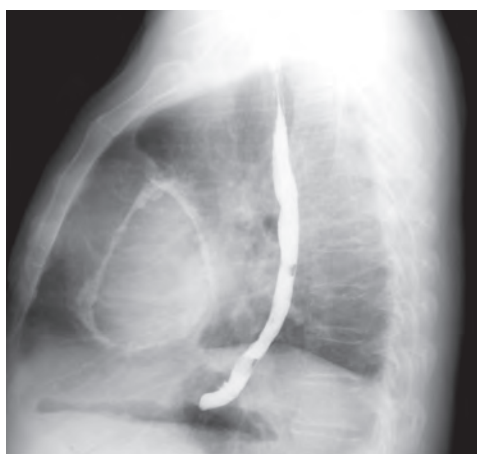


Figura 2. Radiografie toraco-pleuro-mediastino-cardio-pulmonară – profil lateral stâng.

¹ Clinica de Cardiologie, Institutul “Prof Dr C. C. Iliescu”

Adresă de contact:

Dr. Ioana Pop, Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, șos. Fundeni 258, sector 2, București; Tel.: +40213180700.

Radiografia pulmonară din incidență postero-anterioară și lateral stâng a arătat ascensionare hemidiafragm stâng, pahipleurită laterotoracică dreaptă și laterobazală stângă, mediastin anterior lărgit, desen pulmonar interstițial accentuat bilateral, hiluri pulmonare cu arie de proiecție mărită, cord cu arcul arterei pulmonare rectiliniu și calcificări întinse pericardice (**FIGURILE 1 și 2**).

Ecocardiografia transtoracică a evidențiat dilatare de atriu stâng, diminuarea unghiului dintre peretele posterior al ventriculului stâng și atriu stâng (**FIGURA 3**), mișcare precoce posterioară diastolică a septului interventricular (**FIGURA 4**), variații de 20% ale fluxului diastolic transmitral, presiune medie în artera pulmonară de 35 mmHg.

Cateterismul cardiac decelează pAD=18 mmHg, pVD= 57/18 mmHg, pAP= 5/21/36 mmHg, pCP= 28 mmHg, pattern de tip “dip and plateau” al presiunilor de la nivelul cordului drept.

Investigațiile paraclinice au condus astfel la diagnosticul de pericardită constrictivă prin calcificări extensive pericardice și s-a considerat că pacientul are indicație de reinterventie chirurgicală pe care acesta a refuzat-o.

Ca și particularități ale cazului pe care l-am prezentat menționăm evoluția îndelungată, asimptomatică după intervenția chirurgicală și reapariția semnelor de constricție pericardică la 47 ani după pericardiectomie.



Figura 3. Ecocardiografie transtoracică – secțiune ax lung parasternal.

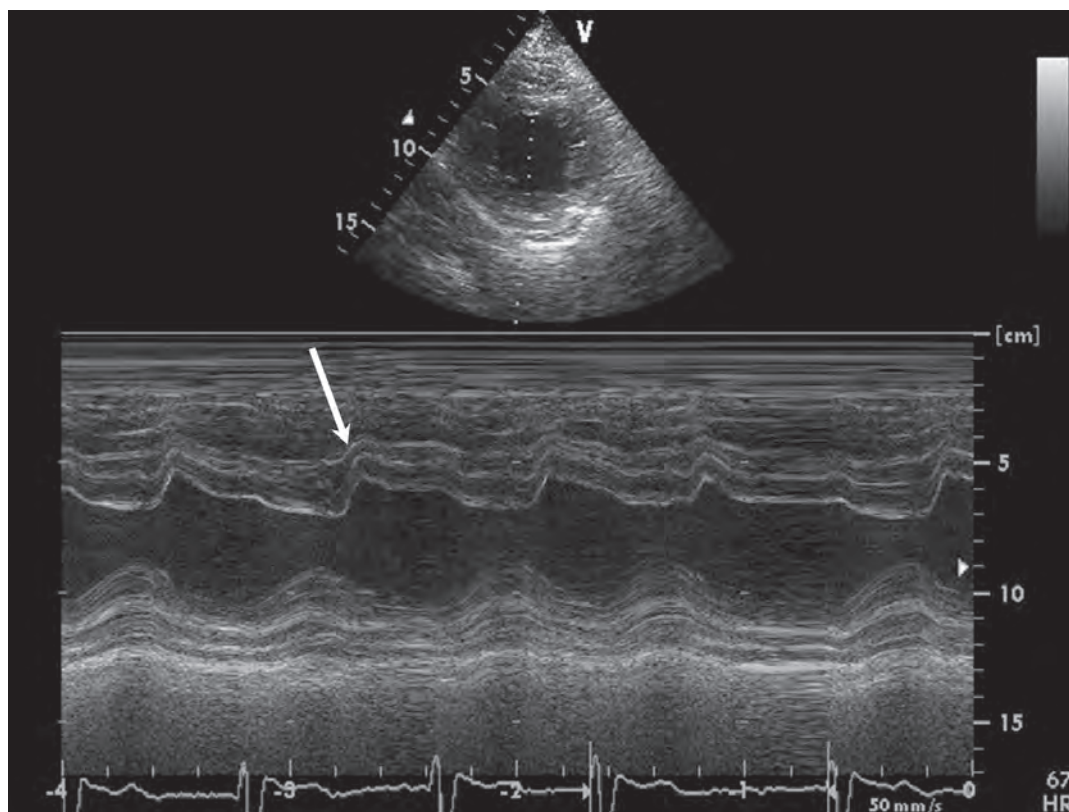


Figura 4. Ecocardiografie transtoracică mod M – ax scurt parasternal. Incizura precoce diastolică a SIV (săgeata).

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

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

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

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

Comitetul pentru Ghiduri Practice al Societății Europene de Cardiologie: Alec Vahanian (Președinte) (Franța), John Camm (Marea Britanie), Raffaele de Caterina (Italia), Veronica Dean (Franța), Kenneth Dickstein (Norvegia), Christian Funck-Brentano (Franța), Gerasimos Filippatos (Grecia), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danemarca), Keith McGregor (Franța), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania), Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Republica Cehia), Jose Luis Zamorano (Spania) Au revizuit documentul: Irene Hellemans (Coordonator al Comitetului pentru Ghiduri practice) (Olanda), Attila Altiner (Germania), Enzo Bonora (Italia), Paul N. Durrington (Marea Britanie), Robert Fagard (Belgia), Simona Giampaoli (Italia), Harry Hamigway (Marea Britanie), Jan Hakansson (Suedia), Sverre Erik Kjeldsen (Norvegia), Mogens Lytken Larsen (Danemarca), Giuseppe Mancina (Italia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Kristina Orth-Gomer (Suedia), Terje Pedersen (Norvegia), Mike Rayner (Marea Britanie), Lars Ryden (Suedia), Mario Sammut (Malta), Neil Schneiderman (SUA), Anton F. Stalenhoef (Olanda), Lale Tokgözoğlu (Turcia), Olov Wiklund (Suedia), Antonis Zampelas (Grecia)

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

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

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

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

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

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

Traducerea: Claudiu Avram, Daniela Stăncilă, Cristina Dragoescu, sub coordonarea Grupului de Lucru de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară - Președinte: Dan Gaiță, secretar: Florin Mitu

CUPRINS

Preambul.....	372	excesului ponderal.....	393
Introducere.....	373	Activitatea fizică și greutatea corporală	393
Ampluarea problemei: trecut și viitor.....	375	Dieta și intervențiile în modificarea stilului de viață..	393
Premize științifice.....	375	Tratamentul medicamentos al excesului ponderal	393
Aspecte practice: boala coronariană.....	376	Activitatea fizică.....	394
Insuficiența cardiacă	376	Premize științifice.....	394
Anevrismul și disecția de aortă	376	Estimarea activității fizice.....	394
Boala arterială periferică.....	376	Aspecte practice: management.....	394
Accidentul vascular cerebral.....	377	Frecvența cardiacă	395
Aspecte practice: prevenția și managementul		Premize științifice.....	395
accidentului vascular cerebral.....	377	Aspecte practice: management.....	395
Strategii de prevenție și probleme politice	377	Tensiunea arterială	395
Premize științifice.....	377	Premize științifice.....	395
Aspecte practice: probleme politice.....	377	Stratificarea riscului și afectarea organelor țintă	396
Prevenția în practica clinică	378	Aspecte practice: managementul hipertensiunii	396
Evaluarea dovezilor științifice	378	Cine trebuie tratat?	396
Premize științifice.....	378	Cum trebuie tratat?	397
Ce sunt „dovezile”?	378	Medicația antihipertensivă.....	397
Gradarea dovezilor.....	379	Tensiunea arterială țintă.....	398
Problemele legate de dovezi și recomandări.....	379	Durata tratamentului	398
Aspecte practice	380	Lipidele plasmatice.....	398
Priorități, estimarea riscului total și obiective	380	Premize științifice.....	398
Introducere	380	Aspecte practice: management.....	399
Priorități	381	Statinele trebuie administrate tuturor persoanelor cu	
Estimarea riscului total	381	boli cardiovasculare?	399
Cum pot să estimez riscul?	382	Diabetul zaharat.....	401
Concluzii	385	Premize științifice.....	401
Principiile schimbării stilului de viață și managementul		Aspecte practice: management.....	401
factorilor de risc legați de stilul de viață	387	Sindromul metabolic.....	401
Premize științifice.....	387	Premize științifice.....	401
Interacțiunea medic /personal medical – pacient ca		Aspecte practice: management.....	402
mijloc de schimbare a stilului de viață.....	387	Factori psiho-sociali	402
Intervenții specializate și multimodale	389	Premize științifice.....	402
Aspecte practice: managementul factorilor de risc		Aspecte practice: managementul factorilor de risc	
comportamentali	389	psiho-sociali în practica clinică	403
Fumatul.....	389	Markeri inflamatori și factori hemostatici	403
Premize științifice.....	389	Premize științifice.....	403
Aspecte practice: prevenția și managementul		Factori genetici	404
fumatului	390	Istoricul familial: premize științifice.....	404
Alimentația.....	390	Istoricul familial: aspecte practice	404
Premize științifice.....	390	Fenotipurile: premize științifice	405
Aspecte practice: management.....	390	Genotipurile: premize științifice	405
Excesul ponderal și obezitatea	391	Teste ADN pentru predicția riscului.....	405
Premize științifice.....	391	Aspecte practice	405
Greutatea corporală și riscul.....	391	Teste ADN pentru predicția riscului.....	405
Care indicator al obezității este cel mai bun predictor		Farmacogenetică.....	405
al riscului cardiovascular și al factorilor de risc		Dislipidemia familială severă și boala	
cardiovascular – indicele de masă corporală,		coronariană	405
circumferința taliei, raportul circumferințelor		Hipercolesterolemia familială (HF)	405
talie-șold?.....	392	Hiperlipidemia mixtă familială (HCF)	06
Metodele imagistice și distribuția țesutului adipos ...	392	Sindroamele de deficiență familială a	
Aspecte practice: managementul obezității și al		lipoproteinei cu densitate mare	406
		Noi metode imagistice utilizate pentru detecția persoanelor	

asimptomatice cu risc crescut de evenimente cardiovasculare.....	407
Premize științifice.....	407
Sexul masculin sau feminin: prevenția bolii cardiovasculare la femei.....	408
Premize științifice.....	408
Aspecte practice	408
Afectarea renală ca factor de risc în prevenția bolilor cardiovasculare.....	408
Premize științifice.....	408
Aspecte practice: management.....	409
Tratamentul medicamentos cardioprotector	409
Premize științifice.....	409
Terapiile antiplachetare.....	409
Beta-blocantele	409
Inhibitorii ECA	409
Anticoagulantele.....	409
Aspecte practice: management.....	409
Tratamentul antiplachetar: aspirina	410
Tratamentul antiplachetar: clopidogrel	410
Beta-blocantele	410
Inhibitorii ECA	410
Blocantele canalelor de calciu	410
Diureticele	410
Anticoagulantele.....	410
Strategii de implementare.....	410
Premize științifice.....	410
Obstacole în calea implementării ghidurilor.....	411
Relația medic-pacient	411
Aspecte practice	411
Domenii importante de instruire	411
Strategii de implementare.....	411
Bibliografie	412

PREAMBUL

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

În ultimii ani, Societatea Europeană de Cardiologie – SEC (*European Society of Cardiology*, ESC), ca și alte societăți și organizații, au elaborat un număr mare de Ghiduri și Documente de Consens al Experților. Datorită impactului asupra practicii clinice, au fost

stabilite criterii calitative de elaborare a ghidurilor, pentru ca toate deciziile să fie transparente pentru utilizatori. Recomandările de formulare și elaborare a Ghidurilor și Documentelor de Consens al Experților SEC se pot găsi pe site-ul web al SEC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

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

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

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

După publicare, distribuirea mesajului are o deosebită importanță. Sunt utile versiuni în format de buzunar sau versiuni care pot fi descărcate pe PDA (*Personal Digital Assistant*). Unele studii au indicat faptul că utilizatorii cărora li se adresează ghidurile nu știu uneori despre existența acestora sau pur și simplu nu le aplică în practică, iar acesta este motivul pentru care programele de implementare a noilor ghiduri reprezintă o componentă importantă a răspândirii informațiilor. SEC organizează conferințe adresate Societăților Naționale membre și liderilor de opinie din Europa. După ce

ghidurile au fost însușite de către societățile membre SEC, conferințele de implementare pot avea loc și la nivel național, iar ghidurile pot fi traduse în limba națională. Implementarea programelor este necesară deoarece s-a demonstrat că rezultatele terapeutice pot fi influențate în mod favorabil prin aplicarea judicioasă a recomandărilor clinice.

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

Clasele de recomandare	
Clasa I	Situații pentru care există dovezi și/sau acord general că o anumită metodă de tratament sau procedură de diagnostic este benefică, utilă și eficientă
Clasa II	Situații pentru care dovezile sunt contradictorii și/sau există o divergență de opinii privind utilitatea/eficacitatea procedurii de diagnostic sau a metodei de tratament
Clasa IIa	Dovezile/opiniile înclină în favoarea utilității/eficacității
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea sunt mai puțin susținute prin dovezi/opinii
Clasa III	Situații pentru care există dovezi și/sau consens general că procedura de diagnostic/metoda de tratament nu sunt utile și în anumite cazuri pot fi nocive

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

INTRODUCERE

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

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

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

La începutul anilor '90 existau o varietate de ghiduri naționale și internaționale similare, și totuși diferite în multe aspecte, pentru prevenția BCV. Pentru a încerca să definească domeniile de consens, SEC, Societatea Europeană de Ateroscleroză (*European Atherosclerosis Society*) și Societatea Europeană de Hipertensiune (*European Society of Hypertension*) au fost de acord să colaboreze, elaborând un set de recomandări pentru prevenția bolii coronariene (BC), care au fost publicate în 1994¹. Aceste ghiduri au fost revizuite în 1998 și în 2003 de al doilea și al treilea Grup reunit de Lucru^{2,3}. Unul dintre punctele forte ale acestor ghiduri a fost acela că, de la început, a fost subliniat faptul că BCV sunt de obicei rezultatul unor multipli factori de risc care interacționează. Aceasta a dus la elaborarea unor diagrame ale riscului, care au încercat să simplifice estimarea riscului global de BCV, și la înțelegerea faptului că managementul riscului impune abordarea tuturor factorilor de risc modificabili.

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

Ghidul elaborat de Al treilea Grup reunit de Lucru a înregistrat o trecere de la prevenția bolii coronariene la prevenția bolilor cardiovasculare, reflectând faptul

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

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

1. Organizația Mondială a Colegiilor Naționale, Academiiilor și asociațiilor academice ale medicilor generaliști/medicilor de familie (*World Organization of National Colleges, Academies and academic associations of general practitioners/family physicians*, WONCA) sau, pe scurt, „Organizația Mondială a Medicilor de Familie” (*World Organization of Family Doctors*), precum și Grupul de lucru SEC pentru nursing cardiovascular (*ESC Working Group on Cardiovascular Nursing*) au solicitat ghiduri mai detaliate, aceste organizații fiind profund angajate în furnizarea practică a recomandărilor de prevenție în multe țări europene.
2. A fost examinată în detaliu abordarea actuală a SEC asupra gradării dovezilor. A fost exprimată îngrijorarea asupra faptului că sistemul actual, chiar dacă este logic, tinde să dea prioritate tratamentelor medicamentoase, deoarece acestea sunt incluse în mai multe studii clinice randomizate, controlate, de tip dublu orb, decât măsurile care privesc stilul de viață, chiar dacă studiile observaționale indică beneficii considerabile ale opririi fumatului, de exemplu. Din acest motiv, gradarea nu a fost inclusă în acest document și se recomandă continuarea dezbaterilor pe această temă.
3. Toate sistemele de estimare a riscului, inclusiv SCORE, vor supraestima riscul în țările în care s-a înregistrat un declin al mortalității prin BCV și vor subestima riscul în țările în care mortalitatea a crescut. Grupul de lucru a recomandat întotdeauna elaborarea de ghiduri naționale și, ca și componentă a acestui proces, recalibrarea

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

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

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

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

Aceste ghiduri încearcă să identifice zone de consens pe scală largă între diferite organizații profesionale și discipline științifice. Cu ajutorul WONCA, a fost depus

un efort particular pentru armonizarea recomandărilor ce pot fi furnizate medicilor de familie și medicilor specialiști. Este încurajată elaborarea de ghiduri mai detaliate de către societățile partenere; de exemplu, sunt făcute referințe la ghidul ESH/ESC de management al hipertensiunii arteriale⁴ și la ghidurile ESC/EASD referitoare la diabet, prediabet și BCV⁵. În cadrul acestui proces de parteneriat se consideră implicit că acestea vor fi compatibile cu Ghidul Comun generic.

De asemenea, este încurajată în mod specific elaborarea de ghiduri naționale de prevenție a BCV. Ghidul Grupului Comun de Lucru trebuie privit ca o bază pe care pot fi dezvoltate ghidurile naționale, corespunzătoare circumstanțelor politice, economice, sociale și medicale locale. Elaborarea ghidurilor este numai o etapă a procesului de prevenție, fiind recomandată realizarea de parteneriate naționale multidisciplinare pentru implementarea acestora; secțiunea referitoare la implementare abordează o parte din problemele implicate în acest proces.

Este necesară aprecierea faptului că Ghidul elaborat de Al patrulea Grup reunit de Lucru este adresat medicilor și altui personal medical implicat în practica clinică. Ghidul conferă prioritate maximă persoanelor cu cel mai mare risc de BCV, deoarece acestea au cel mai mult de câștigat prin managementul activ al factorilor de risc. Totuși, este necesară completarea acestuia prin strategii naționale și europene de sănătate publică, adresate unor întregi populații, printr-un efort coordonat și exhaustiv cu scopul de a reduce impactul important al BCV, care afectează populația europeană. În acest mod, sperăm ca ghidurile să promoveze o calitate superioară a îngrijirilor medicale, pentru a ajuta la reducerea acestei poveri și la reducerea BCV în Europa. Aceste dezbateri preced o nouă inițiativă majoră, publicarea Cartei Europene a Sănătății Inimii, disponibilă pe site-ul www.heartcharter.eu. Carta a fost elaborată de către SEC, Uniunea Europeană (UE) și Rețeaua Europeană a Inimii (*European Heart Network*), în parteneriat cu Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Relația dintre Cartă și Ghidul de față poate fi rezumată după cum urmează:

Carta Europeană a Sănătății Inimii și Ghidul asupra prevenției BCV

- Cartă Europeană a Sănătății Inimii sprijină dezvoltarea și implementarea de strategii, măsuri și politici extinse la nivel european, național, regional și local, care să promoveze sănătatea cardiovasculară și să prevină BCV.

