

Prim. dr. Jasmina Maričić

Dom zdravlja Čačak

Sekundarna prevencija koronarne bolesti i cerebrovaskularnih oboljenja

Ključne reči

sekundarna prevencija
aterosklerotska oboljenja
faktori rizika

Sažetak

Sekundarna prevencija aterosklerotskih oboljenja je skup mera usmerenih na identifikaciju i modifikaciju faktora rizika kod pacijenata sa ispoljenom aterosklerozom. Glavni **cilj rada** je analiza kvaliteta sekundarne prevencije na početku studije i posle šestomesečne primene interventnih mera. U istraživanje je uključeno 1.198 pacijenata mlađih od 80 godina sa utvrđenom dijagnozom koronarne bolesti i/ili cerebrovaskularnog oboljenja. Kao instrument istraživanja korišćen je anketni upitnik pomoću koga su registrovani i praćeni faktori rizika i kvalitet interventnih mera na inicijalnom pregledu i posle 2, 4 i 6 meseci. Analizom podataka dobijenih na inicijalnom kontaktu, uočeno je da su sve interventne mere pre početka istraživanja bile na suboptimalnom nivou. Na inicijalnom pregledu pušača je bilo 21,2%, nezadovoljavajuća fizička aktivnost bila je prisutna kod 46,3% ispitanika, dok su prekomerna telesna masa i gojaznost registrovani u 82,7% slučajeva. Sistolni i dijasistolni pritisak veći od ciljnog nivoa imalo je 86,2%, odnosno 76,7% pacijenata. Optimalne vrednosti glavnog prediktora koronarnog rizika - LDL holesterola, imalo je samo 8,4% ispitanika, a normalnu glikoregulaciju 26,8%. Kardioprotektivni lek koji je najređe primenjivan bio je aspirin (68,2%). Analizom podataka na kraju istraživanja utvrđeno je značajno poboljšanje svih aspekata sekundarne prevencije. Broj pušača je smanjen za 2,5%, broj fizički neaktivnih za 32,6%, dok je procenat gojaznih ređukovan za 14,6%. Optimalan LDL holesterol postignut je kod 18,6% pacijenata, a normalna glikoregulacija uočena je u 70% slučajeva. Terapija antilipemicima u toku studije nije dostigla optimalni nivo, jer je manje od 50% pacijenata uzimalo ove lekove. Rezultati su pokazali da na nivou primarne zdravstvene zaštite postoji veliki potencijal za poboljšanje kvaliteta sekundarne prevencije.

Uvod

Istraživanja sprovedena u protekloj deceniji pokazala su značajno smanjenje stope kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u mnogim industrijalizovanim zemljama Amerike i Evrope, što je rezultat regulacije faktora rizika (FR) i savremene medicinske nege. Uprkos napretku u oblasti prevencije i lečenja, aterosklerotska oboljenja sa svojim mnogobrojnim komplikacijama i dalje predstavljaju vodeći uzrok smrti u svetu, naročito u zemljama u razvoju i tranziciji, gde je stopa mortaliteta u porastu¹. Oko 25% prvih infarkta miokarda (IM) završava se fatalno, a ishod preživelih je ozbiljan, sa desetogodišnjom stopom mortaliteta od 37% kod pacijenata sa anginom pektoris i 55% kod pacijenata sa preležanim IM. Pored

toga, trećina IM se ne prepozna u akutnoj fazi, a prognoza asimptomatskog oblika ovog akutnog vaskularnog događaja je isto tako ozbiljna kao i kod simptomatskog².

Statistički podaci Svetske zdravstvene organizacije pokazuju da su vaskularne bolesti odgovorne za 5-12 miliona smrtni svake godine u razvijenim zemljama i 10-40 miliona smrti u zemljama u razvoju³.

Najvažniji razlog visokog trenda obolevanja i sporog opadanja mortaliteta usled komplikacija ateroskleroze predstavlja starenje populacije, posebno u razvijenim zemljama sveta. Ateroskleroza je bolest starijeg životnog doba. Pored toga, zabeležen je i alarmantan porast prevalencije dijabetesa tip 2, predijabetičkih stanja (intolerancija glukoze i metabolički

sindrom) i gojaznosti usled neadekvatne ishrane i sedentarnog načina života. Iako se učestalost štetne navike pušenja smanjila u periodu od 1950 do 1980. god., procenat pušača u velikom broju zemalja pokazuje kontinuirani porast u prethodnih 10 godina, posebno među osobama ženskog pola i kod mlađe populacije⁴.

Pacijenti sa klinički ispoljenom aterosklerozom imaju najveći desetogodišnji rizik od akutnog koronarnog događaja (>20%). U ovoj grupi pacijenata nastaje 50% svih slučajeva akutnog IM i 70% svih smrti koronarnog porekla. Njihov rizik je 5-7 puta veći nego u opštoj populaciji⁵.

Prethodnih godina rezultati velikih randomiziranih studija i zbirnih analiza studija obogatili su saznanja o efikasnosti aktivne prevencije i dijagnostike faktora rizika za KVB i njihovom agresivnom lečenju i eradikaciji na nivou primarne i sekundarne prevencije. Kod pacijenata sa ispoljenim aterosklerotskim oboljenjima ove interventne mere daju najveći učinak.

Sekundarna prevencija aterosklerotskih oboljenja predstavlja skup mera i aktivnosti usmerenih na identifikaciju i modifikaciju faktora rizika primenom adekvatnog načina života i farmakoterapije kod pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjima. Cilj ovih mera je prevencija smrti, glavnih koronarnih događaja, hronične srčane insuficijencije, moždanog udara i potrebe za koronarnom revaskularizacijom kod pacijenata posle preležanog IM⁶.

Dokazanu efikasnost u smanjenju morbiditeta i mortaliteta imaju:

- Prekid pušenja uz pomoć bihevioralnih metoda i farmakoloških intervencija. Pušenje povećava koronarni rizik za 2-3 puta. Tri godine posle eliminacije ove štetne navike rizik se smanjuje za 60%. Intervencija je visoko isplativa i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji⁷.
- Lečenje dislipidemija promenom načina života, adekvatnom ishranom i antilipemicima. Porast ukupnog holesterola (hol) u serumu za 10% povećava rizik za koronarnu bolest za 20-30%. Smanjenje ukupnog hol za 10% smanjuje smrtnost od koronarne bolesti za 10%, a incidenciju akutnog koronarnog događaja za 18%. Posle više od pet godina redovne terapije, incidencija koronarnih događaja se smanjuje za 25%⁷. Cilj terapije prema NCEP ATP III⁸ je smanjenje LDL-hol < 2,6 mmol/L, ukupnog hola < 5,2 mmol/L i triglicerida (TG) < 1,7 mmol/L, a povećanje HDL-hol > 1,0 mmol/L kod muškaraca i > 1,25 mmol/L kod žena.
- Kontrola krvnog pritiska i lečenje AH modifikacijom načina života, smanjenjem telesne mase, ograničenim unosom alkohola, redovnom fizičkom aktivnošću i antihipertenzivnim lekovima. Porast krvnog pritiska za 7 mmHg iznad ciljne vrednosti povećava rizik od KVB za 27%, a redukcija krvnog pritiska za 5-6 mmHg smanjuje rizik od moždanog udara za 42% i rizik za KVB za 16%⁷. Cilj sekundarne prevencije je krvni pritisak < 140/90, ako postoji bubrežna ili srčana insuficijencija < 130/85, a kod dijabetičara < 130/80⁶.
- Lečenje DM i održavanje normoglikemije adekvatnom ishranom, fizičkom aktivnošću, regulacijom telesne mase, oralnim hipoglikemicima i/ili insulinom. Dijabetes tip 2 povećava vaskularni rizik za 2-4 puta kod muškaraca i 3-7 puta kod žena⁷. Cilj lečenja dijabetesa je $HgA_{1c} < 7\%$ ⁶.

- Regulacija telesne mase kod osoba sa prekomernom telesnom masom i gojaznih djetom, redovnom fizičkom aktivnošću i lekovima. Uticaj gojaznosti na koronarni rizik objašnjava se većom prevalencijom multiplih faktora rizika (AH, dislipidemija, intolerancija glukoze, dijabetes tip 2) kod gojaznih osoba. Pored eliminacije drugih faktora rizika, održavanje idealne telesne mase može da smanji rizik za IM i do 50%. Cilj je $BMI=18,5-24,9$ ⁶.
- Redovna fizička aktivnost. Optimalni cilj sekundarne prevencije je svakodnevna fizička aktivnost, a preporučeni minimum je 3-4 puta nedeljno⁶.
- Antiagregaciona terapija. Aspirin smanjuje incidenciju vaskularnih događaja za 25% kod pacijenata sa bilo kojim kliničkim oblikom ateroskleroze; redukuje mortalitet za 12%, incidenciju reinfarkta za 31% i stopu nefatalnih cerebrovaskularnih događaja za 42%. Preporučena doza aspirina u sekundarnoj prevenciji je 75-325 mg/dan⁹.
- Terapija sa beta blokatorima koji se, u odsustvu kontraindikacija, uvode na neodređeno vreme kod svih pacijenata posle IM, smanjuje vaskularni rizik za 20-35%¹⁰.
- Terapija sa ACE-inhibitorima kod svih pacijenata posle IM, posebno ako postoji sistolna disfunkcija leve komore sa ejakcionom frakcijom < 40%. ACE inhibitori redukuju rizik od rekurentnog IM za 23%, a nestabilne angine pektoris za 20%¹¹.

Prethodnih godina su u Americi i Evropi objavljene nove nacionalne i internacionalne smernice za sekundarnu prevenciju aterosklerotskih oboljenja i američki NCEP ATP III. Preporuke su zasnovane na zaključcima grupa eksperata iz ove oblasti. Formirane su na osnovu velikih multicentričnih randomiziranih istraživanja, odmeravanjem korisnog efekta bilo koje preventivne mere u odnosu na rizik i cenu intervencije. Primena ovih smernica u svakodnevnoj praksi predstavlja težak zadatak. Jedno istraživanje sprovedeno u Engleskoj¹² i multinacionalna EUROASPIRE studija¹³ pokazali su da je obim registrovanja, modifikacije faktora rizika, kao i primena kardio-protektivnih lekova na suboptimalnom nivou. Prvo EUROASPIRE istraživanje sprovedeno u devet evropskih zemalja među koronarnim bolesnicima, utvrdilo je da je šest meseci posle hospitalizacije 19% osoba nastavilo sa pušenjem, 25% je imalo prekomernu telesnu masu, 53% neregulisanu hipertenziju, a 86% ukupni holesterol > 5,5 mmol/L¹⁴. Loša implementacija smernica zapažena je i u Americi, gde je istraživanjem utvrđeno da 30% pacijenata sa dijagnostikovanom KB ima dva ili više faktora rizika, a samo 18% obolelih je ostvarilo ciljne vrednosti LDL-hol < 2,6 mmol/L¹⁵.

Cilj rada

- 1 Procena zastupljenosti kardiovaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa verifikovanom dijagnozom koronarne bolesti i/ili cerebrovaskularnog oboljenja, na početku istraživanja i posle šestomesečne primene nefarmakoloških i farmakoloških mera sekundarne prevencije.
- 2 Utvrđivanje sociodemografskih i socioekonomskih karakteristika ispitivane populacije
- 3 Analiza kvaliteta interventnih mera sekundarne prevencije na početku i na kraju istraživanja

- 4 Definisanje prioriternih preventivnih mera i strategija za poboljšanje kvaliteta sekundarne prevencije.
- 5 Prepoznavanje uloge lekara primarne zdravstvene zaštite u otkrivanju i modifikaciji kardiovaskularnih faktora rizika i unapređenju kvaliteta lečenja pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjima.

Istraživanje predstavlja multicentričnu prospektivnu interventnu studiju kvaliteta sekundarne prevencije koronarne bolesti i cerebrovaskularnih oboljenja.

Metod

Istraživanje je sprovedeno u domovima zdravlja u Srbiji u prvoj polovini 2005. god. Pri uključivanju u studiju obavljen je pregled prema zahtevima koji su navedeni u upitniku - lista praćenja. Merenje krvnog pritiska i sva antropometrijska i laboratorijska merenja izvršeni su u ambulantnim uslovima, istim instrumentom i istom tehnikom. U toku inicijalnog pregleda utvrđeno je prisustvo ili odsustvo kardiovaskularnih faktora rizika i procenjeno stanje farmakoloških mera sekundarne prevencije. Neposredno posle početne obrade ispitanika, započeto je sprovođenje interventnih mera sekundarne prevencije kroz zdravstveno-vaspitni rad (individualni ili grupni), aktivno lečenje postojećih faktora rizika i uvođenje specifične farmakoterapije (aspirin, beta blokatori, ACE inhibitori, statini/fibrati, metformin). Svi pacijenti su na početku istraživanja dobili usmene savete o promeni stila života i pisana uputstva o ishrani, neželjenim dejstvima kardioprotektivnih lekova i merama koje moraju preduzeti pre merenja krvnog pritiska i uzimanja uzoraka za laboratorijske analize. Kontrolni pregledi sa procenom efekata primenjenih intervencija izvršeni su posle dva, četiri i šest meseci (tačke preseka) pod istim uslovima. Ostvareni efekat mera sekundarne prevencije procenjen je na osnovu modifikovanih AHA/ACC smernica za sekundarnu prevenciju koronarne bolesti i drugih aterosklerotskih oboljenja (Apendiks 1).

U istraživanje su uključeni pacijenti oba pola, starosti do 80 god. sa verifikovanom dijagnozom koronarne bolesti (stabilna ili nestabilna angina pectoris i IM) i/ili cerebrovaskularnog oboljenja. Sistematski uzorak je formiran metodom slučajnog izbora, na osnovu analize medicinske dokumentacije. Iz istraživanja su isključeni svi nepotpuni i netačno popunjeni anketni upitnici.

Kao instrument istraživanja korišćen je originalni anketni upitnik prilagođen za kompjutersku obradu. Upitnik se sastoji od 19 obeležja, na osnovu kojih su dobijene sledeće informacije:

- Lični podaci o ispitaniku, polu, godinama života, bračnom statusu, školskoj spremi, zanimanju i genetskom opterećenju.
- Podaci o kardiovaskularnim faktorima rizika na početku istraživanja i u toku sprovođenja interventnih mera posle dva, četiri i šest meseci. Vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i srčane frekvencije, kao i laboratorijskih parametara (glikemija, ukupni holesterol, LDL-hol, HDL-hol, TG), na inicijalnom pregledu i na kontrolama.
- Podaci o farmakološkoj terapiji sa aspirinom, beta-blokatorima, ACE-inhibitorima i metforminom na početku istraživanja.
- Dijagnostički rezime ispitanika

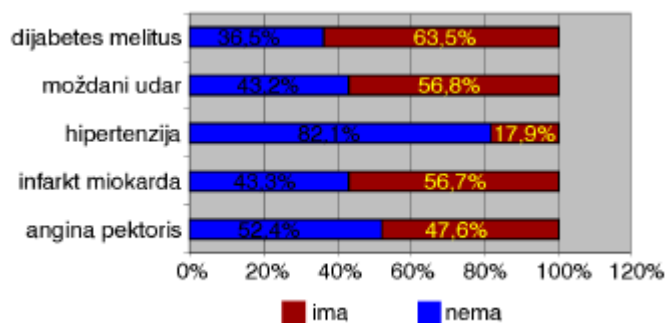
Podaci su statistički obrađeni pomoću SPSS v. 7,5 programa korišćenjem χ^2 -testa i t-testa.