- Scopul acestui Ghid este să asiste medicii și personalul din domeniul sanitar în îndeplinirea rolului lor în această inițiativă, în special în ceea ce privește aplicarea unor măsuri preventive eficiente în practica clinică curentă.
- Ghidul reflectă consensul rezultat dintr-un parteneriat multidisciplinar între reprezentanții principalelor organizații profesionale europene.

AMPLOAREA PROBLEMEI: TRECUT ȘI VIITOR

Premize științifice

În jurul anului 2000, BCV au reprezentat cauza directă a peste 4 milioane de decese în Europa (1.9 milioane în Uniunea Europeană), fiind răspunzătoare de 43% din toate decesele de orice cauză la bărbați și 55% la femei (TABELUL 1, de pe site-ul www.ehnheart.org)⁷. BCV au reprezentat, de asemenea, principala cauză de externări din spitale, cu o rată medie de 2557 la 100 000 de locuitori în jurul anului 2002. Dintre acestea, 659 la 100 000 de locuitori au fost determinate de BC, iar 375 la 100 000 de locuitori de accidente vasculare cerebrale, dar mai mult de jumătate s-au datorat altor forme de afecțiuni cardiace cronice. Costul total estimat al BCV în țările UE a fost de 168 757 milioane €, în anul 2003⁸.

Ratele de mortalitate prin BCV variază cu vârsta, sexul, statusul socio-economic, etnia și regiunea geografică. Ratele de mortalitate cresc cu vârsta și sunt mai mari la sexul masculin, la persoanele cu status socio-economic precar, în Europa Centrală și de Est și la imigranții de origine sud-asiatică. Există variații marcate între țările europene în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea prin BCV, care sunt parțial explicate de diferențele socio-economice în ceea ce privește factorii de risc convenționali, cum sunt fumatul, tensiunea arterială (TA), valoarea colesterolului și a glicemiei.

Începând din anul 1970, în Europa de Vest, mortalitatea totală prin BCV a scăzut semnificativ, atât la vârstele medii, cât și la cele avansate⁹. În Europa Centrală și Estică, mortalitatea a început să scadă abia în ultimii ani, dar a rămas, totuși, foarte ridicată. Mortalitatea masculină prin BC este în continuare de aproape 10 ori mai mare în Europa de Est, comparativ cu Franța, pentru grupul de vârstă 35-74 ani, iar în ceea ce privește mortalitatea prin accidente vasculare cerebrale, mortalitatea este de 6 ori mai mare. Atât în Europa de Vest, cât și în cea de Est, scăderea mortalității prin BC este legată de modificările comportamentale la nivel populațional în ceea ce privește alimentația și fumatul.

În Europa de Vest, se înregistrează, de asemenea, o reducere a incidenței BC¹⁰ și a accidentelor vasculare cerebrale, dar în alte țări, în principal în Europa de Est și Spania, incidența BC este în creștere.

Tabelul 1. Numărul total de decese prin boli circulatorii în Europa. Toate vârstele. Anul 2000.		
Toate cauzele	Bărbați	4.519.403
	Femei	4.336.346
Toate cauzele circulatorii	Bărbați	1.963.644
	Femei	2.307.945
BC	Bărbați	967.258
	Femei	983.229
Accident vascular cerebral	Bărbați	504.307
	Femei	775.571
Altele	Bărbați	492.079
	Femei	637.405

Aspecte practice: boala coronariană (BC)

Variațiile în mortalitatea prin BC la sfârșitul secolului XX au fost explicate în principal prin variațiile incidenței, mai mult decât prin mortalitatea pe termen scurt a cazurilor de infarct miocardic acut (IMA)¹¹. Este necesar un control exigent al factorilor de risc și al determinantilor incidenței BC. Reducerea tensiunii arteriale, observată la nivel populațional, este explicabilă numai parțial prin creșterea procentului de subiecți hipertensivi care primesc tratament, sugerând faptul că, în ciuda importanței medicației la nivel individual, la nivel populațional sunt mai importanți alți determinanți ai scăderii TA. Controlul factorilor de risc la pacienții cu risc înalt și la cei cu BC stabilită rămâne insuficient, mai ales în privința obezității, fumatului și TA, și în special la pacienții diabetici, în ciuda ghidurilor existente, indicând necesitatea accentuării extinderii și implementării unor acțiuni de prevenție cost-eficiente într-o manieră organizată¹².

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

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

Manifestările clinice ale BC pot fi foarte diferite. Statisticile realizate de spitale relevă numai vârful ice-

berg-ului, având în vedere faptul că moartea subită de cauză cardiacă în afara spitalelor reprezintă în continuare un procent important din toate decesele de cauză cardiovasculară.

Insuficiența cardiacă

Insuficiența de pompă a inimii reprezintă o cauză frecventă de deces la vârstnici, chiar dacă nu este întotdeauna reflectată de mortalitatea evaluată în statistici, datorită limitelor regulilor de codificare. Ratele de internare în spital pentru insuficiență cardiacă au crescut în SUA și Europa. Factorii de risc majori sunt hipertensiunea, obezitatea și diabetul. Deși un procent mic din cazurile clinice sunt datorate valvulopatiilor (frecvent legate de BC) sau cardiomiopatiilor, studiile epidemiologice sugerează faptul că, în țările bine dezvoltate, majoritatea cazurilor sunt datorate ischemiei¹³.

Anevrismul și disecția de aortă

Anevrismul aortic este, de asemenea, de natură aterosclerotică, iar în unele țări europene au fost identificate tendințe de creștere a mortalității¹⁴. Acesta reprezintă o cauză de deces, care potențial poate fi prevenită, în special atunci când este limitat la aorta abdominală. Prevalența este de 5% la bărbații cu vârste ≥ 60 ani și de 1-2% la femei. Având în vedere faptul că mortalitatea la 30 de zile este de 5-8% în cazul intervențiilor chirurgicale reparatorii electiv, comparativ cu o mortalitate de 50% în cazul anevrismelor rupte, a fost sugerată efectuarea unui screening pentru această afecțiune; un studiu de screening efectuat în Marea Britanie a avut rezultate încurajatoare¹⁵.

Boala arterială periferică

Este cunoscut faptul că arterele coronare și cele periferice sunt afectate de același proces patologic, care necesită aceleași intervenții terapeutice. Boala arterială periferică (BAP) survine aproape la fel de frecvent la femei ca și la bărbați¹⁶. Corelația BAP cu BC, infarctul miocardic (IM) și accidentul vascular cerebral reflectă natura generalizată a aterosclerozei. Totuși, studiile epidemiologice asupra factorilor de risc pentru aceste afecțiuni au identificat o serie de diferențe minore. Fumatul pare să aibă o importanță mai mare în etiologia BAP decât în BC¹⁷. Antecedentele heredo-colaterale, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia care include creșterea colesterolului total și a LDL-colesterolului și scăderea HDL-colesterolului, creșterea fibrinogenului și a proteinei C reactive (CRP), vârsta avansată și inactivitatea fizică par să reprezinte factori de risc comuni.

Ca și pentru BC, managementul eficient al factorilor de risc este esențial. Reducerea riscului poate fi obținută prin modificări ale stilului de viață, în special prin activitate și exerciții fizice, oprirea fumatului și tratamente medicamentoase, cum sunt statinele, terapiile antiplachetare, strategiile antitrombotice, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și β -blocantele^{16,18,19}. Studii mari au demonstrat efectele benefice ale statinelor la acești pacienți²⁰. Statinele nu numai că reduc riscul de BAP și de evenimente vasculare, dar ameliorează și simptomele asociate BAP. Există de asemenea dovezi în favoarea faptului că statinele reduc mortalitatea chirurgicală, îmbunătățesc permeabilitatea grefoanelor și cresc procentul de salvare a membrilor afectate la pacienții cu BAP²¹.

Accidentul vascular cerebral

Incidența accidentelor vasculare cerebrale (AVC) crește exponențial cu vârsta, afectând anual aproximativ 25 de persoane la 100 000 de locuitori în grupa de vârstă 35-44 ani și 1500 de persoane la 100 000 de locuitori în grupa de vârstă 75-84 ani. AVC este a treia cauză de deces ca frecvență în multe țări. Hemoragia intracerebrală și subarahnoidiană contribuie la 10 și, respectiv, 5% din AVC. AVC ischemic se poate datora afectării vaselor mari, vaselor mici, emboliilor proveniți de la nivelul cordului sau a arcului aortic, sau altor cauze mai rar identificate, un procent semnificativ rămânând însă de etiologie nedeterminată²².

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

Aspecte practice: prevenția și tratamentul accidentului vascular cerebral

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

Tratamentul antitrombotic profilactic: În intervalul terapeutic al raportului internațional normalizat (INR)

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

STRATEGII DE PREVENȚIE ȘI PROBLEME POLITICE

Premize științifice

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

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

Aspecte practice: probleme politice

Al patrulea Grup de Lucru se aliniază, și susține în totalitate, la inițiativele principalelor organizații mondiale în ceea ce privește implementarea măsurilor de prevenție la nivel populațional, cum sunt cele pentru

controlul fumatului, stabilite de Convenția de Coordonare OMS pentru Controlul Fumatului (*WHO Framework Convention for Tobacco Control*)²⁴, inițiativele EU în privința obezității²⁵, strategia globală a OMS asupra dietei, activității fizice și sănătății²⁶, și Declarația de la Osaka în ceea ce privește Sănătatea Inimii, care pot fi rezumate după cum urmează:

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

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

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

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

Prevenția în practica clinică

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

- disponibilitatea de rutină a unor sisteme precise și adecvate de evaluare
- consilierea sau tratamentul în timp real, în funcție de caz

- continuitatea îngrijirilor
- accesul pacienților la tratament, indiferent de statutul socio-economic.

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

EVALUAREA DOVEZILOR ȘTIINȚIFICE

Premize științifice

Medicina bazată pe dovezi (MBD) a fost definită ca integrarea experienței clinice individuale cu cele mai bune dovezi clinice disponibile din studiile de cercetare sistematice. Implică adresarea de întrebări la care se poate răspunde, căutarea celor mai bune dovezi, aprecierea critică a dovezilor, aplicarea dovezilor în îngrijirea individuală a pacienților și evaluarea acestui proces²⁹. În ciuda unui efort educațional de peste zece ani, clinicienii practică rareori MBD în modul dorit, mulți considerând că problema majoră constă în găsirea dovezilor³⁰.

Acest raport are obiectivul de a furniza recomandări, sub auspiciile celui de Al patrulea Grup reunit de Lucru al ESC și a altor societăți europene de prevenție a bolilor cardiovasculare. Grupul de Lucru dorește ca acest ghid să fie cât de mult posibil bazat pe dovezi. Ghidurile bune reprezintă un mecanism principal pentru îmbunătățirea serviciilor medicale și a prognosticului pacienților³¹. S-a demonstrat că ghidurile bazate pe dovezi credibile au probabilitatea cea mai mare de a fi adoptate³².

Atributele necesare ghidurilor clinice

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

Ce sunt „dovezile”?

Evaluarea intervențiilor terapeutice și a metodelor diagnostice poate utiliza o gamă largă de surse de dovezi:

experiența individuală, studiile retrospective, rapoartele de cazuri clinice, seriile de cazuri, comparațiile istorice și geografice, studiile de supraveghere a medicamentelor (și post-marketing), bazele de date farmaco-epidemiologice, studiile încrucișate, studiile de tip caz-control, studiile de cohortă, trialurile randomizate controlate și analizele sistematice ale trialurilor și studiilor observaționale. În mod tradițional, au fost promovate ierarhii ale dovezilor, în scopul stabilirii priorității recomandărilor. Acestea pun, în general, analizele sistematice în topul ierarhiei, iar rapoartele de cazuri pe ultimul loc. Totuși, această abordare poate induce în eroare, calitatea dovezilor depinzând în final de întrebarea la care se caută un răspuns.

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

Gradarea dovezilor

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

Organismele care elaborează ghidurile au utilizat, în general, „abordarea ierarhiei dovezilor”. Aplicarea metodei de ierarhizare a dovezilor necesită raționamente explicite referitoare la calitatea evidențelor (adică calitatea de a fi complete, potențialul de eroare, dacă obiectivele evaluate au fost cele adecvate etc.). Pentru elaborarea recomandărilor clinice trebuie luate în considerare în mod critic atât beneficiile, cât și riscurile intervențiilor terapeutice. Chiar dacă o astfel de abordare conferă

transparență, există și dezavantaje, după cum este subliniat mai sus. Au existat, de asemenea, dificultăți în implementarea acestor grade de recomandare. De exemplu, în implementarea unui ghid, este posibil ca unele recomandări esențiale pentru îmbunătățirea generală a îngrijirilor medicale să fi fost subminate de limitarea sau absența evidențelor. Dacă a fost luată decizia de implementare numai a recomandărilor de grad înalt, pe baza constrângerilor legate de resurse, este posibilă omisiunea unor elemente importante ale ghidului. În consecință, există interesul de dezvoltare a unui sistem care să își mențină transparența, dar să evite erorile de implementare.

OMS a decis înființarea unui grup de lucru care să elaboreze un astfel de sistem, denumit GRADE. Dovezile sunt gradate în funcție de rezultatele relevante pentru întrebarea la care se caută un răspuns. Sunt evaluate din patru puncte de vedere: design-ul studiului, calitatea studiului, consistența și potențialul de generalizare. Pe baza notării acestor caracteristici, calitatea dovezilor pentru un anumit rezultat este definită ca: de grad înalt, moderat, redus sau foarte redus³³. Acest sistem nu poate combate problemele de implementare discutate mai sus, dar conferă un raționament clar asupra depășirii sau nu a efectelor adverse ale unei intervenții de către beneficiile acesteia. Aceasta furnizează o metodă transparentă de a stadializa intervențiile în vederea implementării. Pe măsură ce experiența cu utilizarea acestui sistem crește, va deveni probabil un instrument utilizat pe scară mai largă în elaborarea ghidurilor clinice.

Problemele legate de dovezi și recomandări

Am încercat să ne asigurăm de faptul că, în formularea recomandărilor, am utilizat cele mai adecvate dovezi. Pentru programele de prevenție la nivel populațional, rezultatele studiilor epidemiologice observaționale sunt un prim pas important în evaluarea relației de cauzalitate. Modificările comportamentale, cum sunt oprirea fumatului și exercițiile fizice, se pretează mai puțin la evaluarea în cadrul studiilor randomizate controlate decât tratamentele medicamentoase. În mod clar, analizele sistematice ale studiilor observaționale sunt preferabile citării unui singur studiu observațional. Totuși, este important să conștientizăm faptul că precizia superioară conferită de cumulara datelor poate fi falsă dacă controlul pentru echivalență și alte erori este slab în studiile analizate³⁴.

O preocupare tot mai mare în epidemiologie este posibilitatea ca, în cazul unor asocieri, relația de cauzalitate să fi fost atribuită în mod eronat. Acesta pare să fie cazul vitaminelor antioxidante, pentru care studiile

observaționale au sugerat un efect protector rezonabil, dar trialurile randomizate controlate au indicat faptul că pot fi chiar nocive^{35,36}. O altă preocupare privește natura dovezilor disponibile. O mare parte a dovezilor privește tratamentele medicamentoase, mai degrabă decât intervențiile asupra stilului de viață sau îmbunătățirea sistemului de sănătate.

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

Când am evaluat amploarea efectelor, nu am utilizat numărul de pacienți necesar a fi tratați (number needed to treat, NNT), deoarece acesta este asociat cu probleme importante³⁷, în special în cazul cardiologiei preventive, ratele bazale ale BCV cunoscând variații importante în Europa. În consecință, ar fi necesară utilizarea câte unui NNT pentru țările cu risc scăzut, mediu și înalt. Mai mult, ar fi necesară utilizarea câte unui NNT pentru diferitele grupe de vârstă și pentru sexul masculin și feminin. Reducerile riscului relativ sub tratament sunt aplicabile tuturor populațiilor europene, grupelor de vârstă, ambelor sexe, deoarece, în general, majoritatea tratamentelor au aceleași beneficii relative la nivele diferite ale riscului.

Aspecte practice

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

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

Am revizuit în mod sistematic și critic datele relevante din literatură și am răspuns la fiecare întrebare adresată. Există unele dificultăți în ceea ce privește sistemul actual de ierarhizare utilizat de SEC. Este probabil ca

sistemul actual să favorizeze tratamentele medicamentoase comparativ cu măsurile majore privind stilul de viață, deoarece acestea din urmă se pretează mai puțin la evaluarea în cadrul trialurilor randomizate, controlate, de tip dublu-orb. Din acest motiv, după dispute prelungite, Grupul de Lucru nu a inclus tabelul cu gradele de recomandare pe care îl pregătise. Totuși, se anticipează că această problemă va necesita dezbateri ulterioare.

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

PRIORITĂȚI, ESTIMAREA RISCULUI TOTAL ȘI OBJECTIVE

Introducere

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

Prioritățile sugerate au scopul de a ajuta medicii în interacțiunea cu persoane și pacienți la nivel individual. Este recunoscut faptul că persoanele cu riscul cel mai înalt au cel mai mult de câștigat din managementul factorilor de risc. Așa cum a mai fost menționat, deși astfel de persoane au cel mai mult de câștigat, majoritatea deceselor dintr-o comunitate provin din grupul indivizilor cu nivele reduse ale riscului, deoarece acesta este mai numeros comparativ cu cel al persoanelor cu risc înalt care, în mod paradoxal, dezvoltă mai puține evenimente în termeni absoluți – Paradoxul Rose⁴⁰. Din acest motiv, strategia pentru persoanele cu risc înalt trebuie completată de măsuri de sănătate publică pentru a reduce, pe cât este posibil, nivelele populaționale a factorilor de risc și a încuraja un mod sănătos de viață.

Încurajarea estimării riscului total, ca instrument esențial de ghidare a managementului pacienților, a reprezentat un element decisiv al Ghidului, încă de la prima ediție a acestuia (1994)¹. Aceasta deoarece clinicienii tratează persoane (și nu factori de risc individuali) al căror risc cardiovascular reflectă, de obicei,

efectele combinate a mai multor factori de risc care pot interacționa, uneori amplificându-se reciproc.

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

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

Priorități

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

Care sunt prioritățile pentru prevenția BCV în practica clinică?

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

Care sunt obiectivele prevenției bolilor cardiovasculare?

Care sunt obiectivele prevenției BCV?