Rezultati

U istraživanju koje je sprovedeno u prvoj polovini 2005. god. učestvovalo je 185 lekara i specijalista opšte medicine iz 38 domova zdravlja u Srbiji. U studiju je uključeno 1.189 pacijenata oba pola sa verifikovanom dijagnozom koronarne bolesti i/ili cerebrovaskularnog oboljenja. Žena je bilo 51,4%, a muškaraca 48,6%.

Prosečna starost ispitanika iznosila je 59,45 god. ($SD \pm 9,77$). Najveći broj pacijenata imao je 50-59 god. (35,9%) i 60-69 god. (32,9%); mladih od 50 godina bilo je 14,4%, a najstarijih (≥ 70 god.) 16,7% ispitivane populacije.

Najveći broj ispitanika pripadao je kategoriji sa srednjom školom (48,8%), dok je svaki četvrti pacijent imao samo osnovno obrazovanje. Višu i visoku školu imalo je 11,5%, odnosno 12,1% pacijenata; 80,1% ispitanika oba pola nalazilo se u kontingentu oženjen-udata, dok su 12,1% bili udovci i udovice. Bračni status razveden-razvedena je registrovan u 4,9% slučajeva, a neoženjen-neudata kod 1,9% pacijenata.



Grafikon 1. Genetsko opterećenje

Porodično ispoljavanje oboljenja bilo je najuočljivije za hipertenziju, jer je 82,1% pacijenata navelo prisustvo ove bolesti među najbližim srođnicima. Svaki drugi pacijent imao je genetsko opterećenje za anginu pectoris, dok je u 43,2% slučajeva registrovan moždani udar među članovima porodice (grafikon 1).

Na inicijalnom pregledu je samo 4,7% pušača navelo podatak da od svog lekara nije dobilo dovoljno saveta o prekidu pušenja. Na prvom kontaktu 78,8% pacijenata pripadalo je kategorijama *nepušač* i *bivši pušač*. Posle primene interventnih mera ovaj broj se povećao za 2,5% ($\chi^2=0,47$; $p<0,05$). Broj pušača koji su konsumirali do 10 cigareta na prvom kontaktu, povećao se na kraju istraživanja 3,5 puta ($\chi^2=44,83$; $p<0,01$). U kategoriji pušača preko 20 cigareta, na kraju šestomesečnog perioda intervencije i praćenja došlo je do smanjenja broja ispitanika sa 10,4% koliko je bilo na 1. kontaktu na 1,2% ($\chi^2=87,68$; $p<0,01$) tabela (1).

Na inicijalnom pregledu 96,3% svih ispitanika je navelo da su od svog lekara dobili dovoljno saveta o fizičkoj aktivnosti.

Tabela 1. Uporedni pregled statusa pušenja na 1. i na 4. kontaktu

		Status pušenja na 4. kont.				Ukupno
		Nepušači i bivši pušači	do 10 cigareta	11-20 cigareta	više od 20 cigareta	
Status pušenja na 1. kont.	Nepušači i bivši pušači	78,8%	0	0	0	78,8%
	do 10 cigareta	0,3%	2,5%	0	0	2,8%
	11-20 cigareta	0,8%	4,4%	2,7%	0,1%	8,0%
	više od 20 cigareta	1,4%	2,8%	5,1%	1,1%	10,4%
Ukupno		81,3%	9,7%	7,8%	1,2%	

Tabela 2. Uporedni pregled fizičke aktivnosti na 1. i 4. kontaktu

		Fizička aktivnost na 4. kont.			Ukupno
		odlična	zadovoljavajuća	nezadovoljavajuća	
Fizička aktivnost na 1. kont.	odlična	6,9%	0,4%	0,1%	7,4%
	zadovoljavajuća	10,0%	35,1%	1,2%	46,3%
	nezadovoljavajuća	3,8%	30,1%	12,4%	46,3%
Ukupno		20,7%	65,6%	13,7%	

Odlična fizička aktivnost na 1. kontaktu registrovana je kod 7,4% pacijenata. Na 4. kontaktu ovaj broj se povećao na 20,7% ($\chi^2=75,47$; $p<0,01$). Broj pacijenata sa nezadovoljavajućom fizičkom aktivnošću na početku studije (43,3%) smanjio se posle šest meseci na 13,7% ($\chi^2=210,85$, $p<0,01$) (tabela 2).

Tabela 3. Uporedni pregled BMI na 1. i 4. kontaktu

		BMI (4. kont.)			Ukupno
		< 25,0	25,0-29,9	= 30,0	
BMI (1. kont.)	< 25,0	16,7%	0,5%	0,1%	17,3%
	25,0-29,9	9,3%	42,3%	0,7%	52,3%
	= 30,0	0,1%	15,3%	15,0%	30,4%
Ukupno		26,1%	58,1%	15,8%	100,0%

Na 4. kontaktu broj ispitanika u grupi sa BMI < 25,0 povećao se 1,5 puta u odnosu na početno stanje, dok se u kategoriji gojaznih osoba posle šest meseci intervencije broj pacijenata smanjio za 14,6%. Prosečna vrednost BMI na 1. kontaktu iznosila je 28,28 kg/m², a na 4. kontaktu 26,84 kg/m². Prosečna razlika BMI na 1. i 4. kontaktu iznosila je 1,44 kg/m² ($t = 28,15$; $p<0,01$) (tabela 3).

Ciljne vrednosti sistolnog (< 140 mmHg) i dijastolnog (< 90 mmHg) pritiska na 1. kontaktu imalo je samo 13,8%, odnosno 23,3% ispitanika. Posle šest meseci, optimalan nivo sistolnog i dijastolnog pritiska ostvaren je kod 43%, odnosno 66,8% pacijenata (tabela 4).

Tabela 4. Uporedni prikaz sistolnog i dijastolnog pritiska na 1. i 4. kontaktu

			Sistolni i dijastolni pritisak (4. kont.)								Ukupno	
			Normalan ⁽¹⁾		Prehipertenzija ⁽²⁾		Stadijum I ⁽³⁾		Stadijum II ⁽⁴⁾			
			S* (%)	D** (%)	S (%)	D (%)	S (%)	D (%)	S (%)	D (%)	S (%)	D (%)
Sistolni i dijastolni pritisak (1. kont.)	Normalan	S (%)	0,7		1,6		0,2		0,2		2,7	
		D (%)		2,0		2,1		0,4		0,1		4,6
	Prehipertenzija	S (%)	1,0		7,6		2,4		0,1		11,1	
		D (%)		3,4		13,7		1,5		0,1		18,7
	Stadijum I	S (%)	1,5		16,5		12,6		1,2		31,8	
		D (%)		3,9		20,2		7,1		0,5		31,8
	Stadijum II	S (%)	0,8		13,3		33,2		7,1		54,4	
		D (%)		2,9		18,6		18,8		4,6		44,9
ukupno		S (%)	4,0		39,0		48,4		8,6			
		D (%)		12,2		54,6		27,8		5,3		

⁽¹⁾normalan ($TA_s < 120$ i $TA_d < 80$); ⁽²⁾prehipertenzija ($TA_s = 120-139$ ili $TA_d = 80-89$); ⁽³⁾stepen I ($TA_s = 140-159$ ili $TA_d = 90-99$); ⁽⁴⁾stepen II ($TA_s = 160$ ili $TA_d = 100$); *sistolni pritisak, **dijastolni pritisak

Prosečna izmerena vrednost sistolnog pritiska na inicijalnom pregledu (157,34 mmHg) je smanjena na 4. kontaktu za 19,63 mmHg ($t = 34,72$; $p < 0,01$). Na kraju studije prosek dijasistolnog pritiska koji je registrovan na 1. kontaktu (94,55 mmHg), smanjen je za 10,54 mmHg ($t = 34,63$; $p < 0,01$).

Tabela 5. Uporedni pregled ukupnog holesterola na 1. i 4. kontaktu

		Ukupni hol* (1. kont.)			Ukupno
		poželjan ⁽¹⁾	granično visok ⁽²⁾	visok ⁽³⁾	
Ukupni hol (4. kont.)	poželjan	7,5%	2,0%	0,6%	10,1%
	granično visok	6,7%	6,7%	2,2%	15,6%
	visok	10,0%	30,7%	33,6%	74,3%
Ukupno		24,2%	39,4%	36,4%	

*U-hol: ukupni holesterol; ⁽¹⁾poželjan ($< 5,20$ mmol/L); ⁽²⁾granično visok (5,20-6,19 mmol/L); ⁽³⁾visok ($\geq 6,20$ mmol/L)

Poželjan nivo ukupnog HOL na početku studije registrovan je kod 10,1% ispitanika. Posle šestomesečne intervencije poželjne vrednosti su ostvarene kod 24,2% pacijenta. Visok nivo ukupnog HOL na prvom pregledu imalo je skoro dve trećine ispitanika, dok se na 4. kontaktu broj pacijenata u ovoj kategoriji vrednosti ukupnog HOL dva puta smanjio.

Prosečna vrednost ukupnog HOL na 1. kontaktu bila je 7,02 mmol/L, a na 4. kontaktu 5,87 mmol/L, što daje prosečno smanjenje izmerenih vrednosti od 1,15 mmol/L ($t = 30,87$; $p < 0,01$) (tabela 5).

Optimalne vrednosti LDL-hol pre početka intervencije imalo je 8,4%, a na kraju studije 18,6% pacijenata. Visok i veoma visok nivo LDL-hol registrovan je kod 53,2% ispitanika na 1. kontaktu, dok se posle 4. kontakta ovaj broj smanjio 2,8 puta.

Prosečan nivo LDL-hol na prvom kontaktu bio je 4,26 mmol/L, a na 4. kontaktu 3,47 mmol/L. Prosečno smanjenje nivoa ove lipidne frakcije na 4. u odnosu na 1. kontakt iznosilo je 0,79 mmol/L ($t = 23,41$; $p < 0,01$) (tabela 6).

Tabela 6. Uporedni pregled LDL holesterola na 1. i 4. kontaktu

		LDL-hol (4. kont.)					Ukupno
		Optimalan ⁽¹⁾	Blizu optimalnog ⁽²⁾	Granično visok ⁽³⁾	Visok ⁽⁴⁾	Veoma visok ⁽⁵⁾	
LDL-hol (1. kont.)	Optimalan	7,2%	0,7%	0,3%	0,1%	0,1%	8,4%
	Blizu optimalnog	5,0%	8,1%	1,5%	0,3%	0,2%	15,1%
	Granično visok	3,6%	7,9%	9,6%	1,3%	0,9%	23,3%
	Visok	1,0%	4,8%	11,2%	4,9%	0,9%	22,8%
	Veoma visok	1,8%	5,7%	11,7%	5,6%	5,6%	30,4%
Ukupno		18,6%	27,2%	34,3%	12,2%	7,7%	

⁽¹⁾optimalan ($< 2,6$ mmol/L) ; ⁽²⁾blizu optimalnog (2,6-3,39 mmol/L); ⁽³⁾granično visok (3,40-4,19 mmol/L); ⁽⁴⁾visok (4,20-4,89 mmol/L); ⁽⁵⁾veoma visok ($\geq 4,90$ mmol/L)

Tabela 7. Uporedni pregled HDL-hol na 1. i 4. kontaktu

		HDL-hol (4. kontakt)		Ukupno
		nizak ⁽¹⁾	optimalan ⁽²⁾	
HDL-hol (1. kont.)	nizak	13,5%	13,1%	26,6%
	optimalan	5,3%	68,1%	73,4%
Ukupno		18,8%	81,2%	

⁽¹⁾nizak (za muškarce $< 1,0$ mmol/L ; za žene $< 1,25$ mmol/L);

⁽²⁾optimalan (za muškarce $\geq 1,0$ mmol/L; za žene $\geq 1,25$ mmol/L)

Nizak nivo HDL-hol na inicijalnom pregledu uočen je kod 26,6% ispitanika. Optimalne vrednosti posle šest meseci imalo je 7,8% pacijenata više nego na početku studije. Ipak, prosečna vrednost HDL-hol, koja je na 1. kontaktu iznosila 1,55 mmol/L, smanjila se na 4. kontaktu na 1,54 mmol/L (tabela 7).

		TG (4. kontakt)				Ukupno
		normalni ⁽¹⁾	granično visoki ⁽²⁾	visoki ⁽³⁾	veoma visoki ⁽⁴⁾	
TG (1.kont.)	normalni	20,7%	5,2%	0,9%	0	26,8%
	granično visoki	8,9%	13,9%	1,9%	0	24,7%
	visoki	8,3%	23,9%	12,5%	0,3%	45,0%
	veoma visoki	0,4%	0,6%	2,1%	0,4%	3,5%
Ukupno		38,3%	43,6%	17,4%	0,7%	

Tabela 8. Uporedni pregled triglicerida na 1. i 4. kontaktu

⁽¹⁾normalni ($< 1,70$ mmol/L); ⁽²⁾granično visoki (1,70-2,29 mmol/L); ⁽³⁾visoki (2,30-5,59 mmol/L); ⁽⁴⁾veoma visoki ($\geq 5,60$ mmol/L)

Na 1. kontaktu normalan nivo TG je imalo 26,8% pacijenata. Posle šest meseci ovaj broj se povećao za 11,5%. Na 4. kontaktu, broj ispitanika u kategoriji visokih i veoma visokih vrednosti TG smanjio se 2,7 puta u odnosu na inicijalno stanje.

Prosečna vrednost TG na početku studije iznosila je 2,57 mmol/L, a na 4. kontaktu 1,87 mmol/L, tako da je prosečno smanjenje bilo 0,70 mmol/L ($t=18,37$; $p<0,01$) (tabela 8).

Tabela 9. Uporedni pregled glikemije na 1. i 4. kontaktu

		Glikemija (4. kontakt)			Ukupno
		<6,1 mmol/L	6,1-6,9 mmol/L	≥7,0 mmol/L	
glikemija (1. kont.)	<6,1 mmol/L	46,0%	2,3%	0,4%	48,7%
	6,1-6,9 mmol/L	14,2%	3,1%	0,9%	18,2%
	≥7,0 mmol/L	9,1%	7,9%	16,1%	33,1%
Ukupno		69,3%	13,3%	17,4%	

Normalna glikoregulacija na početku intervencije registrovana je u 48,7% slučajeva. Na kraju studije ciljani nivo glukoze u krvi ostvarilo je skoro 70% ispitanika. Vrednosti glikemije ≥ 7,0 mmol/L na 4. kontaktu bile su prisutne kod 1,9 puta manje pacijenata nego na inicijalnom pregledu.

Prosek glikemije na 1. kontaktu bio je 6,87 mmol/L, što je za 0,95 mmol/L više od prosečnih vrednosti na 4. kontaktu ($t = 14,75$; $p<0,01$) (tabela 9).