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

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

Estimarea riscului total

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

Importanța estimării riscului total înainte de luarea deciziilor de management este ilustrată în TABELUL 2 și

FIGURA 1. Figura ilustrează faptul că efectul nivelului lipidelor este modest la femeile care au un risc altfel scăzut și că avantajul sexului feminin în ceea ce privește riscul este pierdut prin asocierea fumatului cu hipertensiunea ușoară. TABELUL 2 ilustrează faptul că o persoană cu un colesterol total de 8 mmol/l poate avea un risc de 10 ori mai redus decât al unei persoane cu un nivel al colesterolului total de 5 mmol/l, dacă ultima este o persoană de sex masculin, fumătoare și hipertensivă. Studiile medicamentoase randomizate, controlate, asupra unor factori de risc izolați nu conferă suficiente informații pentru rezolvarea completă a acestor probleme. În timp ce studiile, cum este EuroAspire^{38,39}, sugerează faptul că, la subiecții cu risc foarte înalt, managementul factorilor de risc este inadecvat, este probabil și ca, pentru subiecții cu risc scăzut care nu au avut un eveniment vascular, să existe o potențială utilizare în exces a tratamentelor medicamentoase, prin extrapolarea inadecvată a rezultatelor trialurilor - care au inclus în principal persoane cu risc înalt - la persoanele cu risc scăzut. În general, în trialurile medicamentoase clasice care au reprezentat baza ghidurilor până în prezent, subiecții de sex feminin, cei vârstnici și cei tineri au fost reprezentați în număr redus.

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

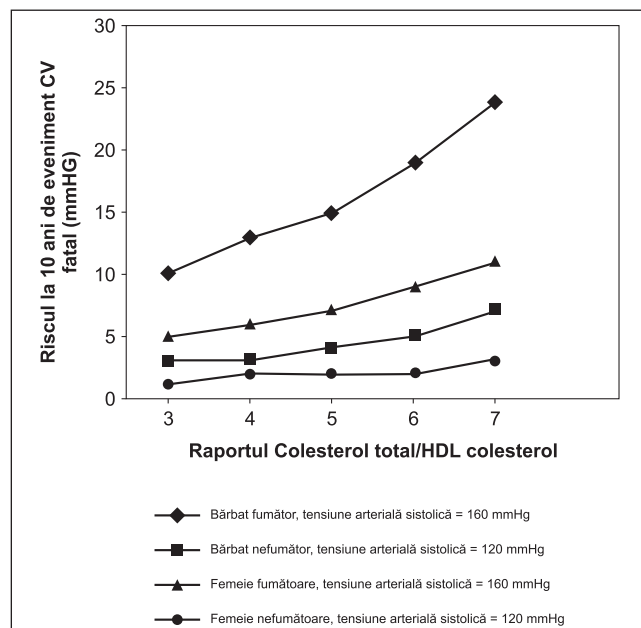


Figura 1. Relația între raportul colesterol total (CT): HDL-colesterol și evenimentele cardiovasculare fatale la 10 ani, la subiecți de sex masculin și feminin, în vârstă de 60 ani, cu sau fără factori de risc, pe baza unei funcții de calculare a riscului derivată din proiectul SCORE. TAS= tensiunea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

Tabelul 2. Impactul asocierilor factorilor de risc asupra riscului

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

Cum pot să estimez riscul?

Cum pot să estimez rapid și ușor riscul de BCV?

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

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

Ghidul din 2003³ a utilizat un nou sistem de estimare a riscului, denumit SCORE⁴², bazat pe datele provenite din 12 studii europene de cohortă, care au inclus 205 178 de subiecți examinați inițial între anii 1970 și 1988, cu 2,7 milioane ani de urmărire și 7934 decese de cauză cardiovasculară.

Diagramele de estimare a riscului, cum este SCORE, sunt concepute în scopul facilitării evaluării riscului unor persoane aparent sănătoase. Pacienții care au avut un eveniment clinic, de tipul unui sindrom coronarian acut sau AVC, care au diabet zaharat tip 2 sau 1 cu microalbuminurie, sau nivele foarte crescute ale unui

singur factor de risc, au un risc foarte înalt și se califică automat pentru evaluarea și managementul intensiv al factorilor de risc.

SCORE diferă de sistemele anterioare de estimare a riscului prin mai multe elemente importante și a fost modificat într-o oarecare măsură pentru acest ghid:

- Sistemul SCORE estimează riscul la 10 ani de apariție a unui prim eveniment aterosclerotic fatal, indiferent dacă este vorba de un infarct miocardic, AVC, anevrism de aortă sau altele. Sunt incluse toate codurile din Clasificarea Internațională a Bolilor (*International Classification of Diseases*, ICD) care pot fi în mod rezonabil presupuse a avea o cauză aterosclerotică. Majoritatea celorlalte sisteme apreciază numai riscul de BC.
- Alegerea mortalității prin BCV, în detrimentul evenimentelor totale (fatale + non-fatale), a fost intenționată, deși nu este universal populară. Ratele evenimentelor non-fatale sunt critic dependente de modul de definire și de metodele utilizate pentru confirmarea lor. De la perioada desfășurării studiilor de cohortă care au stat la baza SCORE au survenit modificări importante ale testelor diagnostice și metodelor terapeutice. Este esențial faptul că utilizarea mortalității permite recalibrarea pentru a lua în considerare tendințele în timp ale mortalității prin BCV. Orice sistem de estimare a riscului va supraevalua riscul în țările în care mortalitatea a scăzut și va subevalua riscul în țările în care mortalitatea a crescut. Dacă sunt disponibile date actualizate asupra mortalității și a prevalenței factorilor de risc, poate fi făcută o recalibrare care să ia în considerare modificările temporale. Calitatea datelor nu permite acest lucru pentru evenimentele non-fatale. Din aceste motive, au fost realizate diagrame ale mortalității prin BCV, care au fost într-adevăr recalibrate într-un număr de țări europene. Sunt disponibile versiuni ale HeartScore specifice țării pentru Belgia, Germania, Grecia, Olanda, Polonia, Spania și Suedia. În orice caz, abordarea problemei riscului total este esențială.

În Ghidul din 2003³, un risc de deces prin BCV de 5% sau mai mare la 10 ani a fost considerat în mod arbitrar risc înalt. Totuși, acesta implică o șansă de 95% de a nu deceda prin BCV în decurs de 10 ani, procent foarte puțin impresionant în procesul de consiliere a pacienților. Noua nomenclatură utilizată în acest Ghid din 2007 pentru orice persoană cu risc de deces prin BCV de 5% sau mai mare la 10 ani este de risc crescut. Desigur că riscul de evenimente totale, fatale și non-fatale, este

mai mare, iar clinicienii doresc cuantificarea acestuia. Cea mai mare contribuție la diagramele SCORE pentru riscul înalt a avut-o FINRISK, care aduce date asupra evenimentelor non-fatale, definite conform proiectului MONICA⁴³. Calcularea ratelor evenimentelor totale din FINRISK sugerează faptul că, la nivelul (5%) la care consilierea referitoare la managementul riscului este de obicei intensificată, riscul de evenimente totale este de aproximativ 10%, mai mare (15%) la bărbații mai tineri și ceva mai mic la femei. „Multiplicatorul” utilizat pentru conversia mortalității prin BCV la evenimente totale este, de asemenea, mai mic la persoanele mai vârstnice, deoarece un prim eveniment este mai probabil să fie fatal la acestea.

Așa cum am mai menționat, clinicienii solicită frecvent valori prag de la care să introducă anumite intervenții terapeutice, dar acest lucru este problematic deoarece riscul este o variabilă continuă și nu există o valoare prag de la care, de exemplu, un anumit medicament să fie indicat. O problemă particulară este legată de persoanele tinere cu nivele înalte ale factorilor de risc – un risc absolut mic poate ascunde un risc relativ foarte mare. În Ghidul din 2003³, a fost sugerată extrapolarea riscului la cel al unei persoane de 60 de ani, pentru a accentua faptul că, în absența măsurilor preventive, riscul absolut va fi înalt. Nu s-a intenționat ca o astfel de persoană tânără să fie obligatoriu tratată ca și cum ar avea vârsta de 60 ani, dar o interpretare ad literam a acestei sugestii ar putea duce la o utilizare excesivă a tratamentelor medicamentoase la persoanele tinere. Această parte a textului a fost reformulată, iar la diagramele de estimare a riscului absolut, a fost adăugată o diagramă pentru riscul relativ, pentru a ilustra faptul că, în special la persoanele tinere, modificările stilului de viață pot reduce în mod substanțial riscul și pot reduce creșterea riscului ce va surveni odată cu înaintarea în vârstă.

- O altă problemă este legată de persoanele vârstnice. Pentru anumite categorii de vârstă, marea majoritate a persoanelor, în special de sex masculin, va avea un risc estimat de deces prin BCV peste pragul de 5-10%, pe baza numai a vârstei (și sexului), chiar dacă alți factori de risc pentru BCV au nivele relativ reduse. Aceasta ar putea conduce la utilizarea excesivă a medicamentelor la persoanele vârstnice. Utilizarea tratamentelor preventive la vârstnici trebuie să fie bazată pe dovezi, dacă nu există o indicație clară pentru administrarea acestora.
- Ca și înainte, sunt prezentate diagrame atât pentru colesterolul total, cât și pentru raportul colesterol total: HDL-colesterol. Acestea sunt foarte

asemănătoare. Totuși, prelucrările ulterioare ale bazei de date SCORE, încă nepublicate, au indicat faptul că HDL-colesterolul poate contribui în mod substanțial la predicția riscului dacă este introdus ca variabilă independentă.

- Evaluarea impactului factorilor de risc adiționali, cum sunt HDL-colesterolul, greutatea corporală, istoricul familial și noii markeri ai riscului, este dificilă în contextul unei diagrame tiparite. Versiunea electronică, interactivă a SCORE, Heart-Score (disponibilă pe site-ul escardio.org) nu este atât de limitativă. În prezent, aceasta reprezintă o copie în format electronic a SCORE dar va fi utilizată pentru includerea rezultatelor noilor analize SCORE, cum sunt cele legate de HDL-colesterol, pe măsura verificării și validării acestora. Totuși, trebuie menționat faptul că, deși au fost identificați mulți alți factori de risc (cum sunt valorile CRP și homocisteinei) pe lângă puținii incluși în funcțiile disponibile de evaluare a riscului, contribuția acestora la estimarea riscului absolut de BCV la pacienți în mod individual (atunci când sunt adăugați la factorii de risc clasici) este, în general, modestă.
- A fost reexaminat impactul diabetului autortraportat. Chiar dacă cohorte sunt heterogene, per global, impactul diabetului asupra riscului pare să fie mai mare decât în sistemele de estimare a riscului bazate pe cohorta de la Framingham, riscul relativ fiind de aproximativ 5 pentru femei și 3 pentru bărbați.

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

Avantajele utilizării diagramei de estimare a riscului SCORE

- Instrument intuitiv, ușor de utilizat
- Ia în considerare natura multifactorială a BCV
- Estimează riscul pentru toate BCV aterosclerotice, nu numai pentru BC
- Permite un management flexibil — dacă nu poate fi atins nivelul ideal al unui factor de risc, riscul total poate fi totuși redus prin reducerea altor factori de risc
- Permite o evaluare mai obiectivă a riscului în timp
- Stabilește un limbaj comun din punct de vedere al riscului pentru clinicieni
- Arată modul de creștere a riscului cu vârsta
- Noua diagramă pentru riscul relativ ajută la ilustrarea modului în care o persoană tânără cu risc absolut scăzut poate avea un risc relativ substanțial mai mare și reductibil.

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

1. Pentru Belgia*, Franța, Grecia*, Italia, Luxemburg, Spania*, Elveția și Portugalia, utilizați diagrama pentru risc scăzut; pentru alte țări europene, utilizați diagrama pentru risc înalt
*În prezent, există diagrame actualizate, recalibrate, pentru Belgia, Germania, Grecia, Olanda, Polonia, Spania și Suedia
2. Găsiți căsuța cea mai apropiată de vârsta persoanei respective, de valoarea colesterolului și TA, având în vedere faptul că riscul va fi mai mare pe măsură ce persoana respectivă se apropie de următoarea categorie de vârstă, colesterol sau TA
3. Verificați calificativele
4. Stabiliți riscul absolut de BCV fatale la 10 ani
Rețineți faptul că un risc absolut scăzut la o persoană tânără poate ascunde un risc relativ înalt; acest fapt poate fi explicat persoanei respective utilizând diagrama riscului relativ. Pe măsura înaintării în vârstă, un risc relativ înalt se va transforma într-un risc absolut înalt. La astfel de persoane va fi necesară o consiliere mai intensivă asupra stilului de viață.

Estimarea riscului utilizând SCORE: calificative

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

Diagramele SCORE de estimare a riscului sunt reprezentate în **FIGURILE 2-6**; este inclusă de asemenea o diagramă a riscului relativ.

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

Concluzii

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

Estimarea riscului total rămâne o parte esențială a acestui ghid. Sistemul SCORE a fost actualizat cu o estimare a riscului total de BCV, ca și a riscului de deces prin BCV. Sunt incluse informații noi referitoare la diabetul zaharat. Pe lângă informațiile referitoare la riscul absolut, sunt adăugate și informații asupra riscului relativ, pentru a facilita consilierea persoanelor

tinere al căror risc absolut scăzut poate ascunde un risc substanțial și modificabil legat de vârstă.

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

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

Schema de la pagina 16 reprezintă un scurt rezumat al recomandărilor.

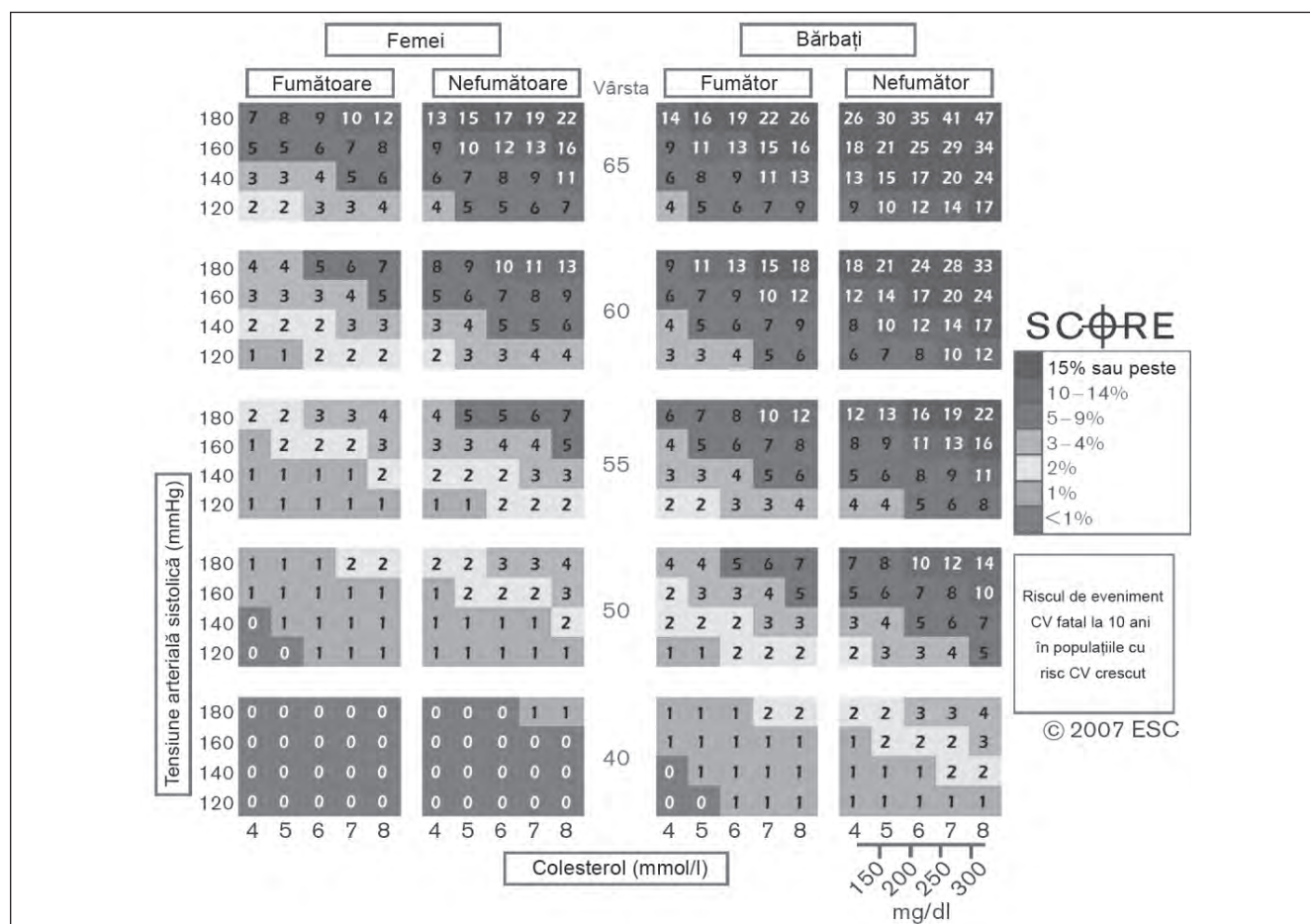


Figura 2. Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populațiile cu risc înalt de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și colesterol total. Societatea Europeană de Cardiologie (*The European Society of Cardiology*)