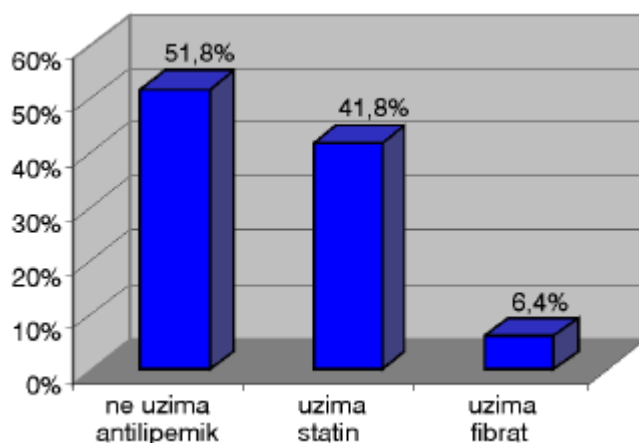
Tabela 10. Terapija aspirinom, beta blokatorima, ACE inhibitorima i metforminom na inicijalnom pregledu

	Aspirin	Beta blokatori	ACE inhibitori	Metformin
nikada nije uzimao	18,2%	22,3%	17,6%	77,2%
ne uzima zbog kontraindikacija	6,4%	4,2%	0,4%	0
ne uzima zbog neželjenih dejstava	7,2%	2,8%	3,6%	0
uzima redovno	68,2%	70,7%	78,4%	22,8%

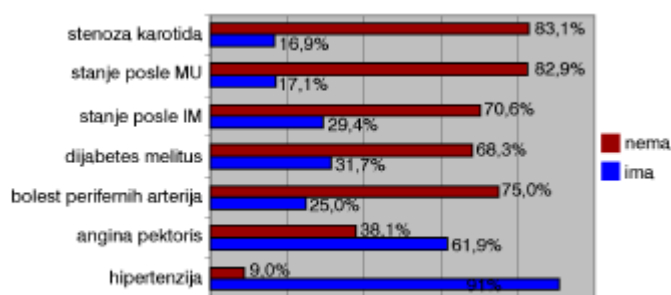
Na inicijalnom pregledu redovna terapija sa ACE inhibitorima je registrovana kod više od 2/3 ispitanika. Beta blokatore je uzimalo 70,7%, a aspirin 68,2% pacijenata. Izostanak terapije zbog kontraindikacija i ispoljenih neželjenih efekata najuočljivije je za aspirin - 6,4, odnosno 7,2% ispitanika (tabela 10).

Od ukupnog uzorka validni podaci o terapiji sa antilipemicima su dobijeni kod 390 pacijenata (32,6%). Više od 50% pacijenata nije dobijalo antilipemik u okviru interventnih mera sekundarne prevencije. Statine je uzimalo 41,8% ispitanika, dok su fibrati korišćeni 6,5 puta ređe (grafikon 2).

Najveći broj ispitanika imalo je dijagnozu hipertenzije (91,0%) i angine pectoris (61,9%), dok je stenoza karotida registrovana kod najmanjeg broja pacijenata (16,9%) (grafikon 3).



Grafikon 2. Terapija sa antilipemicima



Grafikon 3. Dijagnostički rezime

Diskusija

Napredak medicine u prevenciji i lečenju aterosklerotских oboljenja doveo je do globalnog pada kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Ipak, ova oboljenja i njihove sekvele ostaju vodeći uzrok smrti u celom svetu, što jasno ukazuje na potrebu daljeg poboljšanja strategija za redukciju vaskularnog rizika. U kliničkim istraživanjima, sprovedenim u prethodnoj deceniji, dokazana je ubedljiva korist od modifikacije načina života i faktora rizika kao vodećih mera sekundarne prevencije kod pacijenata sa dijagnostikovanim aterosklerotским oboljenjima.

Brojni nacionalni i internacionalni vodiči iz ove oblasti podržavaju integrisani pristup modifikaciji faktora rizika i poboljšanju kvaliteta sekundarne prevencije. Uprkos obilju dokaza dobijenih u velikim randomiziranim studijama, nekoliko istraživanja sprovedenih u Evropi je utvrdilo je da je u domenu sekundarne prevencije ostvaren neznatan progres^{12,16}.

U multicentričnu prospektivnu interventnu studiju, koja je sprovedena u 38 domova zdravlja u Srbiji u prvoj polovini 2005. god, bilo je uključeno 1.198 pacijenata, oba pola, sa utvrđenom dijagnozom koronarne bolesti i/ili cerebrovaskularnog oboljenja - 51,4% žena i 48,6% muškaraca. Ovako visok procenat žena u istraživanju može se delimično objasniti činjenicom da su žene češći korisnici zdravstvene zaštite. Ipak, ne mogu se zanemariti podaci iz nedavnih istraživanja

koji se odnose na trend porasta morbiditeta i mortaliteta od aterosklerotskih oboljenja kod žena. Najveći broj smrti vaskularnog porekla dešava se kod žena (53,5%) i mortalitet od koronarne bolesti je dva puta veći kod žena. Sa starenjem populacije mortalitet i morbiditet od aterosklerotskih bolesti se povećava, što je posebno uočljivo kod žena koje imaju duži očekivani životni vek¹⁷.

Prosečna starost ispitanika iznosila je 59,45 god. (SD±9,77). Pomeranje starosne granice obolevanja od aterosklerotskih bolesti ka mlađem životnom dobu uočeno je i u ovom istraživanju, što je još jednom opovrglo stari mit da su koronarna bolest i druge manifestacije ateroskleroze stigma starosti. Svaki drugi ispitanik je bio mlađi od 60 god., a svaki sedmi imao je manje od 50 god. Činjenica da se više od jedne polovine ispitanika nalazilo u najproduktivnijem životnom dobu zabrinjava, jer pored invaliditeta i narušavanja kvaliteta života označava dodatno opterećenje zdravstvenog sistema potrebama koje ne bi trebalo da se javljaju u ovom dobu.

Obrazovni nivo često reflektuje i nivo svesti pacijenata o potrebi i značaju promene načina života - ključne komponente sekundarne prevencije. Obrazovani ljudi lakše prihvataju edukativne sadržaje i brže usvajaju principe zdravog životnog stila. Nažalost, svaki četvrti pacijent u ovom istraživanju imao je samo osnovno obrazovanje. Najveći broj ispitanika pripadao je kategoriji sa srednjom školom (48,8%), a sa višom i visokom školom samo 23,6%.

Više od tri četvrtine pacijenata pripadalo je kategoriji oženjen-udata, dok su 12,1% bili udovci, odnosno udovice.

Kardiovaskularne bolesti nesumnjivo imaju genetsku osnovu. Genetsko opterećenje predstavlja jedan od glavnih nepromenljivih faktora rizika i podrazumeva postojanje bolesti kod najbližih muških srodnika (otac, deda, brat) pre 55. god. i ženskih srodnika (majka, baba, sestra) pre 65. god. Dokazano je da nasledni činioici imaju značajnu etiološku ulogu kod mladih osoba, naročito kod mladih muškaraca obolelih od koronarne bolesti i infarkta miokarda¹⁸. Podatak o postojanju hipertenzije u porodici navelo je 82,1% ispitanika. Kod svakog drugog pacijenta registrovana je pojava angine pectoris među najbližim srođnicima, dok je porodično ispoljavanje infarkta miokarda i moždanog udara naveo podjednak broj ispitanika (43%). U patogenezi dijabetes melitusa potvrđena je značajna uloga genetskih činilaca. U ovom istraživanju genetsko opterećenje za dijabetes melitus postojalo je kod 36,5% pacijenata.

Pušenje je snažan nezavisni faktor rizika za nastanak aterosklerotskih oboljenja i fatalni infarkt miokarda. Pušači mogu da dožive prvi infarkt miokarda više od deset godina pre nego nepušači. Posle prekida pušenja rizik se rapidno smanjuje, da bi se posle tri godine od eliminacije ove štetne navike rizik izjednačio sa rizikom kod nepušača. Prekid pušenja kod osoba sa klinički ispoljenom aterosklerozom smanjuje rizik od rekurentnih koronarnih događaja za 50%¹⁹.