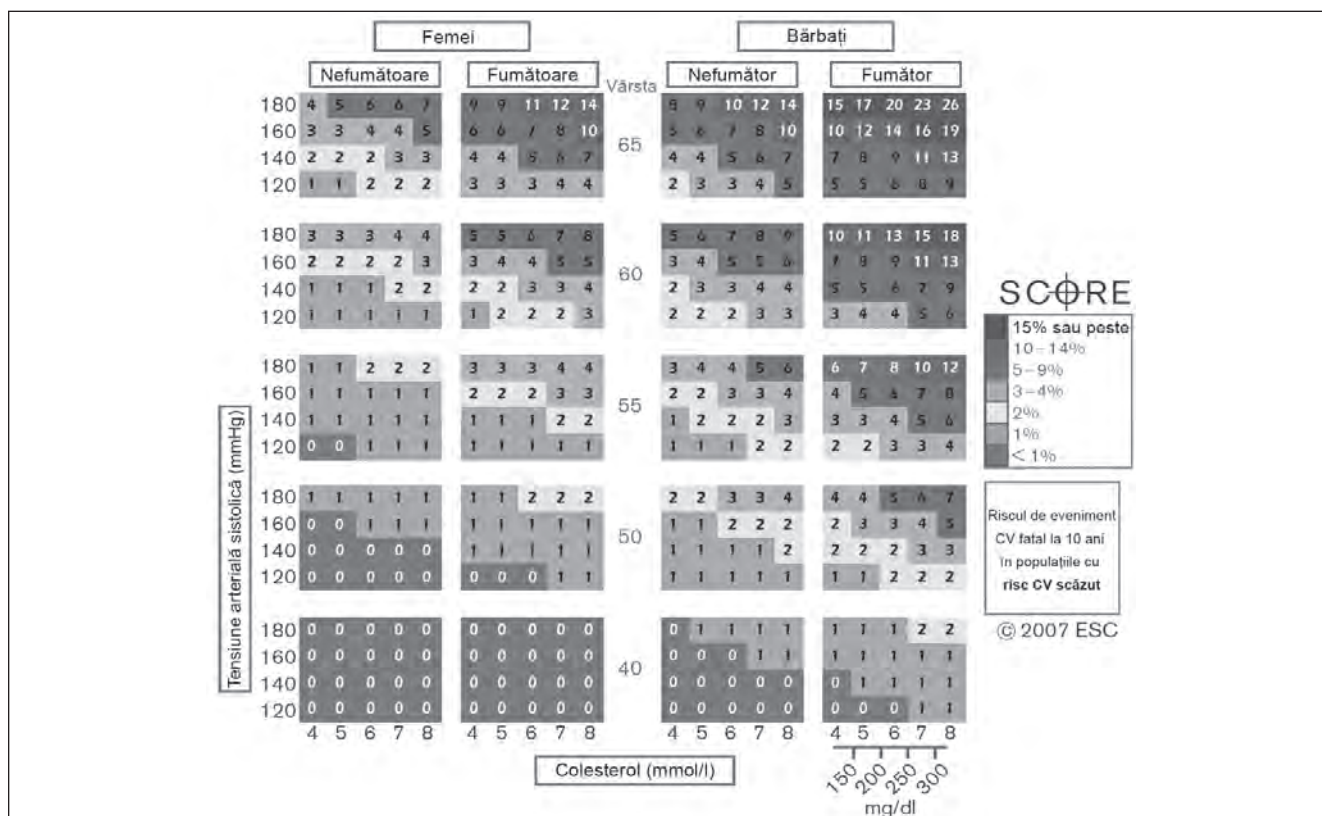


Figura 3. Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populațiile cu risc scăzut de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și colesterol total. Societatea Europeană de Cardiologie (*The European Society of Cardiology*)

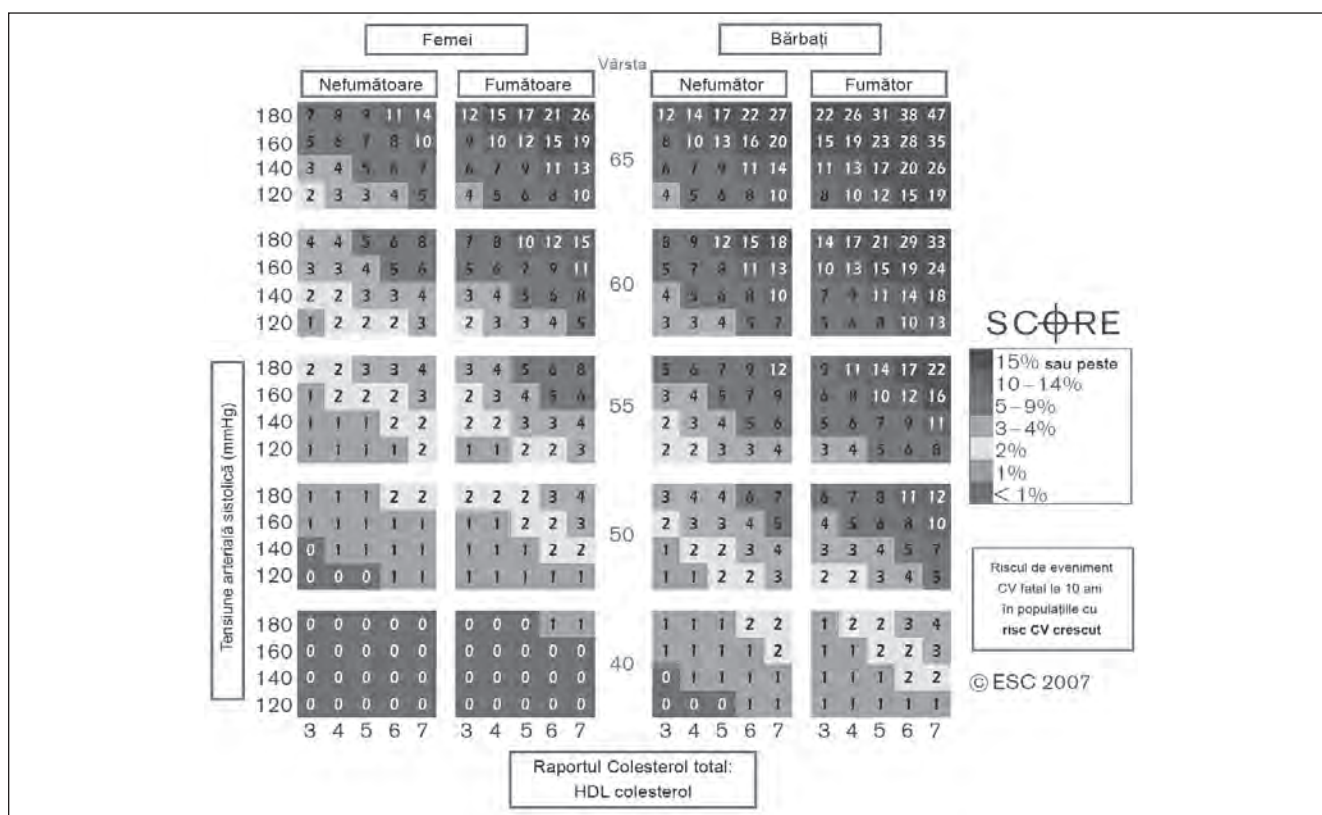


Figura 4. Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populațiile cu risc înalt de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și raport colesterol total: HDL-colesterol. Societatea Europeană de Cardiologie (*The European Society of Cardiology*)

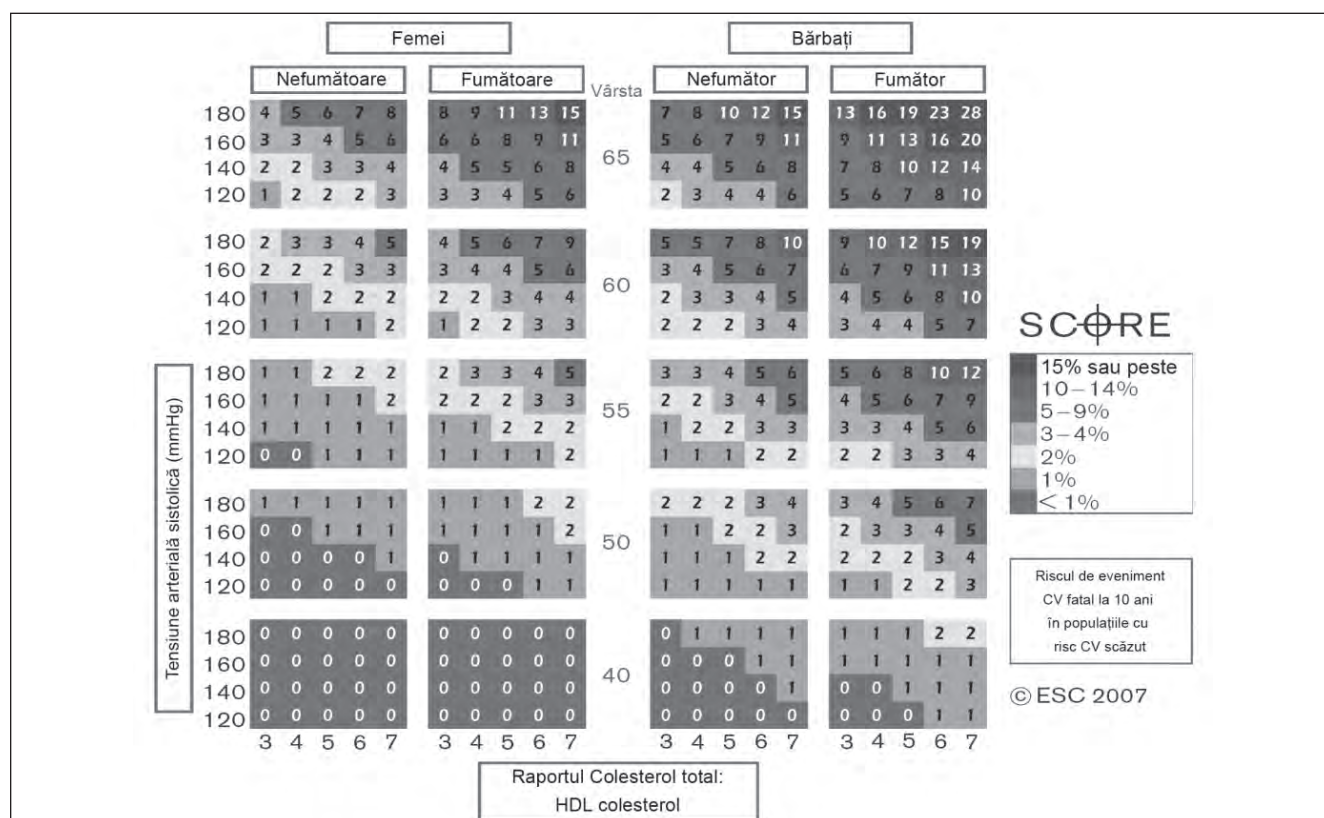


Figura 5. Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populațiile cu risc scăzut de BCV, în funcție de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică și raport colesterol total: HDL-colesterol. Societatea Europeană de Cardiologie (*The European Society of Cardiology*)

PRINCIPIILE SCHIMBĂRII STILULUI DE VIAȚĂ ȘI MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC LEGAȚI DE STILUL DE VIAȚĂ

Premize științifice

Medicii și alți profesioniști din domeniul sanitar, implicați în asistența medicală primară și de ambulator, sunt în poziția unică de a contribui în mod semnificativ la îmbunătățirea prevenției și managementului BCV. În general, medicii sunt percepuți de publicul general ca sursa cea mai credibilă de informații și consiliere în domeniul sănătății. Pacienții doresc de obicei să pri-

mească cât mai multe informații din partea medicilor și preferă de multe ori să fie consiliați de aceștia în privința schimbărilor stilului de viață, care includ fumatul, alimentația, dieta și activitatea fizică, decât să participe la programe speciale în altă parte.

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

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

Sustinerea socială conferită de personalul medical și medici, precum și luarea în comun a deciziilor, pot ajuta pacientul să își păstreze obiceiurile sănatoase și să fie compliant la recomandările medicului.

Totuși, tentativele anterioare negative, eșuate, de schimbare a stilului de viață determină frecvent o eficacitate mai redusă a schimbărilor ulterioare a acestuia și conduc frecvent la un nou eșec. O etapă esențială în schimbarea experiențelor negative în unele pozitive este fixarea unor obiective realiste, iar fixarea obiectivelor combinată cu auto-monitorizarea comportamentului ales sunt principalele metode de obținere a unui rezul-

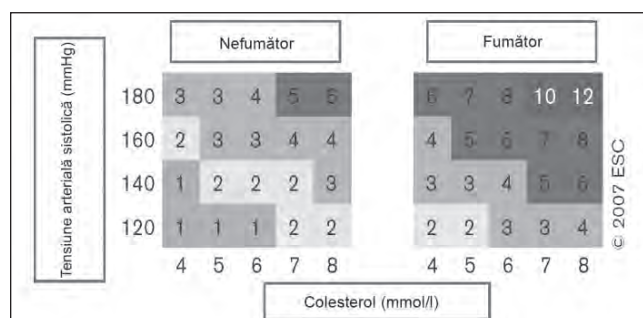


Figura 6. Diagrama riscului relativ. Societatea Europeană de Cardiologie (*The European Society of Cardiology*)

Când evaluez riscul total de BCV?

Dacă pacientul solicită acest lucru

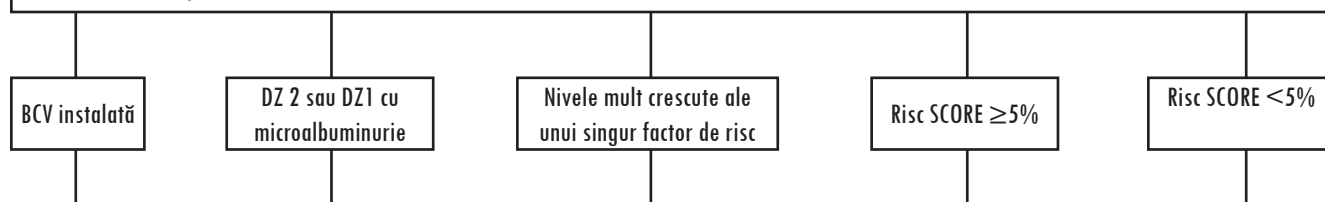
Dacă, în timpul unei consultații:

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

Evaluarea riscului: ce am de făcut?

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

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



Recomandări referitoare la stilul de viață

Renunțare la fumat

Scădere ponderală dacă IMC ≥ 25 kg/m² și în special dacă IMC ≥ 30 kg/m²

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

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

O dietă sănătoasă

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

Tratamentul medicamentos

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

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

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

La pacienții cu BCV: Aspirină. Statine la majoritatea acestora

La pacienții diabetici: de avut în vedere medicația hipoglicemiantă

Recomandări referitoare la stilul de viață pentru menținerea riscului scăzut

Reevaluarea riscului total la intervale regulate de timp

tat pozitiv. Aceasta va crește eficacitatea menținerii schimbării respective a stilului de viață, ulterior putând fi fixate noi obiective. Progresul în etape mici este unul din elementele esențiale ale schimbării stilului de viață pe termen lung.

Intervențiile specializate și multimodale

Mai multe strategii de intervenție psiho-socială specializată au demonstrat efecte pozitive asupra factorilor de risc, dar conținutul și abordările specifice ale acestor strategii variază. Chiar dacă sunt axate pe un singur factor de risc comportamental, intervențiile de grup asupra stilului de viață conțin frecvent elemente care influențează factori de risc multipli. Intervențiile care adaugă componente psiho-sociale și psiho-educative la îngrijirile cardiologice standard pot îmbunătăți calitatea vieții și diminua semnificativ factorii de risc⁴⁴⁻⁴⁶.

Aspecte practice: managementul factorilor de risc comportamentali

Managementul riscului total de BCV

Indicații utile pentru schimbarea stilului de viață

- Petreceți suficient timp cu pacientul
- Discutați cu pacientul pe înțelesul acestuia
- Dezvoltați o alianță empatică cu pacientul
- Ascultați cu atenție și recunoașteți punctele forte și cele slabe din atitudinea pacientului referitoare la boală și schimbarea stilului de viață
- Asigurați-vă că pacientul înțelege legătura dintre stilul de viață și boală
- Acceptați punctul de vedere personal al pacientului asupra bolii și permiteți-i exprimarea sentimentelor de îngrijorare și anxietate
- Admiteți faptul că schimbarea unor vechi obiceiuri poate fi dificilă și că schimbările progresive dar susținute sunt de multe ori mai durabile
- Câștigați implicarea pacientului în schimbarea modului de viață
- Implicați pacientul în identificarea factorilor de risc care trebuie schimbați
- Explorați potențialele obstacole în calea schimbării
- Utilizați o combinație de strategii, inclusiv punând accentul pe capacitatea proprie a pacientului de schimbare
- Asigurați-vă că pacientul v-a înțeles recomandările și că are mijloacele necesare pentru a le respecta
- Ajuțați la crearea unui plan de schimbare a stilului de viață
- Fiți realist și încurajator: „ORICE exercițiu fizic este bun și poate fi utilizat inițial și ulterior ameliorat”
- Încurajați eforturile de schimbare ale pacientului

- Urmăriți progresele prin vizite de urmărire; pot fi necesare eforturi repetate.
- Implicați și alt personal medical ori de câte ori este necesar
- La pacienții cu BCV manifestă sau cu risc foarte înalt, la îngrijirile cardiologice standard este necesară asocierea unor componente psiho-sociale și/sau psiho-educative
- Dacă obstacolele în calea schimbării stilului de viață devin evidente, utilizați o abordare în echipă, multimodală, cu implicarea experților în medicină comportamentală, sănătate mentală, nutriție etc. și consiliere de către experți
- Dacă este posibil, programele intervenționale trebuie individualizate.

Managementul riscului total de BCV

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

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

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

FUMATUL

Premize științifice

Există nenumărate dovezi ale efectului nociv al fumatului asupra stării de sănătate⁴⁷. Acest efect este legat de numărul de țigări fumate zilnic și de durata fumatului. Efectele fumatului asupra BCV interacționează sinergic, în prezența altor factori de risc pentru BCV, cum sunt vârsta, sexul, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat.

S-a demonstrat că fumatul pasiv crește riscul de BCV și de apariție a altor boli legate de fumat⁴⁸.

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

Aspecte practice: prevenția și managementul fumatului

Evaluarea statusului fumător-nefumător trebuie făcută cu fiecare ocazie.

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

Managementul riscului total de BCV

FUMATUL

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

Pot fi utili cei 5 A:

- A — ASK (cercetați): identificați fumătorii în mod sistematic, cu orice ocazie
- A — ASSESS (evaluați): Stabiliți gradul de dependență a persoanei respective și disponibilitatea de a renunța la fumat
- A — ADVISE (consiliați): Îndemnați în mod neechivoc toți fumătorii să renunțe la fumat
- A — ASSIST (ajutați): Cădeți de acord asupra unei strategii de renunțare la fumat, care să includă consiliere, tratament de substituție nicotinică și/sau intervenții farmacologice
- A — ARRANGE (stabiliți) un orar al vizitelor ulterioare

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

Atât intervențiile individuale, cât și cele de grup pot fi utile pentru oprirea fumatului⁵¹. Totuși, calitatea

comunicării medic-pacient pare să fie mai importantă decât numărul sesiunilor de consiliere sau decât tipul intervenției (de grup versus individuală). Susținerea partenerului de viață și a familiei este foarte importantă în acest proces. Sunt foarte utile implicarea familiei în procesul de renunțare la fumat și determinarea altor membri fumători ai familiei să renunțe la fumat împreună cu pacientul.

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

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

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

ALIMENTAȚIA

Premize științifice

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

Aspecte practice: management

Dieta este o parte integrantă a managementului riscului cardiovascular al pacienților. Toți pacienții cu BCV și persoanele cu risc înalt trebuie să primească

consiliere specializată asupra opțiunilor alimentare și dietetice care reduc riscul cardiovascular. Un regim alimentar variat și echilibrat din punct de vedere caloric, împreună cu un program regulat de exerciții fizice, este esențial pentru menținerea sănătății cardiovasculare.

Managementul riscului total de BCV

ALEGERI SĂNĂTOASE ÎN CEEA CE PRIVEȘTE DIETA

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

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

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

EXCESUL PONDERAL ȘI OBEZITATEA

Premize științifice

Pe măsură ce societățile își dezvoltă standarde de viață mai ridicate, mortalitatea prin boli cardiovasculare cunoaște o creștere inițială. Această creștere este urmată de o reducere a ambilor factori de risc majori – colesterolemia și hipertensiunea arterială – care alături de îmbunătățiri ale terapiei reușeste să reducă mortalitatea cardio-vasculară. Fac excepție de la aceste tendințe greutatea corporală și diabetul zaharat, care tind să crească, pe măsura reducerii altor factori de risc. Obezitatea devine o epidemie mondială, atât la copii, cât și la adulți⁵². În prezent se estimează că, la nivel mondial, peste 1 miliard de persoane sunt supraponderale și peste 300 milioane sunt obeze. Mai mult de o treime dintre copii sunt supraponderali sau obezi.

Greutatea corporală și riscul

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

Este interesant faptul că efectele ajustării multivariate asupra asocierii dintre nivelul lipidelor și risc și între greutatea corporală și risc sunt diferite. După ajustarea pentru alți factori majori de risc, nivelul crescut al colesterolului sau redus al HDL-colesterolului rămân independent asociate cu riscul, în timp ce asocierea dintre greutate și risc tinde să scadă în importanță. Acest fapt nu trebuie interpretat ca un indiciu că greutatea corporală nu este importantă; din contră, aceasta are o importanță crucială, deoarece își exercită acțiunea asupra riscului prin efectele sale adverse asupra multor factori de risc.

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

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

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

Studii recente au indicat faptul că distribuția pe regiuni a țesutului adipos poate avea o importanță mai mare pentru riscul cardiovascular decât greutatea corporală totală. S-a demonstrat că în special țesutul adipos central (visceral abdominal) excesiv este puternic asociat cu riscul metabolic și cardiovascular⁵⁵. Acest fapt a condus la un interes crescut pentru parametrii antropometrici ai riscului. Majoritatea datelor sunt disponibile pentru IMC, raportul circumferințelor talie-șold (RTS) și, mai recent, pentru simpla circumferință a taliei (CiT). Măsurarea acestor parametri ai riscului este o metodă ieftină și universal valabilă. CiT, chiar dacă este ușor de determinat, poate fi mai predispusă la erori de măsurare decât IMC. Nivelul optim pentru măsurarea CiT este la jumătatea distanței între rebordul costal și spina iliacă antero-superioară. În continuare sunt prezentate dovezile în favoarea utilității fiecărui parametru în estimarea riscului.

IMC a fost utilizat în mod extensiv pentru a defini grupe de greutate corporală [$\text{kg}/\text{înălțime}(\text{m})^2$], utilizând clasificări sugerate de Institutul Național de Sănătate (*National Institutes of Health*) și de OMS. La adulți, supraponderabilitatea este definită printr-un IMC crescut, variind de la 25 la 29,9 kg/m^2 , iar obezitatea printr-un IMC $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Creșterea IMC se asociază puternic cu BCV.

Asocierea dintre creșterea CiT/RTS și creșterea riscului de apariție a BCV a fost demonstrată în studii de cohortă și caz-control⁵⁶. În general, acestea au indicat faptul că măsurarea CiT, pe lângă IMC, furnizează informații suplimentare pentru estimarea riscului de BCV. Asocierea dintre creșterea CiT sau RTS și prezența altor factori de risc cardiovascular sau a sindromului metabolic a fost demonstrată în multe studii transversale⁵⁷. Nu există informații consistente referitoare la superioritatea unuia sau a altuia dintre acești parametri antropometrici.

Atât raportul OMS asupra obezității⁵⁸, cât și raportul grupului de experți de la Institutul Național American al Inimii, Plămânului și Sângelui (*American National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI*) asupra obezității⁵⁹ recomandă ca, în cadrul fiecărei categorii definită prin IMC, CiT să fie utilizată ca un indicator adițional al factorilor de risc metabolici. Dintre diversele definiții^{58,59}, limitele stabilite de OMS sunt cele mai acceptate

în Europa; se recomandă două nivele de acțiune. Nivelul 1 de acțiune – CiT $\geq 94 \text{ cm}$ la bărbați și $\geq 80 \text{ cm}$ la femei – reprezintă limita de la care nu mai trebuie crescut în greutate. Nivelul 2 de acțiune – CiT $\geq 102 \text{ cm}$ la bărbați și $\geq 88 \text{ cm}$ la femei – reprezintă limita de la care se recomandă scăderea ponderală. Aceste limite au fost calculate pentru indivizi de rasă albă și se pare că sunt necesare limite diferite ale parametrilor antropometrici pentru diferite rase și etnii⁶⁹.

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

Metodele imagistice și distribuția țesutului adipos

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

Parametrii antropometrici, cum sunt CiT și RTS, permit o estimare utilă a proporției țesutului adipos abdominal sau din partea superioară a corpului, dar nu permit diferențierea între acumularea țesutului adipos profund abdominal (visceral) și țesutul adipos abdominal subcutanat. CT poate fi considerată standardul de aur nu numai pentru evaluarea țesutului adipos, dar și pentru evaluarea multicompartimentată a organismului⁶¹; subcompartimentele volumului de țesut adipos, țesutul adipos visceral și subcutanat, pot fi măsurate cu acuratețe, cu erori de 1,2 și respectiv 0,5%.

RM furnizează rezultate similare CT, fără expunerea la radiații ionizante, principala problemă a măsurătorilor efectuate pe CT multislice. Această metodă are o bună reproductibilitate pentru volumele țesutului adipos total și visceral⁶².

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

Diametrul abdominal sagital este derivat fie dintr-o CT abdominală⁶⁵, fie prin utilizarea unui sagitometru plasat pe abdomen, perpendicular pe axa longitudinală a trunchiului la nivelul crestei iliace (L4-5), cu subiectul poziționat în decubit dorsal, pe un suport solid, cu genunchii îndoiți⁶⁶. Diametrul sagital abdominal este

strâns corelat cu volumul țesutului adipos visceral, măsurat prin CT⁶⁷. CT este o metodă costisitoare și care implică expunerea la radiații. Această metodă nu este recomandată încă pentru evaluarea de rutină a riscului în practica clinică.

Aspecte practice: managementul obezității și excesului ponderal

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

Managementul riscului total de BCV

GREUTATEA CORPORALĂ

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

Activitatea fizică și greutatea corporală

Există suficiente dovezi provenite din studii clinice care susțin rolul activității fizice și a exercițiilor fizice de intensitate moderată în promovarea scăderii ponderale⁶⁸. Cercetările recente au indicat faptul că exercițiul fizic poate avea efecte benefice înainte de instalarea unei bune condiții fizice^{69,70} și poate avea un impact asupra metabolismului țesutului adipos abdominal înainte de scăderea ponderală^{69,70}. Această informație poate fi utilă pentru a motiva persoanele cu risc înalt să înceapă exercițiile fizice.

Dieta și modificări comportamentale

Au fost propuse multe diete și modificări comportamentale diferite pentru tratamentul obezității. Controlul excesului ponderal este dependent de obținerea unui echilibru adecvat între aportul și consumul de energie. Diversele tipuri de diete diferă prin conținutul

total de calorii, compoziția în macronutrienți (proteine, glucide și lipide), valoare energetică și indexul glicemic⁷¹. Dieta hipolipidică este considerată abordarea standard pentru scăderea ponderală și are un efect mai favorabil asupra LDL-colesterolului. Aportul total de lipide trebuie menținut între 25% și 35% din cantitatea totală de calorii. Este preferată reducerea consumului de grăsimi saturate, datorită efectelor asupra profilului lipoproteinelor. Aportul de acizi grași saturați și trans trebuie să fie $< 7\%$ ⁷².

Dieta hipoglucidică a devenit populară și, într-un timp scurt, reduce mult greutatea corporală și are, de asemenea, un efect favorabil asupra trigliceridelor și HDL-colesterolului plasmatic⁷³. Totuși, siguranța pe termen lung a acestei diete este în curs de cercetare. Alcoolul este o sursă majoră de calorii, iar reducerea consumului de alcool poate reprezenta un factor important în controlul greutateii.

Modificarea atitudinii comportamentale care induce schimbarea stilului de viață pe termen lung, conducând la o scădere ponderală treptată, reprezintă baza tuturor tratamentelor obezității. Conform unei recente analize Cochrane, terapia comportamentală și cognitiv-comportamentală este utilă pentru scăderea ponderală, atunci când este adăugată dietei și programelor de exerciții fizice⁷⁴. Schimbările comportamentale și-au demonstrat utilitatea și pentru menținerea scăderii ponderale⁷⁵.

Tratamentul medicamentos al excesului ponderal

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

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

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

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

produs asupra greutății și altor factori de risc se vor transforma în dovezi solide de reducere a evenimentelor cardiovasculare.

ACTIVITATEA FIZICĂ

Premize științifice

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

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

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

Exercițiul fizic are o gamă largă de efecte benefice asupra evoluției aterosclerozei, ducând la o reducere cu 20-25% a mortalității totale⁷⁹. Totuși, în Europa, numai o mică parte a pacienților cu BCV participă la programe de exerciții fizice. Este inclus un număr și mai mic dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), deși aceștia pot avea beneficii considerabile printr-un program adaptat de exerciții.

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

Estimarea activității fizice

Sunt disponibile diferite metode pentru evaluarea activității fizice: metoda apei dublu marcate, calorimetria indirectă, observarea directă, monitoare de activitate (pedometre, accelerometre), monitoare ale frecvenței cardiace și chestionare sau jurnale de activitate. Pentru evaluarea condiției fizice și a capacității de efort se utilizează testele progresive de efort⁸⁰.

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

Managementul riscului total de BCV

ACTIVITATEA FIZICĂ

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

Aspecte practice: management

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

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

Intensitatea efortului poate fi definită în funcție de frecvența cardiacă țintă sau de efortul perceput. Este preferată o frecvență cardiacă în timpul efortului maxim de 60-75% din media frecvențelor cardiace maxime. Poate fi utilizată scala Borg a efortului perceput, utilizând nivelul de „efort moderat”. Acest nivel poate fi atins cu ușurință printr-o mare varietate de activități, cum sunt mersul rapid sau jogging-ul, ciclismul, înotul, grădinaritul, dansul aerobic, tenisul, golful și chiar schiatul⁸¹.

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

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

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

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

FRECVENȚA CARDIACĂ

Premize științifice

S-a demonstrat că frecvența cardiacă crescută se asociază cu un risc crescut de mortalitate de orice cauză, mortalitate prin BCV și de apariție a BCV în populația generală, la hipertensivi, diabetici și la persoanele cu boală coronariană preexistentă^{82,83}. Această corelație a

fost observată și pe modelele animale. Levine a demonstrat o relație semilogaritmică inversă între frecvența cardiacă și speranța de viață la speciile de mamifere⁸⁴. La maimuțele hrănite cu colesterol a fost demonstrată o reducere a dezvoltării aterosclerozei după reducerea farmacologică sau chirurgicală a frecvenței cardiace⁸⁵.

Majoritatea studiilor epidemiologice au demonstrat că această relație este puternică, graduală și independentă de alți factori care includ TA și activitatea fizică. În timp ce aproape toate studiile au demonstrat un efect semnificativ la bărbați, la femei și la vârstnici relația dintre mortalitatea prin BCV și frecvența cardiacă crescută a fost nesemnificativă în unele studii, după ajustarea multivariată. La bărbați, riscul de moarte subită se asociază în mod particular cu o frecvență cardiacă de repaus crescută⁸⁶.

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

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

Aspecte practice: management

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

Atât beta-blocantele, cât și blocantele selective ale canalelor de calciu If sunt eficiente în tratamentul anginei⁹⁰. Beta-blocantele sunt recomandate la pacienții post-IM și la pacienții cu ICC, în doze titrate cu atenție.

TENSIUNEA ARTERIALĂ

Premize științifice

Hipertensiunea arterială reprezintă, pentru ambele sexe, un factor de risc pentru BC⁹¹, insuficiența cardiacă,

BCV, boala vasculară periferică și insuficiența renală⁹¹⁻⁹⁴. Valorile TA se corelează invers proporțional cu funcția cognitivă, iar hipertensiunea este asociată cu o incidență crescută a demenței⁹⁵. Mortalitatea prin BC și AVC crește progresiv și liniar începând de la valori ale tensiunii arteriale sistolice de 115 mmHg și diastolice de 75 mmHg⁹⁶.

În plus, date longitudinale obținute din Studiul Framingham indică faptul că valorile TA aflate în intervalele 130-139/85-89 mmHg se asociază cu o creștere de mai mult de 2 ori a riscului relativ de BCV, comparativ cu valorile TA sub 120/80 mmHg⁹⁷.

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

Tabelul 4. Definirea și clasificarea gradelor hipertensiunii arteriale

Categorie	Sistolică	și	Diastolică
Optimă	<120	și	<80
Normală	120-129	și/sau	80-84
Normal înaltă	130-139	și/sau	85-89
Hipertensiune gradul 1	140-159	și/sau	90-99
Hipertensiune gradul 2	160-179	și/sau	100-109
Hipertensiune gradul 3	≥180	și/sau	≥110
Hipertensiune sistolică izolată	≥140	și	<90
Hipertensiunea sistolică izolată trebuie gradată (1,2,3) în funcție de valorile tensiunii arteriale sistolice în limitele indicate, cu condiția ca valorile TA diastolice să fie <90 mmHg. Gradele 1, 2 și 3 corespund clasificării în hipertensiune ușoară, moderată și respectiv severă. Acești termeni au fost omiși aici pentru a evita confuzia cu cuantificarea riscului cardiovascular total.			

Stratificarea riscului și afectarea organelor țintă

Decizia de începere a tratamentului farmacologic nu depinde numai de valoarea TA, ci și de riscul cardiovascular total, a cărui evaluare impune o anamneză atentă, examinare clinică și analize de laborator, pentru identificarea (i) prezenței BCV clinic instalate; (ii) coexistenței altor factori de risc cardiovascular; și (iii) prezenței BCV subclinice sau a afectării organelor țintă – un stadiu intermediar în variabila continuă a riscului cardiovascular. Prezența bolii cardiovasculare sau a afectării renale clinic instalate crește semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare, pentru orice nivel al TA (TABELUL 5).

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

Aspecte practice: managementul hipertensiunii

Cine trebuie tratat?

Termenul de „tratament” trebuie interpretat în sensul tuturor măsurilor de management. Acestea includ consiliere detaliată asupra stilului de viață pentru toate persoanele cu TA crescută, cu utilizarea judicioasă a medicației la unele dintre acestea. Decizia de începere a tratamentului medicamentos antihipertensiv depinde de prezența sau absența BCV instalate, a diabetului, afectării renale, afectării organelor țintă și, de importanță critică pentru toate celelalte persoane, de estimarea SCORE a riscului total de BCV (TABELUL 6). Persoanele la care determinări repetate ale TA indică hipertensiune arterială de grad 2 sau 3 (adică valori ale TA sistolice ≥160 mmHg sau ale TA diastolice ≥100 mmHg) sunt, în general, considerate candidate pentru tratamentul antihipertensiv, deoarece un număr mare de trialuri controlate placebo au demonstrat clar faptul că, la pacienții cu aceste valori tensionale, scăderea TA reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară⁹⁸⁻¹⁰¹. Totuși, beneficiul poate fi modest la persoanele cu risc total scăzut de BCV. Lipsesc în particular date provenite din trialuri controlate care să furnizeze recomandări în ceea ce privește tratamentul medicamentos la, de exemplu, femeile mai tinere fără alți factori de risc. Beneficiile probabile ale tratamentului medicamentos trebuie puse în balanță cu reacțiile adverse, costurile, utilizarea resurselor medicale și transformarea persoanelor sănătoase în „pacienți”.

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

Tabelul 5. Factori care influențează prognosticul în hipertensiunea arterială

Factori de risc	Afectarea organelor țintă	Diabet zaharat	BCV sau afectare renală instalată
Nivelul TA sistolice și diastolice Nivelele de presiune a pulsului (la vârstnici) Vârsta (B >55 ani; F >65 ani) Fumatul Dislipidemia - CT >5,0 mmol/l (190 mg/dl) sau: - LDL-C >3,0 mmol/l (115 mg/dl) sau: - HDL-C: B <1,0 mmol/l (40 mg/dl), F <1,2 mmol/l (46 mg/dl) sau: - TG >1,7 mmol/l (150 mg/dl) Nivelul glicemiei à jeun 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) Alterarea toleranței la glucoză Obezitate abdominală [circumferința taliei >102 cm (B), >88 cm (F)] Istoricul familial de boală CV prematură (B la vârste <55 ani; F la vârste <65 ani)	Hipertrofie ventriculară stângă (HVS) evidențiată ECG (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm x ms) sau: HVS evidențiată ecocardiografic^a (IMVS B ≥125 g/m², F ≥110 g/m²) Îngroșarea peretelui carotidian (IMT ≥0,9 mm) sau placă aterosclerotică Velocitatea undei pulsului carotidă – femurală >12 m/s Index gleznă/braț al TA <0,9 Creștere ușoară a creatininei plasmatice: B: 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl) F: 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl) Reducerea ratei estimate de filtrare glomerulară^b (<60 ml min/1,73 m²) sau a clearance-ului de creatinină^c (<60 ml/min) Microalbuminurie 30-300 mg/24 ore sau raport albumină/creatinină: ≥22 (B); sau ≥31 (F) mg/g creatinină	Glicemie plasmatică a jeun ≥7,0 mmol/l (126 mg/dl) sau: Glicemie plasmatică după încărcare cu glucoză >11 mmol/l (198 mg/dl)	Boală cerebrovasculară: AVC ischemic; hemoragie cerebrală; atacuri ischemice tranzitorii Boală cardiacă: infarct miocardic; angină pectorală; revascularizare coronariană; insuficiență cardiacă Boală renală: nefropatie diabetică; afectare renală (creatinină serică B >133, F >124 μmol/l), proteinurie (>300 mg/24 ore) Boală arterială periferică Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudate, edem papilar
Asocierea a trei din cinci factori care includ: obezitatea abdominală, glicemia à jeun, TA ≥140/85 mmHg, HDL-colesterol scăzut (B <40 mg/dl sau 1,03 mmol/l, F <50 mg/dl sau 1,29 mmol/l) și trigliceride crescute (≥150 mg/dl sau 1,7 mmol/l) indică prezența sindromului metabolic. B = bărbați; F = femei; BCV = boală cardiovasculară; IMT = grosime intimă-medie (intima-media thickness). ^aRisc maxim pentru HVS (hipertrofia ventriculară stângă) concentrată: creșterea IMVS (indexul de masă a ventriculului stâng), cu un raport grosime perete /rază ≥0,42 ^bFormula MDRD ^cFormula Cockcroft-Gault			

Când TA inițială este în intervalul valorilor normal înalte (130-139/85-89 mmHg), decizia de tratament farmacologic depinde puternic de riscul cardiovascular total. În cazul diabetului sau a antecedentelor de boli cerebrovasculare sau coronariene, dovezile¹⁰²⁻¹¹⁰ justifică recomandarea de inițiere a tratamentului medicamentos antihipertensiv (în asociere cu modificări intense ale stilului de viață), chiar la pacienții cu TA în limita valorilor normal înalte, cu BCV sau diabet asociat.

Cum trebuie tratat?