Adekvatan savet o prekidu pušenja može biti uspešan kod 10% pušača¹⁹. U ovom istraživanju samo 4,7% pušača od svog lekara nije dobilo dovoljno saveta o prekidu pušenja.

Na inicijalnom kontaktu utvrđeno je da je 78,8% pacijenata pripadalo kategoriji nepušača i bivših pušača. Na kraju istraživanja broj pacijenata u ovoj kategoriji se povećao na

81,3%, što predstavlja statistički značajnu razliku ($p < 0,05$). Broj pušača koji su na 1. kontaktu pušili do 10 cigareta dnevno, povećan je na kraju istraživanja 3,5 puta ($p < 0,01$), što se objašnjava činjenicom da su u ovu kategoriju pušača, posle šestomesečnog sprovođenja interventnih mera, prešli mnogi pacijenti iz kategorija težih pušača. Broj pušača u grupi > 20 cigareta dnevno smanjio se na kraju studije 8,7 puta u odnosu na početno stanje, što predstavlja statistički veoma značajnu razliku ($p < 0,01$).

Na kraju studije ukupan broj pušača se smanjio sa 21,2% na 18,7%, što je za 2,5% manje u odnosu na početno stanje. Uspešnost intervencije mogla bi biti i veća da su tokom praćenja primenjivani posebni programi za prekid pušenja. U jednom istraživanju sprovedenom u Španiji, primenom specifičnih programa za odvikavanje od pušenja postignuti su impresivni rezultati, jer je samo 3,6% pacijenata zadržalo ovu štetnu naviku posle 12 meseci praćenja²⁰. U drugim studijama, kao što je ASPIRE koja nije uključila poseban interventni program, broj pušača ostao je visok (18% muškaraca i 19% žena)¹².

U zbirnoj analizi 10 randomiziranih studija, koje su ispitivale uticaj fizičke aktivnosti na morbiditet i mortalitet kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda, utvrđeno je značajno smanjenje smrtnosti - 20%²¹.

Lekari prepoznaju značaj fizičke aktivnosti u smanjenju vaskularnog rizika i modifikaciji drugih faktora rizika, kao što su gojaznost i hiperlipidemija. Na početku istraživanja 96,3% ispitanika je izjavilo da su od svog lekara dobili dovoljno saveta o fizičkoj aktivnosti. Ipak, rezultati dobijeni na inicijalnom pregledu govore da samo usmeni savet lekara nije dovoljan da bi pacijenti prihvatili redovnu fizičku aktivnost kao sastavni deo zdravog načina života i kao važnu nefarmakološku meru sekundarne prevencije. Analizom podataka sa 1. kontakta utvrđeno je da je 46,3% ispitanika imalo nezadovoljavajuću fizičku aktivnost i pored dobijenih saveta. Posle šest meseci intervencije ovaj broj se smanjio na 13,7% ($p < 0,01$), što predstavlja statistički veoma značajnu razliku i ukazuje na odličan kvalitet intervencije koja je sprovedena u istraživanju. Na 4. kontaktu broj pacijenata sa odličnom i zadovoljavajućom fizičkom aktivnošću povećao se u odnosu na inicijalno stanje za 13,3% ($p < 0,01$), odnosno 19,3% ($p < 0,01$).

Značaj prekomerne telesne mase i gojaznosti kao faktora rizika za KVB, sastoji se u njihovom doprinosu u nastanku hipertenzije, hiperlipidemije, poremećaja glikoregulacije i dijabetes melitusa tip 2. Prevalencija gojaznosti se dramatično povećala prethodnih decenija. U EUROASPIRE istraživanju je utvrđeno da je 75% žena i 80% muškaraca šest meseci posle infarkta miokarda imalo prekomernu telesnu masu, a 33%, odnosno 23% gojaznost¹⁴.

Na početku studije broj pacijenata sa prekomernom telesnom masom iznosio je 52,3%; 30,4% su bili gojazni, a tek svaki šesti pacijent je imao BMI $< 25,0 \text{ kg/m}^2$. Na 4. kontaktu, posle intenzivnog sprovođenja interventnih mera BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ imalo je 1,5 puta više pacijenata u odnosu na 1. kontakt. Broj gojaznih pacijenata na inicijalnom pregledu smanjio se na kraju studije 1,9 puta. Povećanje broja ispitanika sa prekomernom telesnom masom na kraju istraživanja, za oko 5% u odnosu na prvi pregled, objašnjava se prelaskom određenog

broja gojaznih pacijenata u ovu kategoriju BMI. Ovo znači da, iako je intervencija bila uspešna, šestomesečni period sprovođenja nije dovoljan da bi se kod većine pacijenata postigla ciljna vrednost BMI (18,5-24,9 kg/m²).

Prosečna razlika u vrednosti BMI na 1. i 4. kontaktu iznosila je 1,44 kg/m² (p<0,01).

Hipertenzija je jedan od glavnih faktora rizika za razvoj aterosklerotskih oboljenja. Iako savremena medicina ima na raspolaganju brojne antihipertenzivne lekove, a značaj regulacije krvnog pritiska je već decenijama evidentan (redukcija moždanog udara za 42%, koronarne bolesti za 25%, IM za 15% i srčane insuficijencije za 50%), istraživanja su pokazala da je lečenje ovog oboljenja i faktora rizika na suboptimalnom nivou. U jednoj preglednoj studiji sprovedenoj u SAD 1990. god. utvrđeno je da iako oko 50% pacijenata sa hipertenzijom uzima antihipertenzivne lekove, samo 15-24% ima adekvatnu kontrolu krvnog pritiska. Drastičan podatak dobijen iz ovog istraživanja je da 27-41% osoba ne zna da boluje od hipertenzije²².

Ciljni nivo krvnog pritiska u sekundarnoj prevenciji kod većine pacijenata je < 140/90 mmHg. Na početku istraživanja ciljne vrednosti sistolnog i dijasolnog pritiska imalo je samo 13,8%, odnosno 23,3% pacijenata, što je poražavajući podatak budući da se odnosi na pacijente sa visokim rizikom. Posebno zabrinjava lošija regulacija sistolnog pritiska koji je bolji prediktor kardiovaskularnog rizika nego dijasolni. Ovakvo stanje je značajno lošije nego u razvijenim zemljama Evrope i SAD^{12,13,22}.

Sistolni pritisak > 160 mmHg i dijasolni > 100 mmHg na 1. kontaktu imalo je 54,4%, odnosno 44,9% ispitanika.

Na kraju studije, željeni nivo sistolnog i dijasolnog pritiska postignut je kod 43%, odnosno 66,8% ispitanika, što ukazuje na odličan kvalitet primenjenih interventnih mera. Broj pacijenata sa vrednostima sistolnog i dijasolnog pritiska koje pripadaju hipertenziji II stadijuma, smanjio se posle 4. kontakta za 46,8%, odnosno 39,6%.

Prosečna vrednost sistolnog pritiska na 1. kontaktu (157,34 mmHg) je smanjena na 4. kontaktu na 137,71mmHg, tako da je prosečna razlika (19,63 mmHg) statistički visokoznačajna (p<0,01). Prosečno smanjenje dijasolnog pritiska na 4. u odnosu na 1. kontakt iznosilo je 10,54 mmHg, što takođe predstavlja visokoznačajnu razliku.