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

Medicația antihipertensivă

Numărul mare de trialuri randomizate cu tratamente antihipertensive, atât cele care compară tratamentul activ cu placebo, cât și cele care compară regimuri de

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

Două mari trialuri recente¹¹³⁻¹¹⁵ și o metaanaliză¹¹⁶ au concluzionat că beta-blocantele pot avea o capacitate mai redusă de protecție împotriva AVC, deși sunt la fel de eficace în reducerea evenimentelor coronariene și a mortalității. În plus, beta-blocantele și-au demonstrat efectul benefic la pacienții cu angină pectorală, insuficiență cardiacă și IM recent^{87,117,118}. Așadar, beta-blocantele trebuie considerate în continuare o opțiune valabilă în strategiile de tratament antihipertensiv inițial și de întreținere. Totuși, acestea pot induce creștere ponderală¹¹⁹, au efecte adverse asupra metabolismului lipidic¹¹⁵, și cresc (comparativ cu alte medicamente) incidența diabetului nou diagnosticat¹²⁰. Chiar dacă aceste efecte sunt modeste, pot impune precauții la pacienții hipertensivi cu factori de risc metabolici multipli,

inclusiv cu sindrom metabolic și componentele majore ale acestuia^{121,122}. Acest fapt este aplicabil și pentru diureticele tiazidice, care au efecte dislipidemice și diabetogene, în special atunci când sunt utilizate în doze mari¹²⁰. Diureticele tiazidice au fost frecvent administrate în asocieră cu beta-blocantele în trialurile care au indicat un exces relativ al cazurilor de diabet nou diagnosticat, făcând dificilă diferențierea între contribuțiile celor doi agenți. Aceste efecte metabolice pot fi mai reduse pentru beta-blocantele cu efect vasodilatator^{123,124}.

Tabelul 6. Managementul riscului total de BCV – tensiunea arterială

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

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

Trialurile care evaluează end-point-uri intermediare sugerează existența altor diferențe între diverși agenți sau compuși antihipertensivi: s-a raportat că inhibitorii ECA și antagoniștii receptorilor de angiotensină au o eficacitate particulară în reducerea hipertrofiei ventriculare stângi¹²⁵, inclusiv a componentei fibrotice^{126,127}, a microalbuminuriei și proteinuriei^{106,128-130}, în menținerea funcției renale și întârzierea instalării insuficienței renale terminale¹³⁰⁻¹³³. Antagoniștii canalelor de calciu, pe lângă eficacitatea asupra hipertrofiei ventriculare stângi, par să aibă un beneficiu particular în încetinirea progresiei hipertrofiei carotidiene și a aterosclerozei¹³⁴⁻¹³⁶. Evidențele în favoarea beneficiilor altor clase de antihipertensive sunt mult mai limitate.

Pentru controlul TA este frecvent necesar un tratament combinat¹³⁷. Sunt preferați agenții cu durată lungă de acțiune și cu capacitate documentată de scădere

eficientă a TA timp de 24 de ore, în administrare unică. Simplificarea tratamentului crește complianța la tratament¹³⁸, iar controlul eficient al TA timp de 24 ore în plus față de controlul TA în momentul examinării la cabinet, are importanță prognostică¹³⁹. Medicamentele cu durată lungă de acțiune reduc, de asemenea, variabilitatea TA, conferind protecție împotriva progresiei afectării organelor țintă și a riscului de evenimente cardiovasculare¹⁴⁰⁻¹⁴².

Tensiunea arterială țintă

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

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

Durata tratamentului

În general, tratamentul antihipertensiv trebuie continuat indefinit. În practica clinică generală, hipertensiunea arterială nu este bine tratată și numai o minoritate dintre pacienți ating o TA <140/90 mmHg¹⁴. Creșterea complianței la tratamentul antihipertensiv și obținerea pe scară largă a controlului TA în populație reprezintă provocări majore pentru practica clinică în viitor.

LIPIDELE PLASMATICE

Premize științifice

Relația între nivelul crescut al colesterolului plasmatic și boala vasculară aterosclerotică îndeplinește toate criteriile de cauzalitate. Dovezile în favoarea faptului că scăderea colesterolului plasmatic reduce riscul sunt inechivoce. Cu cât riscul este mai mare, cu atât și beneficiile sunt mai mari. O reducere cu 10% a colesterolului plasmatic total este urmată de o reducere cu 25% a incidenței bolii coronariene după 5 ani, iar o reducere a LDL-colesterolului de 1 mmol/l (~40 mg/dl) se însoțește de reducerea cu 20% a evenimentelor

coronariene¹⁴⁴. Chiar dacă relația între nivelul scăzut al HDL-colesterolului și risc este puternică, datele obținute din trialuri nu permit definirea unei valori țintă a HDL-colesterolului. Valorile crescute ale trigliceridelor plasmatiche semnaleză necesitatea căutării celorlalți factori care se pot asocia cu așa-numitul sindrom metabolic.

Aspecte practice: management

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

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

Statinele trebuie administrate tuturor persoanelor cu boli cardiovasculare?

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

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

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

posibil, chiar la valori mai mici, prin utilizarea medicamentelor hipolipemiente.

TABELUL 7 rezumă managementul lipidelor plasmatic în practica clinică. Primul pas constă în evaluarea riscului total cardiovascular și în identificarea acelor componente ale riscului care trebuie modificate. Dacă riscul de deces de cauză cardiovasculară la 10 ani este <5% și nu va depăși 5% dacă combinația individuală a factorilor de risc este proiectată la vârsta de 60 ani, trebuie oferită consiliere specializată asupra dietei, activității fizice regulate și opririi fumatului, pentru menținerea riscului cardiovascular redus. Evaluarea riscului trebuie repetată la intervale de 5 ani.

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

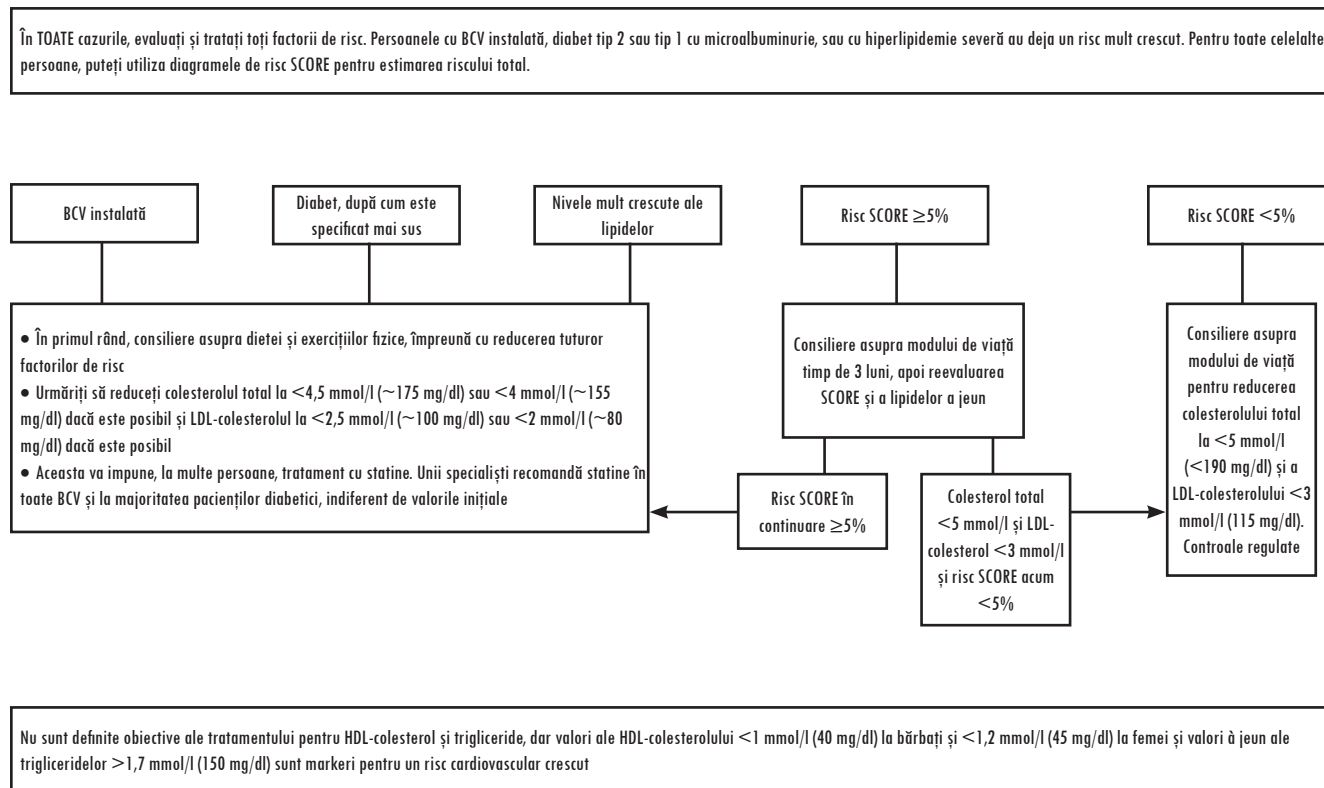
Dacă riscul de deces de cauză cardiovasculară la 10 ani este $\geq 5\%$ sau va fi $\geq 5\%$ dacă combinația individuală a factorilor de risc este proiectată la vârsta de 60 ani, trebuie efectuată o analiză completă a lipoproteinelor plasmatic (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol și trigliceride)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

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

Beneficiile statinelor par să fie aplicabile ambelor sexe și majorității vârstelor¹⁴⁵, deși nu au fost demonstrate beneficii pentru femeile tinere, asimptomatice.

Arsenalul actual al medicamentelor hipolipemiente include inhibitori ai hidroxil-3-metil-glutaril-CoA-reductazei (statine), fibrati, chelatori de acizi biliari (rășini schimbătoare de anioni), niacină (acid nicotinic) și inhi-

Tabelul 7. Managementul riscului total de BCV – lipidele



În ciuda primelor studii observaționale, care indicau faptul că nivelul colesterolului plasmatic nu se asociază cu ratele globale de AVC și că reducerea colesterolului nu scade riscul de AVC, multe dintre trialurile mari cu statine au raportat reduceri semnificative ale ratelor AVC la pacienții cu boală coronariană sau risc crescut pentru aceasta¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, datorită unei reduceri a ratei AVC ischemic¹⁵⁰. Așadar, pacienții cu boli cerebrovasculare, ca și pacienții cu boală arterială periferică, merită acordarea aceleiași atenții tratamentului lipidelor plasmatice ca și pacienții cu boală coronariană.

La toți pacienții cu sindrom coronarian acut, tratamentul cu statine trebuie inițiat din timpul spitalizării¹⁵¹⁻¹⁵³. Acest tratament medicamentos precoce trebuie oricum asociat cu modificări eficiente ale stilului de viață după externarea din spital, în particular cu intervenții asupra dietei.

bitori selectivi ai absorbției colesterolului (de exemplu ezetimib). S-a demonstrat că statinele reduc nu numai hiperlipidemia, dar și evenimentele și mortalitatea de cauză cardiovasculară, ca și necesitatea efectuării intervențiilor de by-pass coronarian și a diverselor forme de angioplastie coronariană. Statinele în doze maxime par, de asemenea, să oprească progresia sau să inducă regresia aterosclerozei coronariene^{105,154}. Din acest motiv, trebuie utilizate ca agenți de primă intenție. Statinele sunt ușor de administrat și toate și-au demonstrat siguranța în trialuri mari¹⁴⁴. Disfuncția hepatică este ocazională și reversibilă. Rabdomioliza este rară; durerile musculare severe impun oprirea imediată a tratamentului. Deoarece statinele sunt prescrise ca tratament pe termen lung și mulți pacienți vor primi în timpul tratamentului cu statine și alte tratamente farmacologice pentru afecțiuni concomitente, trebuie

acordată o atenție deosebită posibilelor interacțiuni medicamentoase (ciclosporină, macrolide, antifungice azolice, antagoniști de calciu, inhibitori proteazici, sildenafil, warfarină, digoxin, acid nicotinic, fibrati etc.)¹⁵⁵.

Inhibitorii selectivi ai absorbției colesterolului pot fi utilizați în asociere cu statinele la pacienții care nu ating valorile țintă prin monoterapia cu statine. Chelatorii de acizi biliari reduc de asemenea colesterolul total și LDL-colesterolul dar tind să crească trigliceridele. Fibratii și acidul nicotinic se utilizează în principal pentru scăderea trigliceridelor și creșterea HDL-colesterolului, în timp ce uleiurile de pește (acizii grași omega-3) sunt utilizați pentru scăderea trigliceridelor.

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

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

DIABETUL ZAHARAT

Premize științifice

În ghidul recent asupra diabetului, prediabetului și bolilor cardiovasculare, elaborat de Grupul Comun de Lucru al ECS și Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (*Association for the Study of Diabetes*), au fost revizuite cu atenție numeroase publicații referitoare la diabet, la stadiile precursore ale acestuia și la BCV. Pe lângă textul complet al acestui ghid, cititorilor li se recomandă documentul respectiv⁵.

Aspecte practice: management

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

Atât pentru pacienții cu diabet zaharat tip 1, cât și la cei cu diabet tip 2, trialurile randomizate au demonstrat concordant că un bun control metabolic împiedică apariția complicațiilor microvasculare. În ceea ce privește

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

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

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

Valorile țintă ale tensiunii arteriale și lipidelor sunt, în general, mai „ambicioase” la pacienții diabetici decât la cei nediabietici.

SINDROMUL METABOLIC

Premize științifice

Sindromul metabolic descrie asocierea de factori de risc cardiovascular la persoanele cu obezitate sau cu rezistență la insulină. Identifică persoanele cu risc crescut de dezvoltare a BCV, în concordanță cu asocierea

factorilor de risc, dar nu indică un risc de BCV mai mare decât efectul factorilor de risc implicați.

Aspecte practice: management

Sindromul metabolic

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

Diagnosticul sindromului metabolic are o importanță deosebită la subiecții nediabetici, fiind un indicator al riscului crescut de apariție a diabetului zaharat de tip 2 și a BCV. Interesul referitor la sindromul metabolic nu trebuie, totuși, să înlocuiască utilizarea altor instrumente similare de evaluare a riscului, care au un rol principal în identificarea persoanelor cu risc crescut de BCV. Dintre diferitele definiții ale sindromului metabolic formulate de grupuri naționale și internaționale de experți, definiția originală a NCEP-ATP III și cea revizuită, recomandată de Asociația Americană a Inimii (*American Heart Association*, AHA) și NHLBI^{156,157} (TABELUL 9), precum și definiția formulată de Grupul de Consens al Federației Internaționale de Diabet (*International Diabetes Federation*, IDF)¹⁵⁸ (TABELUL 10) au fost elaborate pentru uz clinic, dar este important de realizat faptul că prevalențele obținute din aceste definiții sunt departe de a fi similare, iar persoanele etichetate ca având sindrom metabolic vor fi, în mare măsură, diferite. Prevalența sindromului metabolic este în mod clar mai mare cu formula revizuită AHA/NHLBI a definiției NCEP-ATP III decât atunci când se utilizează definiția originală NCEP-ATP III sau cea a IDF. Acest fapt este datorat în principal valorilor mai mici care definesc toleranța alterată la glucoză în cele două definiții mai noi iar, în cazul definiției IDF, contribuie și accentul pus pe obezitatea centrală definită prin valori stricte. Definiția originală NCEP-ATP III este mai robustă în ceea ce privește predicția riscului de BCV, cu o valoare predictivă pozitivă mai mare decât a definiției NCEP-ATP III revizuite și a definiției IDF.

Modul de viață are o influență puternică asupra tuturor componentelor sindromului metabolic și, din acest motiv, accentul principal în managementul

sindromului metabolic trebuie pus pe modificarea stilului de viață, supravegheată de specialist, în particular pe eforturile de a reduce greutatea corporală și de a crește nivelul de activitate fizică. Hipertensiunea arterială, dislipidemia și hiperglicemia (în limitele de definiție a diabetului) pot totuși necesita un tratament medicamentos suplimentar, conform recomandărilor din acest ghid.

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

Cel puțin trei din următoarele cinci criterii:
Obezitate centrală: circumferința taliei >102 cm la bărbați și >88 cm la femei
Valori crescute ale trigliceridelor: $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl)
Valori scăzute ale HDL-colesterolului: <1,03 mmol/l (<40 mg/dl) la bărbați și <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) la femei
Valori crescute ale tensiunii arteriale: TA sistolică ≥ 130 mmHg și/sau TA diastolică ≥ 85 mmHg, sau în curs de tratament pentru hipertensiune arterială anterior diagnosticată
Alterarea glicemiei a jeun: glicemie plasmatică a jeun $\geq 6,1$ mmol/l (110 mg/dl) [$\geq 5,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl)] sau diabet zaharat tip 2 anterior diagnosticat
*Versiunea revizuită recomandată de AHA/NHLBI utilizează valorile mai mici pentru definirea toleranței alterate la glucoză.

Tabelul 10. Definiția IDF a sindromului metabolic

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

FACTORI PSIHO-SOCIALI

Premize științifice

Există numeroase dovezi științifice în favoarea faptului că factorii psiho-sociali contribuie în mod independent la riscul de BCV, chiar după controlul statistic pentru efectele factorilor de risc standard¹⁵⁹. Pe lângă creșterea riscului de apariție a unui prim eveniment și agravarea prognosticului BCV, acești factori pot acționa ca obstacole în calea complianței la tratament și a eforturilor de îmbunătățire a modului de viață, ca și a promovării sănătății și a stării de bine a pacienților și la nivel de populație.

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

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

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

Există, de asemenea, dovezi referitoare la metodele terapeutice și preventive care contracarează factorii de risc psiho-sociali și promovează comportamentul și modul sănătos de viață^{44,45,160}. Mai multe măsuri psiho-sociale și-au demonstrat efectele benefice asupra factorilor de risc legați de stres și a celor fiziologici^{44,46}, iar unele studii au indicat și îmbunătățirea rezultatelor BCV, în special la bărbații de rasă albă și la pacienții care au atins obiectivele imediate ale intervențiilor terapeutice. La femeile cu BC, terapiile comportamentale specifice de grup pot fi utile pentru reducerea stresului și epuizării. La pacienții cu BC și depresie severă asociată, se pot administra inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, pentru tratarea depresiei și creșterea calității vieții. Rezultatele studiilor nerandomizate indică faptul că aceste substanțe pot, de asemenea, îmbunătăți prognosticul pacienților care suferă de depresie.

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

- Evaluați toți pacienții pentru a detecta prezența factorilor psiho-sociali de risc, de tipul depresiei și ostilității, statut socio-economic scăzut, izolării sociale și stresului cronic, prin anamneză sau chestionare specializate. *Albus et al.* furnizează o selecție a metodelor de screening¹⁶¹.
- Întrebările esențiale pentru evaluarea factorilor psiho-sociali de risc includ următoarele. Trebuie notat faptul că aceste întrebări relativ brute trebuie formulate cu sensibilitate dacă se dorește stabilirea unei relații constructive cu pacientul:
 - Statut socio-economic redus. Nu ați beneficiat decât de educația obligatorie? Aveți o muncă fizică?
 - Izolare socială. Locuiți singur? Vă lipsește o persoană apropiată cu care să discutați? Nu

aveți nicio persoană care să vă ajute în cazul unei boli?

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

MARKERI INFLAMATORII ȘI FACTORI HEMOSTATICI

Premize științifice

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

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

Există dovezi solide provenite din studiile patologice^{162,163} și epidemiologice¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ în favoarea faptului că markerii circulanți ai activării inflamației și hemostazei sunt strâns asociați cu apariția IM fatal și non-fatal. O mare serie de cazuri, obținută dintr-o bază de date națională din medicina primară, a indicat faptul că primul IM și AVC sunt ambele mai frecvente după infecții respiratorii sau urinare recente, riscul fiind maxim în primele 3 zile după diagnostic (risc relativ de 5,0 și respectiv 3,2) și scăzând în următoarele săptămâni¹⁶⁸. Un raport european recent, parte a studiului MONICA desfășurat de către OMS, a indicat faptul că nivelele populaționale ale unor diverși factori hemostatici diferă între centrele și țările participante, existând o asociere semnificativă cu incidența BCV în centrele respective.

Studii epidemiologice prospective au corelat, de asemenea, markerii inflamatori cu apariția diabetului zaharat tip 2, iar interleukina-6 (IL-6) – o citokină pro-inflamatorie – cu insuficiența cardiacă cronică. Unele studii au demonstrat faptul că predicția riscului de BC, precum și a riscului de BC și AVC, poate fi îmbunătățită prin adăugarea acestor noi factori de risc la modelele de evaluare a riscului care includ toți factorii de risc atestați. Un raport recent din SUA a propus utilizarea CRP ca „opțiune” în ghidurile actuale¹⁶⁹, dar această propunere a fost pusă sub semnul întrebării atât în SUA, cât și în Europa^{170,171}.

Din acest motiv, este posibil ca încorporarea CRP și a altor factori de risc în curs de stabilire în practica de rutină pentru predicția riscului cardiovascular să fie prematură, fiind propuse criterii pentru o evaluare riguroasă a unor astfel de factori. Aceste criterii includ: aplicabilitatea pentru toate evenimentele cardiovasculare relevante; capacitate predictivă în urmărirea pe termen scurt, intermediar și lung; măsurători standardizate; examinarea variabilității; gradul de corelație cu factorii de risc atestați; și îmbunătățirea predicției globale, printre alte criterii. A fost efectuat un număr de

metaanalize ale studiilor epidemiologice observaționale, de exemplu pentru CRP¹⁷² și fibrinogen¹⁷³.

Astfel de metaanalize vor furniza dovezi asupra posibilei utilități în practica clinică viitoare a factorilor de risc aflați în curs de omologare; dar studiile actuale asupra determinantilor markerilor inflamatori, care includ activitatea fizică, factorii dietetici, alcoolul și scăderea ponderală ca factori protectivi, precum și infecțiile, cum sunt cele periodontale, ca factori de risc potențial tratabili, încurajează examinarea detaliată a acestui grup de markeri în studiile viitoare.

Un alt aspect important referitor la aceste metaanalize este acela că CRP (ca și fibrinogenul și, posibil, alți markeri biologici) este frecvent sever influențat de alte variabile neevaluate și supus unor relații de cauzalitate inversă (boli subclinice care determină creșteri ale CRP). În consecință, metaanalizele ample, cum sunt cele citate mai sus, cad în capcana promovării ideii că dovezile în favoarea unei relații de cauzalitate sunt puternice. Mai multe grupuri au ales o abordare alternativă, care examinează direct genotipurile, demonstrând faptul că asocierile prevăzute între genotipurile CRP care codează nivele circulante crescute ale CRP nu sunt asociate cu BCV sau cu factorii de risc. Totuși, o amplă metaanaliză a șapte gene hemostatice a indicat faptul că variante ale genei factorului V și genei care codifică protrombina pot avea o asociere moderată cu riscul de boală coronariană¹⁷⁴.

FACTORI GENETICI

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

Istoricul familial: premize științifice

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

Riscul de BCV crește în cazul unui istoric pozitiv:

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

Istoricul familial: aspecte practice

Evaluarea factorilor de risc și a istoricului familial de BCV prematură, care include o anamneză detaliată și

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

Fenotipurile: premize științifice

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

Pentru multe dintre aceste fenotipuri (caracteristici măsurabile) există dovezi clare în favoarea unui determinism genetic relativ puternic, care este de obicei estimat prin „rata de transmitere ereditară”. De exemplu, pentru apolipoproteine și lipide, determinismul genetic variază între 40% și 60%¹⁷⁷; pentru Lp(a) plasmatică, determinismul genetic este >90%¹⁷⁸. Având în vedere faptul că metaanalizele indică faptul că nivelul Lp(a) se asociază cu un risc de 1,6 ori mai mare de BCV¹⁷⁹, un efect de o amploare similară fumatului, se pare că gena Lp(a) este un factor de risc major pentru BCV.

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

Genotipurile: premize științifice

Nivelul caracteristicilor riscului de BCV sunt influențate atât de factorii de mediu, cât și de factorii genetici. Conceptul interacțiunii genă-mediu este necesar pentru a înțelege modul în care informația genetică poate fi utilizată pentru evaluarea cu acuratețe a riscului¹⁸², și probabil că acest fapt este de o importanță majoră pentru cercetările viitoare. Polimorfismul genetic este definit prin variante ale secvențelor genetice care apar cu o frecvență >1%. Acesta include polimorfismul unor singure nucleotide, ca și inserțiile/ delețiile și variantele numărului de copii, care au fost recent raportate ca foarte frecvente¹⁸³.

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

Mai multe variante ale genelor implicate în metabolismul lipidic [de exemplu apolipoproteina E (ApoE), apolipoproteina B (ApoB), lipoprotein-lipaza (LPL), proteina de transfer a esterilor de colesterol (*cholesterol ester transfer protein*, CETP)], în coagulare [inhibitorul

1 al activatorului plasminogenului (*plasminogen activator inhibitor 1*, PAI1), glicoproteina IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), factorul V (FV)] și în diferite aspecte ale funcției endoteliale [sintetaza endotelială a oxidului nitric (*endothelial nitric oxide synthase*, eNOS), metilen-tetrahidrofolat reductaza (MTHFR) și ECA]¹⁸⁴ par să se asocieze cu efecte semnificative statistic, deși relativ modeste, asupra riscului.

Testele ADN pentru predicția riscului

Algoritmii disponibili în prezent pentru predicția riscului de BCV, bazați pe factorii de risc clasici^{185,186} au o rată de predicție foarte redusă, de exemplu de 11% la o urmărire de 10 ani a bărbaților sănătoși din Marea Britanie, iar adăugarea genotipurilor de risc poate îmbunătăți această rată¹⁸⁷.

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

Aspecte practice

Teste ADN pentru predicția riscului

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

Farmacogenetică

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

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

Dislipidemia familială severă și boala coronariană

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

Hipercolesterolemia familială (HF)

Premize științifice: HF are o prevalență estimată de 1/500¹⁸⁹. Se caracterizează prin hipercolesterolemie datorată nivelurilor crescute ale LDL-colesterolului, xan-

toame, BCV premature și istoric familial de una sau mai multe dintre acestea. Angina pectorală, infarctul miocardic sau decesul survin în mod caracteristic între 30 și 50 de ani la bărbați și între 50 și 70 de ani la femei¹⁹⁰, iar fumătorii, hipertensivii sau cei care asociază și alți factori de risc au un risc deosebit de crescut. Au fost elaborate mai multe metode cu sensibilități și specificități diferite pentru diagnosticul clinic al HF¹⁹¹⁻¹⁹³, dar „standardul de aur” este reprezentat de o combinație de factori clinici și biochimici și de prezența unei modificări detectabile a ADN-ului, cauzatoare a bolii, care are cea mai mare utilitate clinică.

HF este o afecțiune moștenită, autosomal dominantă, și este de obicei determinată de o mutație a genei receptorului pentru LDL (LDLR). Până în prezent au fost identificate la nivel mondial >700 de mutații diferite (vezi <http://www.ucl.ac.uk/fh>), deși spectrul acestor mutații în cadrul unei singure țări este mult mai redus^{194,195}. Este posibil screening-ul pentru delețiile și rearanjările genei LDLR, utilizând o tehnică denumită multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)¹⁹⁶ și se cunoaște faptul că până la 5% dintre pacienții cu HF pot avea o astfel de deleție¹⁹⁷.

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

Recent au fost identificate anomalii ale unei a treia gene, denumite protein-convertaza subtilisină/kexină tip 9 (PCSK9), care determină hipercolesterolemie monogenică¹⁹⁹. Aceste mutații ar putea determina accentuarea degradării receptorilor LDL, reducerea numărului de receptori de pe suprafața celulelor și hipercolesterolemie monogenică.

Utilizând tehnicile de diagnostic genetic disponibile în practica clinică actuală¹⁹²⁻¹⁹⁴, este posibilă demonstrarea unei mutații a genelor LDLR, PCSK9 sau ApoB la până la 80-90% dintre pacienții diagnosticați clinic, dar aceste tehnici sunt de obicei disponibile în condiții de cercetare. Astfel de servicii specializate există în mai multe țări europene^{194,195,200-202}, dar fiecare țară ar trebui să dispună de propriul său program de testare genetică pentru HF, deoarece spectrul mutațiilor este variabil între țări.

Datele actuale sugerează puternic faptul că testarea genetică pentru HF completează determinarea coleste-

rolului în cursul screening-ului, pentru identificarea fără ambiguitate a persoanelor afectate^{203,204}.

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

Hiperlipidemia combinată familială (HCF)

Premize științifice: Aceasta este cea mai frecventă dintre hiperlipidemiile severe, cu o prevalență probabilă de 1/100.205 HCF are o etiologie mai probabil poligenică /multifactorială decât HF. În familiile finlandeze a fost identificată o genă majoră care determină fenotipul HCF, identificată ca gena factorului regulator 1 din amonte (*upstream regulatory factor 1*, USF 1) – un factor implicat major în controlul homeostaziei lipidelor și glicemiei²⁰⁶.

În ciuda faptului că, la pacienții cu HCF nu a fost identificată o mutație specifică a genei USF1, un haplotip comun care cuprinde mai multe SNP-uri se asociază cu riscul de dezvoltare a HCF²⁰⁷.

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

Sindroamele de deficiență familială a lipoproteinei cu densitate mare

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

Pacienții cu nivele ale HDL-colesterolului sub procentul 5 dintr-o anumită populație pot fi considerați a avea deficiență monogenică a HDL²⁰⁸.

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

NOI METODE IMAGISTICE UTILIZATE PENTRU DETECȚIA PERSOANELOR ASIMPTOMATICE CU RISC CRESCUT DE EVENIMENTE CARDIOVASCULARE

Premize științifice

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

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

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

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

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

nu sunt un indicator nici al stabilității, nici al instabilității plăcii aterosclerotice.

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

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

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

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

Recent s-a demonstrat că extensia aterosclerozei arterelor retiniene se corelează cu extensia totală a bolii aterosclerotice. De asemenea, ateroscleroza arterelor retiniene se corelează puternic cu nivelul plasmatic al colesterolului total, LDL-colesterolului, triglicerii-

delor și apoproteinei B. Având în vedere faptul că oftalmoscopia este o tehnică neinvazivă, ușor de efectuat și care nu are efecte adverse, poate fi utilizată pentru detectarea persoanelor asimptomatice cu risc crescut de evenimente cardiovasculare^{216,217}.

SEXUL MASCULIN SAU FEMININ: PREVENȚIA BOLII CARDIOVASCULARE LA FEMEI

Premize științifice

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

- Hipertensiunea arterială sistolică devine mai frecventă la femeile mai vârstnice.
- Utilizarea contraceptivelor orale crește riscul de BCV în asociere cu fumatul.
- Nivelul colesterolului total atinge la sexul feminin un maxim în jurul vârstei de 60 ani, cu aproximativ 10 ani mai târziu decât la bărbați²¹¹.
- Diabetul se asociază cu un risc semnificativ mai mare de BCV fatale la sexul feminin.
- Obezitatea este mai frecventă la femeile de vârstă medie și avansată.

În general, femeile sunt mai dezavantajate în toate stadiile de evoluție clinică a BCV²¹². Dovezile referitoare la consilierea în ceea ce privește managementul riscului, în special în privința tratamentului medicamentos, sunt deficitare, deoarece sexul feminin este frecvent reprezentat în proporție mai redusă în studiile clinice, putând exista diferențe în răspunsul terapeutic legate de sex²¹³. Aspirina reduce riscul de AVC la femei dar nu și riscul de IMA²¹⁴. La femeile fără BCV, este posibil ca scăderea lipidelor să nu influențeze mortalitatea totală sau prin BCV. La femeile cu BCV cunoscute, tratamentul hiperlipidemie este eficient pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare, a mortalității prin BCV, IM non-fatal și procedurilor de revascularizare, dar nu influențează mortalitatea totală.

Aspecte practice

1. Politicile europene și naționale de sănătate publică trebuie să abordeze problema recunoașterii inadecvate a amploarei problemei BCV la sexul feminin și să reflecte acest fapt în publicitate și educație adresate atât publicului, cât și profesioniștilor din domeniul medical.
2. Clinicienii trebuie să evalueze în mod particular riscul persoanelor de sex feminin.
3. Principiile estimării riscului total și ale managementului sunt aceleași pentru ambele sexe, la sexul feminin fiind necesară acordarea unei atenții speciale fumatului, obezității, utilizării contraceptivelor orale și toleranței la glucoză.
4. Un risc absolut scăzut la o femeie tânără poate ascunde un risc relativ crescut, care va duce la un risc absolut crescut pe măsura înaintării în vârstă. Din acest motiv, managementul eficient al modului de viață este, în general, mai important decât tratamentul medicamentos pentru evitarea unui risc absolut crescut la vârste mai înaintate.
5. Extrapolarea rezultatelor trialurilor hipolipemice la femei de vârstă tânără sau medie, fără alți factori de risc, poate duce la un abuz substanțial de medicamente hipocolesterolizante.
6. Terapia de substituție hormonală a fost asociată cu o reducere a riscului cardiovascular, deși aceasta ar putea fi indicată pentru ameliorarea simptomelor menopauzale.

APECTAREA RENALĂ CA FACTOR DE RISC ÎN PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE

Afectarea renală și riscul cardiovascular

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

Premize științifice

Afectarea renală se asociază cu dezvoltarea BCV și deces. Creșterea riscului este deja prezentă în momentul apariției microalbuminuriei. Riscul crește progresiv pe măsura deteriorării funcției renale, iar insuficiența renală în stadii terminale (end-stage renal disease=

ESRD) se asociază cu un risc de BCV de 20-30 de ori mai mare decât în populația generală²¹⁸. Asocierea între alterarea funcției renale și creșterea riscului de BCV este observată în populația generală, la hipertensivi și la pacienții cu BCV preexistente. Apariția insuficienței renale este asociată cu factori de risc, care includ vârsta, hipertensiunea arterială, dislipidemia și sindromul metabolic, care reprezintă de asemenea și factori de risc pentru BCV^{219,220}. Din acest motiv, cele două afecțiuni pot surveni în paralel. Odată cu apariția ESRD, la risc de BCV contribuie și alți factori, cum sunt modificările homeostaziei calciului și fosfatului, precum și anemii^{221,222}. La pacienții cu insuficiență cardiacă, funcția renală se asociază în mod independent cu riscul de deces, deces de cauză cardiovasculară și spitalizare.

Aspecte practice: management

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

La pacienții cu afectare renală este necesar un efort precoce de controlare a factorilor de risc pentru BCV. Este posibil ca pacienții cu afectare renală și BC sau insuficiență cardiacă să nu fie tratați cu toate medicamentele necesare²²³. Acordarea unei atenții deosebite acestor pacienți, pentru recomandarea tuturor intervențiilor terapeutice necesare, va îmbunătăți supraviețuirea²²⁴.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS CARDIOPROTECTOR

Premize științifice

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

Terapiile antiplachetare

La pacienții cu boală aterosclerotică, medicamentele antiplachetare determină o reducere semnificativă a mortalității de orice cauză, mortalității de cauză vasculară, IM non-fatal și AVC²²⁵. Asocierea de clopidogrel și-a demonstrat efectul benefic în sindroamele coronariene acute²²⁶. În boala aterosclerotică cronică stabilă, asocierea aspirinei cu clopidogrel nu se asociază cu un beneficiu semnificativ în ceea ce privește IM, AVC sau decesul prin BCV, dar se asociază cu un risc crescut

de sângerare. La persoanele asimptomatice, aspirina a redus IM și decesul prin BCV, dar a crescut AVC hemoragice și hemoragiile gastrointestinale (GI).

Beta-blocantele

Metaanalizele au demonstrat beneficiile beta-blocanților post-IM, în termeni de mortalitate de orice cauză, reinfarctare și deces prin BCV⁸⁷. (Trialurile DAVIT indică faptul că verapamil poate fi considerat o alternativă la persoanele post-IM, cu contraindicații pentru beta-blocante). La pacienții cu ICC, s-a demonstrat că tratamentul beta-blocant reduce mortalitatea de orice cauză.

Inhibitorii ECA

La pacienții cu insuficiență cardiacă sau la cei cu disfuncție ventriculară stângă, s-a demonstrat că inhibitorii ECA reduc riscul de deces, IM recurent și progresia spre insuficiență cardiacă persistentă²²⁷. Tratatamentul cu inhibitori ECA reduce, de asemenea, riscul de deces după IMA. Studiile care au evaluat beneficiile inhibitorilor ECA la persoanele cu boală coronariană stabilă fără disfuncție ventriculară stângă au avut rezultate variabile. În trialul PROGRESS, la pacienții cu BCV preexistente, scăderea TA utilizând o asociere de inhibitor ECA cu diuretic a demonstrat o reducere semnificativă a AVC și a evenimentelor coronariene. În trialul HOPE, inhibitorii ECA au redus riscul de deces și IM la diabeticii cu vârste de peste 55 ani și un factor de risc asociat, fără disfuncție ventriculară stângă sau hipertensiune necontrolată¹⁰⁶.

Anticoagulantele

Anticoagularea sistemică este indicată, în special în asociere cu aspirina, la pacienții post-IM al căror risc de tromboembolism este crescut²²⁸.

Aspecte practice: management

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

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

Tratamentul antiplachetar: aspirina

Indicată la:

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

Tratamentul antiplachetar: clopidogrel

Indicat în:

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

Beta-blocantele

Indicate la:

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

Inhibitorii ECA

Indicați:

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

Blocantele canalelor de calciu

Indicate pentru:

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

Diureticele

Indicate pentru:

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

Anticoagulantele

Indicate în:

1. Antecedentele de evenimente tromboembolice
2. Tromb ventricular stâng
3. Fibrilația atrială persistentă sau paroxistică – vezi ghidul ESC pentru fibrilația atrială²²⁹ (TABELUL 11)
4. De avut în vedere în caz de:
 - IM anterior întins
 - anevrism ventricular stâng
 - tahiaritmii paroxistice
 - ICC post-IM

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

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

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

STRATEGII DE IMPLEMENTARE

Premize științifice

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

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

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

Există un potențial considerabil în toată Europa pentru creșterea standardului cardiologiei preventive la pacienții coronarieni și familiile acestora, prin mai multe intervenții asupra modului de viață, controlul altor factori de risc și utilizarea optimă a terapiilor medi-

camentoase profilactice, în scopul reducerii riscului de boli recurente și deces. Rezultate similare au fost identificate pentru AVC.