Hiperlipidemija, zajedno sa pušenjem i hipertenzijom, odgovorna je za nastanak > 75% svih KVB u svetu², a od ova tri faktora rizika hiperlipidemija je najveći. Komponente lipidnog profila, čija redukcija dovodi do smanjenja vaskularnog rizika su ukupni holesterol, LDL-hol i TG. Rizik od IM se povećava pet puta kod osoba sa visokim vrednostima ukupnog holesterolaL (= 6,20 mmol/L). Redukcija LDL-hol na vrednosti < 2,6 mmol/L je primarni cilj terapije, jer ova komponenta lipidnog profila predstavlja najbolji prediktor koronarnog rizika. Uloga HDL-hol kao nezavisnog i moćnog prediktora KVB jasno je ustanovljena u brojnim istraživanjima. Utvrđeno je da se rizik od KVB smanjuje za 2-3% sa svakim povećanjem HDL-hol za 0,03 mmol/L8. Nizak nivo HDL-hol najčešće se javlja udružen sa hipertrigliceridemijom koja predstavlja nezavisni kardiovaskularni FR i sekundarni terapijski cilj posle

redukcije LDL-hol. Kardiovaskularni rizik je najizraženiji ako su vrednosti TG 1,7-5,6 mmol/L.

Iako se lečenje hiperlipidemija antilipemicima i dijetom danas smatra esencijalnom komponentom sekundarne prevencije, veliki broj pacijenata sa najvećim rizikom, kod kojih je koristan efekat modifikacije lipidnog profila najizrazitiji, ne leči se ili dobija neadekvatnu terapiju. Podaci iz EUROASPIRE studije pokazuju visoku prevalenciju hiperholesterolemije među pacijentima sa aterosklerotskim oboljenjima; 86% pacijenata imalo je povišene vrednosti ukupnog HOL, a samo 32% je uzimalo antilipemike¹⁴. Ovi podaci ukazuju na postojanje velikog nesklada između rezultata velikih kliničkih istraživanja i njihove primene u praksi i naglašavaju veliki potencijal za poboljšanje lečenja hiperlipidemije.

U ovom istraživanju poželjan nivo ukupnog HOL na 1. kontaktu postojao je samo kod 10% pacijenata, što ukazuje na prethodno veoma loš kvalitet lečenja hiperholesterolemije. Posle šestomesečne intervencije broj pacijenata sa poželjnim nivoom ukupnog HOL se povećao na 24,2%. U španskoj interventnoj studiji poželjan ukupni HOL posle 12 meseci praćenja imalo je 66% pacijenata²⁰.

NCEP ATP III preporučuje ciljani nivo ukupnog HOL < 5,2 mmol/L8. Inicijalni nivo ukupnog holesterola je kod 90% pacijenata bio viši od preporučenih vrednosti, pri čemu je više od 2/3 pacijenata imalo visok nivo. Na 4. kontaktu broj pacijenata sa ukupnim holesterolom većim od ciljnog nivoa smanjio se za 14,2%, dok se u grupi sa visokim vrednostima smanjio za oko 38%. Prosečno smanjenje ukupnog holesterola na 4. kontaktu u odnosu prosečne na inicijalne vrednosti, iznosilo je 1,15 mmol/L što je statistički visokoznačajna razlika (p<0,01).

Optimalni nivo LDL-hol, koji predstavlja cilj sekundarne prevencije (prema NCEP ATP III), na 1. pregledu registrovan je samo kod 8,4% pacijenata. Posle 4. kontakta ovaj broj se povećao na 18,6%. U španskoj studiji²⁰, u kojoj je intervencija trajala dva puta duže, optimalan nivo LDL-hol ostvaren je kod 12% ispitanika. Ovako nizak procenat mogao bi biti objašnjen nižom prosečnom dozom statina.

Visok i veoma visok nivo LDL-hol imalo je 53,2% pacijenata na početku studije, što ukazuje na veoma loš kvalitet prethodne intervencije. Posle šestomesečne dijetе i primene antilipemika ovaj broj je smanjen na 19,9%, što je 2,7 puta manje u odnosu na inicijalni pregled. Prosečna razlika u vrednostima LDL-hol na kraju istraživanja u odnosu na inicijalne vrednosti bila je 0,79 mmol/L (p<0,01).

Nizak nivo HDL-hol je na 1. kontaktu uočen kod 26,6% ispitanika, dok se posle 4. kontakta broj pacijenata u ovoj grupi smanjio 1,4 puta. Optimalan nivo ove lipidne frakcije je na 1. kontaktu imalo 73,4%, a posle završene studije 81,2% pacijenata. Ipak, upoređivanjem prosečnih vrednosti HDL-hol na 1. i 4. kontaktu nije dobijena statistički značajna razlika (p>0,05). Ovaj nalaz zahteva dalja istraživanja.

Najveći broj pacijenata imao je visok nivo TG na 1. kontaktu (45%), dok su normalne vrednosti registrovane u 26,8% slučajeva. Cilj sekundarne prevencije je nivo TG < 1,7 mmol/L, a skoro 2/3 ispitanika na početku studije imalo je veće vrednosti od ciljnih. Posle šest meseci, normalan nivo TG ostvaren je kod 38,3% pacijenata, dok je rizične vrednosti i

dalje imalo 61,7% ispitanika. Prosečan nivo TG na 1. kontaktu bio je 2,57 a na 4. kontaktu 1,87. Razlika između prosečnih vrednosti TG na 1. i 4. kontaktu je statistički visokoznačajna ($p < 0,01$).

Najozbiljnija komplikacija dijabetes melitusa su aterosklerotska oboljenja, koja predstavljaju i vodeći uzrok smrti kod dijabetičara. Pacijenti sa dijabetesom imaju 2-4 puta veći rizik od IM i moždanog udara i 3-4 puta češće umiru od posledica koronarne bolesti nego osobe bez dijabetesa²³. Brojni klinički dokazi ukazuju da pacijenti koji imaju poremećenu toleranciju glukoze i/ili povišene vrednosti glikemije natašte koje ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterijume za dijabetes melitus, imaju takođe povećan rizik za KVB.

Normalnu glikemiju na inicijalnom pregledu imalo je 48,7% ispitanika. Ovaj broj se na 4. kontaktu povećao za oko 20%. Vrednosti glikemije koje odgovaraju dijabetesu ($\geq 7,0$ mmol/L) imalo je 33,1% pacijenata na 1. kontaktu, a 17,4% na 4. kontaktu. Poremećena glikoregulacija natašte, koja ne ispunjava kriterijume za dijabetes, uočena je na početku istraživanja kod 18,2% osoba, a na kraju intervencije bila je prisutna u 13,3% slučajeva. Srednja vrednost glikemije na inicijalnom pregledu (6,87 mmol/L) smanjila se na 4. kontaktu za 0,92 mmol/L, što je visokoznačajna razlika ($p < 0,01$).

Kardioprotektivni lekovi čine esencijalnu komponentu sekundarne prevencije. Petogodišnji rizik pacijenata sa verifikovanom dijagnozom koronarne bolesti za akutni vaskularni događaj iznosi 29%. Terapija sa statinima samostalno smanjuje ovaj rizik na 18,6%. Kombinacija statina i aspirina dodatno smanjuje rizik na 11,2%, a ako se ovoj kombinaciji dodaju beta blokatori, rizik se redukuje na 8,6%. Ovi podaci ukazuju da kombinovana terapija sa sva tri leka smanjuje rizik za 70%⁶.

U nedavnoj zbirnoj analizi istraživanja u kojima je ispitivana dugoročna terapija sa antiagregacionim lekovima kod visokorizičnih osoba, utvrđena je redukcija nefatalnog IM i moždanog udara, kao i vaskularne smrti za 25%. Kod svih pacijenata apsolutna korist od aspirina značajno je prevazilazila apsolutni rizik od neželjenih efekata terapije⁹.

Analiza rezultata ovog istraživanja je pokazala suboptimalan nivo sekundarne prevencije aspirinom, koji je redovno uzimalo samo 68,2% pacijenata. Nedovoljna upotreba aspirina se delimično može objasniti pojavom neželjenih efekata u 7,8% slučajeva i postojanjem kontraindikacija kod 6,4% ispitanika. Ipak, postoji znatan prostor za povećanje stope propisivanja ovog leka kod osoba sa najvećim rizikom.