Deși existența analizelor sistematice și a ghidurilor reduce necesitatea ca medicii să citească studiile originale, aceștia consideră totuși dificilă menținerea la curent cu astfel de sinteze. Chiar dacă medicii sunt conștienți de dovezile existente și doresc schimbarea, modificarea tiparelor de îngrijire bine stabilite este dificilă, în special dacă mediul clinic nu este propice schimbării.

Obstacole în calea implementării ghidurilor

Este esențial ca ghidurile clinice să fie în concordanță cu prioritățile din sistemul sanitar și cu valorile etice cu care majoritatea clinicienilor sunt de acord. În caz contrar, acesta poate fi un motiv important pentru care mulți clinicieni nu respectă ghidurile²³⁰.

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

Ce ar putea ușura prevenția BCV în practică?

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

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

Relația medic-pacient

Intervențiile preventive trebuie să se bazeze pe o abordare axată pe pacient, în care medicul acordă o

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

Aspecte practice

Domenii importante de instruire

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

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

Strategii de implementare

1. La nivel european (internațional):
 - a. Publicarea ghidurilor în reviste de specialitate relevante
 - b. Prezentarea acestora la conferințe internaționale organizate de societățile participante
 - c. Implicarea în politică la nivelul întregii Uniuni Europene prin, de exemplu, Declarația de la Luxemburg și elaborarea Cartei Europene a Sănătății Inimii.
2. La nivel național:
 - a. Dacă nu există încă, implementarea solicită înființarea unui grup de experți cu funcție de lider al organizațiilor naționale, reprezentând grupuri similare Grupului European de Lucru. Acesta trebuie acceptat și susținut de autoritățile naționale de sănătate publică.
 - b. Ajustarea și aplicarea standardelor naționale, în conformitate cu Ghidurile Europene.
 - c. Implementarea ulterioară trebuie organizată

de Colegiile Naționale, în conformitate cu necesitățile locale, vezi mai jos.

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

1. Trebuie implementată o strategie de sănătate publică, cu accent pe oprirea fumatului, alimentația sănătoasă și un mai bun acces la activitatea fizică pentru toate vârstele – pentru susținerea și completarea strategiei de prevenție, inițiate de medic, individualizate pentru persoanele cu risc crescut.
2. O campanie de informare a publicului asupra Ghidului de Prevenție a BCV elaborat de al patrulea Grup reunit de Lucru și a Ghidurilor naționale corespunzătoare, cu două subiecte principale:
 - a. Informare asupra conceptului de evaluare și tratament a multiplilor factori de risc, precum și a valorilor de la care se recomandă intervenția.
 - b. Ce pot face oamenii pentru a reduce riscul.Acest mesaj trebuie să încurajeze persoanele cu risc crescut în conștientizarea acestui risc și prezentarea la medic și să asigure persoanele cu risc scăzut că își pot păstra starea de sănătate fără intervenția medicului.
3. Un program de informare și educație adresat medicilor practicieni (medici de familie, internști și alții). Acesta trebuie să se constituie într-o selecție a strategiilor eficiente menționate mai sus:
 - a. Prelegeri și activități de EMC cu participare interactivă.
 - b. Audhuri și feedback, de preferat în asociere cu vizite ale colegilor instruiți.
 - c. Diseminarea versiunilor electronice, aplicabile pentru echipamentul de mână.
 - d. Diseminarea versiunilor simple, pe o singură pagină, a algoritmilor de evaluare a riscului și a recomandărilor de tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121–161.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003;10(Suppl 1):S1–S78.
4. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R, Struijker, Boudier HAJ, Zanchetti A. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Bergh G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonasson 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 PE, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28: 88–136.
6. www.ehnheart.org.
7. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition. London: British Heart Foundation; 2005.
8. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610–1619.
9. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006;27:107–113.
10. Tunstall-Pedoe H, Kulaasma K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547–1557.
11. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994;309:23–27.
12. Pyorala K, 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, Ro'ther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–189.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22.
21. Henke P, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, Upchurch GR, Stanley JC, Eagle KA. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medication: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004;39:357–365.
22. Adams H, Bendixen PH, Kappelle LJ, Biller J, Long BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35–41.
23. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311–337.
24. WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC). www.who.int/tobacco/framework/. Geneva: WHO.
25. Commission of the European Communities. Green paper. Promoting healthy diets and physical activity: a European dimension for the prevention of overweight, obesity and chronic diseases. *Int J Epidemiol* 2005;14:COM 637.
26. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO; 2004.
27. Clark A, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659–672.
28. McAlister F, Lawson FME, Teo KK, Arsmittrogg 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 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000;29:49–56.
44. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156:745–752.
45. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:506–519.
46. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, Bacon SL, Hayano J, Coleman RE, Hinderliter A. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1626–1634.
47. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/. Washington, DC; 2004.
48. Law M, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973–980.
49. US Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. Washington, DC: *US Department of Health and Human Services*; 1990.
50. McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. Manual of Smoking Cessation. Oxford: *Blackwell Publishers*; 2006.
51. Barth J, Bengel J. Smoking cessation in patients with coronary heart disease: risk reduction and an evaluation of the efficacy of interventions. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM eds. Contributions Toward Evidence-based Psychocardiology—A Systematic Review of the Literature. Washington, DC: *American Psychological Association*; 2007. p83–105.
52. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
53. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697–738.
54. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601–2607.

55. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.
56. Larsson B, Svarsdudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984;288:1401-1411.
57. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:2117-2128.
58. World Health Organization Consultation of Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, Switzerland: Division of Non-communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, WHO; 1998.
59. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res* 1998;6: 51S-209S.
60. Vikram N, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N. Non-obese (body mass index ≥ 25 kg/m²) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. *Nutrition* 2003;19:503-509.
61. Chowdbury B, Sjostrom L, Alpsten M, Kostanty 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, Cipolat M, Craveri A. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:771-775.
64. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J Clin Ultrasound* 1990;18:563-567.
65. Pouliot M, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-468.
66. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant ESC Guidelines 2409 women from the Middle East and native Swedish women: a crosssectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007;6:10.
67. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylén 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 JJ, Snetselaar 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, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
73. Nordmann A, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293.
74. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological Interventions for Overweight or Obesity (Cochrane Review). Oxford: *Update Software*; 2005.
75. Wing R, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006;355: 1563-1571.
76. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle aged men. Evidence from a 20 year follow up of primary prevention study in Goteburg. *Ann Epidemiol* 1997;7:69-67.
77. Paffenbarger R, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampret JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993;328: 538-545.
78. Franco O, De Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2355-2360.
79. Taylor R, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116: 682-692.
80. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, Beunen G. How to assess physical activity? How to assess physical fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005;12:102-114.
81. Borjesson M, Assanelli D, Carre' F, Dugmore D, Panhuyzen-Goedkoop NM, Seiler C, Senden J, Solberg EE; ESC Study Group of Sports Cardiology. Position Paper ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006;13:137-149.
82. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-1494.
83. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, Tardiff J. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-974.
84. Levine H. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1104-1106.
85. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984;226:180-182.
86. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993;70:49-55.
87. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. b Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-1737.
88. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. b-Blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-560.
89. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43F-49F.
90. Tardiff J, Ford I, Tendera M, Bourassa M, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-2536.
91. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576.
92. Walker W, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor

- Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992;268:3085–3091.
93. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713–1724.
94. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
95. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Ode'n A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145.
96. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
97. Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358: 1682–1686.
98. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–838.
99. Staessen J, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, 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 randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
101. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298.
102. Zhang X, Attia J, D'Este C, Ma XY. The relationship between higher blood pressure and ischemic, haemorrhagic stroke among Chinese and Caucasians: meta-analysis. *Eur J Cardiovascular Prev Rehab* 2006; 13:429–437.
103. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
104. Fox K, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362: 782–788.
105. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate 2410 ESC Guidelines lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291: 1071–1080.
106. HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
107. Schrier R, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
108. Atkins R, Brighanti 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, Pitzi Helliwig J, Meyers LD. The Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
112. Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Liu PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
113. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
114. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–1553.
115. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumezide 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, Dahlof 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, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A; VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:1405–1412.
123. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new on-set diabetes in patients with chronic heart failure finverted exclamation V data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007;Jan 19 [Epub ahead of print].

124. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24:1397–1403.
125. Klingbeil J, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–46.
126. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Dý'ez J, Lo'pez B, Dahlo'f 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 angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23(Suppl 2):S381.
128. GISEN, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.
129. Mann J, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S; HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:936–942.
130. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
131. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
132. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
133. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
134. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu' C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–2427.
135. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;16:1667–1676.
136. Borhani N, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:785–791.
137. Ruilope L, Rosei EA, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005;14:196–209.
138. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973–985.
139. Clement D, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E; Office versus Ambulatory Pressure Study ESC Guidelines 2411 Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407–2415.
140. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93–98.
141. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133–1137.
142. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000;102:1536–1541.
143. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997;349:454–457.
144. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
145. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
146. Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
147. 4S Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
148. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
149. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
150. Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998;128:89–95.
151. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
152. Ray K, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefit of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
153. de Lemos J, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Billheimer 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, Hanzavacki M, Tedeschi-Reiner E. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn* 2005;127: 65–68.
156. Grundy S, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433–438.
157. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
158. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition *Lancet* 2005;366:1059–1062.
159. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637–651.
160. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological Interventions for Coronary Heart Disease (Cochrane Review). Oxford: *Update Software*; 2004
161. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:75–79.
162. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
163. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
164. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–843.
165. Scarabin P, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, Ferrière J, Juhan-Vague I; Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2003;166:103–109.
166. Yarnell J, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GDO. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004;25:1049–1056.
167. Blankenberg S, Luc G, Ducimetie're P, Arveiler D, Ferrière J, Amouyel P, Evans A, Cambien F, Tiret L; PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003;108:2453–2459.
168. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611–2618.
169. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–551.
170. Lowe G. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol* 2006;133:232–250.
171. Lowe G. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and noncardiovascular disease. *J Thromb Haemostasis* 2005;3: 1618–1627.
172. Danesh J, Wheeler JG, 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 independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963–969.
176. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2003;67:97–106.
177. 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. 2412 ESC Guidelines
180. Pankow J, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, Tracy RP. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 681–689.
181. Worns M, Victor A, Galle PR, Hohler T. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels—a study in twins. *Genes Immun* 2006;7:600–605.
182. Humphries S, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:628–636.
183. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shaper MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, Gonza'lez JR, Grataco's M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444:444–454.
184. Casas J, Cooper J, Miller GJ, Hingorani AD, Humphries SE. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70:145–169.
185. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1997;97:1837–1847.
186. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
187. Cooper J, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 2005;181:93–100.
188. Yang Q, Khoury MJ, Friedman JM, Little J, Flanders WD. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? *Int J Epidemiol* 2005;34:1129–1137.
189. Goldstein J, Brown M. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill; 1995. p1215–1245.
190. Patterson D, Slack J. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives. *Lancet* 1972;1: 393–399.
191. Scientific Steering Committee on behalf of Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893–896.
192. Williams R, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolaemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171–176.
193. Umans-Eckenhausen M, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001;357:165–168.

194. Heath K, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:244–252.
195. Fouchier S, Defesche JC, Umans-Eckenhuis 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, Rabe's JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre' A, Ville'ger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–156.
200. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program clinical genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004;4:67–74.
201. Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. *J Med Screen* 2006;13:156–159.
202. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:335–338.
203. Leren T, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, Sorensen S, Bakken KS. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med* 2004;4:75–85.
204. Hadfield S, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:428–433.
205. Goldstein J, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;52:1533–1543.
206. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusis AJ, Gentile M, Duan XJ, Soro-Paavonen A, Naukkarinen J, Saarela J, Laakso M, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004;36:371–376.
207. Naukkarinen J, Gentile M, Soro-Paavonen A, Saarela J, Koistinen HA, Pajukanta P, Taskinen MR, Peltonen L. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant. *Hum Mol Genet* 2005; 14:2595–2605.
208. Von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis* 2006;186:231–239.
209. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenk-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005.
210. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson SR, Keenan NL, McBride P, Oraril S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn SC, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenk-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672–693.
211. Manolio T, Pearson T, Wenger NH, Barrett-Connor E, Payne GH. Cholesterol and heart disease in older persons and women. *Ann Epidemiol* 1992;2:161–176.
212. Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998;98:1279–1285.
213. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005;26:1571–1572.
214. Ridker P, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304.
215. Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys* 1998;25:2417–2431.
216. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: Role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004; 45:333–337.
217. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
218. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:8–18.
219. Fox C, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291:844–850.
220. Sarafidis P, Whaley-Connell, Sowers J, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *JCMS* 2006; 1:58–65.
221. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68: 429–436.
222. Strippoli G, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3154–3165. *ESC Guidelines* 2413
223. Segura J, Gracia-Donaire JA, Praga M, Ruilope LM. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S136–S140.
224. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudson ML. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6247 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 1587–1592.
225. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk people. *BMJ* 2002;324: 71–86.
226. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
227. Bonarjee V, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. *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, Ryde'n LE, Cannon DS, Crijs HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1979–2030.
230. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005;331:551. 2414 *ESC Guidelines*

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Informații generale

Revista Română de Cardiologie publică articole originale din domeniul fiziologiei și patologiei cardiovasculare sub forma studiilor clinice, de laborator, experimentale, epidemiologice etc. Autorii vor respecta principiile eticii și adevărului științific în realizarea studiului, obținerea datelor și prezentarea rezultatelor.

Pentru publicare, articolele vor fi trimise în trei exemplare, împreună cu toate fișierele pentru text (în format MS Word 6.0) și imagini pe floppy-disk sau pe CD. Formatul manuscrisului este de tip A4 (21 × 29,7 cm), scris la două rânduri, cu caractere Times New Roman 12, **cu diacritice pentru limba română**.

Fiecare manuscris trebuie să fie însoțit de o scrisoare de intenție a autorilor, semnată în original, care să afirme că articolul nu a mai fost trimis simultan niciunei alte publicații și nu a mai fost publicat în altă revistă într-o formă substanțial similară. Responsabilitatea asupra conținutului articolului trimis spre publicare aparține în întregime autorilor.

Textele trimise pentru a fi publicate vor fi avizate, în mod independent, și fără cunoașterea autorilor articolului, de către 2 dintre referenții revistei. Articolele primite la redacție pot fi acceptate fără modificări sau pot fi returnate autorilor pentru a le reface atunci când sunt necesare unele modificări. Refuzul publicării unui articol va fi motivat și comunicat în scris autorilor. Manuscrisele nepublicate nu se returnează autorilor.

Colaboratorii din alte țări decât România pot publica în Revista Română de Cardiologie articole științifice în limba engleză sau franceză, însoțite de câte un rezumat în limbile română și engleză.

Pregătirea manuscrisului

Titlu (pagina 1): Pe pagina de titlu se va scrie titlul articolului, numele complet al autorilor, gradul academic, afilierea acestora, adresa de corespondență, precum și un titlu scurt (între 3-6 cuvinte) pentru paginile următoare ale articolului, și cuvintele cheie (max. 6) ale articolului. Numărul autorilor se va limita la 10. Totodată vor fi precizate sursele de finanțare ale lucrării (acolo unde este cazul).

Rezumatul (pagina 2): Rezumatul, în limba română și engleză, va cuprinde cel mult 200 de cuvinte. Va fi alcătuit din obiectivele studiului, metodologia folosită, principalele rezultate și concluziile studiului. Nu se vor folosi în rezumat tabele sau prescurtări.

Textul manuscrisului: Textul manuscrisului nu va depăși 12 pagini pentru studiile originale sau referatele generale și 5 pagini pentru prezentările de caz, fiind necesară numerotarea acestora. În general, pentru studiile clinice și de laborator se va urmări ca în structura lor să existe o introducere scurtă, obiectivele studiului, prezentarea materialului și a metodei, expunerea rezultatului și a concluziilor. Prescurtările vor fi definite la prima lor folosire. Pentru denumirile medicamentelor sau ale altor substanțe folosite în studiile prezentate vor fi utilizate denumirile comune internaționale, iar atunci când este necesar va fi prezentat între paranteze rotunde denumirea comercială a substanței și producătorul. Aparatele utilizate în studii vor fi prezentate cu denumirea comercială, cu indicarea producătorului. Eventualele mulțumiri pentru colaborare vor fi inserate la sfârșitul textului.

Bibliografia: Bibliografia se va dactilografia pe coli separate și se va nota cu cifre arabe în ordinea crescătoare a apariției în text, unde vor fi notate superscript. Referințele bibliografice reprezentate de articole publicate în alte reviste vor cuprinde numele autorilor (până la 5 autori vor fi precizați toți autorii, dacă sunt mai mulți de 5 autori se vor preciza doar primii trei autori urmați de locuțiunea și col.), titlul complet al articolului, revista, anul apariției, volumul, paginile. Prescurtarea numelui revistei se va face după cea folosită în Index Medicus.

Ex: Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M et al. Elevation of TNF-α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 2000; 101: 2149-53 [pentru articole din reviste] Madahi J. Myocardial perfusion imaging for the detection and evaluation of coronary artery disease. In *Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Second edition. Eds: DJ Skorton, HR Schelbert, GL Wolf et al. WB Saunders, London, 1996, 193-203 [capitole în cărți]

Figurile: Calitatea figurilor trebuie să fie excelentă pentru a permite reproducerea corectă. Ele nu vor fi inserate în interiorul textului manuscrisului ci vor fi prezentate pe coli separate, și vor fi trimise în format alb-negru, iar în format electronic vor fi trimise separat ca fișiere imagine (JPG, TIFF etc). Fiecare figură va fi însoțită de o legendă, în care vor fi explicate, în mod concis, principalele date referitoare la respectiva figură. Pentru identificare, figurile vor fi numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției lor în text. În text va fi precizat între paranteze rotunde numărul figurii la care se face referire (Ex: Figura 3). Dacă este cazul, în paranteză va fi precizată sursa bibliografică a figurii, și, în acest caz, utilizarea figurii trebuie făcută cu avizul autorilor articolului princeps. Prezentarea sursei bibliografice va fi urmată de cifra corespunzătoare din bibliografie.

Tabelele: Tabelele vor fi numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției în text și vor fi însoțite de titlul concis al tabelului și eventualele explicații. Vor fi precizate prescurtările utilizate în tabel. Dacă este cazul, în paranteză va fi precizată sursa bibliografică a tabelului.

Manuscrisele și suportul lor electronic (CD sau floppy-disk) vor fi trimise prin poștă la următoarea adresă:

Societatea Română de Cardiologie; În atenția d-lui redactor-șef al Revistei Române de Cardiologie Prof. Dr. Eduard Apetrei
Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C. C. Iliescu”, Șos. Fundeni nr. 258; 022328 București, România; Tel./Fax: +40-21-318.07.00
E-mail: cardiorev@cardiportal.ro