U velikim kliničkim istraživanjima je potvrđena kardioprotektivna uloga beta blokatora u redukciji mortaliteta i nefatalnog reinfarkta kod pacijenata sa preležanim IM za 20-35%. Uprkos dokazima koji podržavaju upotrebu ovih lekova u sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti, beta blokatori se propisuju kod manje od jedne polovine pacijenata sa IM²⁴. U ovom istraživanju 22,3% ispitanika nikada nije uzimalo beta blokatore iako su kontraindikacije bile prisutne u samo 2,8% slučajeva. Ipak, procenat pacijenata koji su ih redovno uzimali je 70,7%, što predstavlja bolji rezultat nego u nekim istraživanjima koja su uključivala samo pacijente sa IM²⁴.

Rezultati SAVE i SOLVD studije, kao i zbirne analize kliničkih istraživanja pokazali su da ACE inhibitori redukuju rizik od nestabilne angine pectoris i rekurentnog IM kod paci-

jenata sa aterosklerozom za 20-25%²⁵. Mali broj neželjenih dejstava i kontraindikacija olakšava njihovu široku primenu u sekundarnoj prevenciji aterosklerotskih oboljenja. U ovom istraživanju ACE inhibitori su redovno primenjivani kod više od 3/4 pacijenata. Samo 0,4% ispitanika nije ih uzimalo zbog kontraindikacija, a 3,6% zbog neželjenih dejstava.

Metformin dovodi do umerenog poboljšanja lipidnog profila kod dijabetičara i gojaznih pacijenata sa metaboličkim sindromom čak i u slučaju normalne glikoregulacije. Ova studija je pokazala da je na inicijalnom kontaktu 22,8% pacijenata redovno uzimalo metformin. Činjenica da je kod više od jedne polovine pacijenata na početku praćenja registrovana poremećena glikoregulacija, a u 30,4% slučajeva gojaznost, naglašava postojanje značajnog potencijala za širu primenu metformina u sekundarnoj prevenciji aterosklerotskih oboljenja.

Postoje nesumnjivi dokazi da antilipemici, posebno statini, usporavaju proces ateroskleroze ne samo preko smanjenja nivoa lipida, već i posredstvom antiinflamatornog dejstva. Donošenje odluke o njihovom uvođenju u terapiju zasniva se primarno na procenjenom kardiovaskularnom riziku, a zatim na preterapijskom nivou LDL holesterola. Analizom podataka velikih kliničkih studija (LIPID, CARE, 4S), uočeno je da terapija statinima redukuje stopu glavnih koronarnih događaja za 24-34%. Koristan efekat uočen je i kod žena, starih osoba i dijabetičara²⁶.

Iako su antilipemici važna komponenta sekundarne prevencije, kod velikog broja pacijenata sa visokim vaskularnim rizikom nisu uključeni u terapiju ili se suboptimalno koriste. I pored postojanja brojnih nacionalnih i internacionalnih smernica za lečenje hiperlipidemija, mnogi lekari širom sveta su još uvek okrenuti tradicionalnom pristupu lečenja KVB - leči se ishemijska a zanemaruje proces ateroskleroze koji leži u njenoj osnovi. U ovom istraživanju validni podaci o korišćenju antilipemika dobijeni su kod 390 pacijenata (32,6%). Njihovom analizom je utvrđeno suboptimalno korišćenje antilipemika kod visokorizičnih pacijenata; 41,8% ispitanika uzimalo je statine, a samo u 6,4% slučajeva su primenjivani fibrati. Kod više od jedne polovine pacijenata nije primenjen nijedan antilipemik. Budući da kod pacijenata sa visokim rizikom od akutnog koronarnog događaja koristan efekat antilipemika postoji i u slučaju normalnih vrednosti lipida u krvi, podaci dobijeni u ovom istraživanju otkrivaju veliki potencijal za širu primenu ovih lekova u sekundarnoj prevenciji.

Analizom strukture obolevanja ispitanika uključenih u ovu studiju, utvrđena je visoka prevalencija hipertenzije (91%). Anginu pectoris imalo je 61,9% pacijenata. Svaki četvrti ispitanik imao je bolest perifernih arterija, a svaki treći stanje posle infarkta miokarda. Stanje posle moždanog udara registrovano je u 29,4% slučajeva. Uočljiva je veća prevalencija dijabetes melitusa kod pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjima (31,7%) nego u opštoj populaciji. Prema rezultatima MCS studije, koja je sprovedena u Srbiji 1995/96.god., utvrđeno je da 4,86% populacije boluje od dijabetesa²⁷. Najmanja prevalencija obolevanja uočena je za stenozu karotidnih arterija koja je registrovana kod 16,9% ispitanika.

Istraživanje je pokazalo da u okviru domova zdravlja koji su učestvovali u studiji postoji veliki potencijal za poboljša-

nje kvaliteta sekundarne prevencije aterosklerotskih oboljenja, jer je utvrđeno da su sve interventne mere na početku istraživanja bile na suboptimalnom nivou. Ovo se posebno odnosilo na lečenje hiperlipidemije i hipertenzije kod kojih je kvalitet intervencije bio najlošiji. Analogni rezultati dobijeni su i u ASPIRE istraživanju¹². Na osnovu ovoga se može zaključiti da u poboljšanju kvaliteta sekundarne prevencije aterosklerotskih oboljenja prioritet treba dati adekvatnoj kontroli krvnog pritiska i lečenju hiperlipidemije.

Glavne prepreke za primenu smernica sekundarne prevencije u praksi, prema REACT istraživanju, sprovedenom u pet evropskih zemalja, jesu nedostatak vremena i loša komunikacija na relaciji lekar-pacijent (38%), cena lekova (30%) i neadekvatna saradnja pacijenata (17%)²⁸.

Jedna od najboljih strategija za unapređenje sekundarne prevencije je integrisanje aktivnosti primarne i sekundarne zdravstvene zaštite^{29,30}. Istraživanja sprovedena među lekarima opšte medicine u Engleskoj²⁹, ukazuju da bi najadekvatniji način za usvajanje kliničkih smernica zasnovanih na doka-

zima bio korišćenje vodiča i protokola, koji bi se formirali među lekarima primarne i sekundarne zdravstvene zaštite na lokalnom nivou. Lekari smatraju da nacionalne smernice doprinose neznatnom poboljšanju kvaliteta sekundarne prevencije ako su odvojene od lokalnih specifičnosti u sistemu zdravstvene zaštite. Za formiranje lokalnih vodiča potrebno je prevazići jaz koji trenutno postoji između bolnica i domova zdravlja.

Prema današnjim saznanjima učinjeni su neznatni pokušaji da se formira mreža koordinisanog pristupa sekundarnoj prevenciji ateroskleroze. Do danas, samo je Švedska u svoj zdravstveni sistem uključila nacionalni program procene i kontrole kvaliteta sekundarne prevencije, koji je zasnovan na aktivnom učešću pacijenata i prikupljanju prijava bolesti koje se šalju u centralni registar. Švedski program je uključio 60% svih zdravstvenih centara u državi³⁰.

Dalja istraživanja su neophodna da bi se utvrdili pravi razlozi lošeg kvaliteta dosadašnje intervencije na nivou Srbije i oformili sistemi za prevazilaženje barijera u sprovođenju rezultata velikih kliničkih istraživanja u svakodnevnu praksu.

Prim dr Jasmina Maricic

Health Centre, Čačak

Secondary prevention of coronary heart disease and cerebrovascular diseases

Key words:

Secondary prevention
Atherosclerotic diseases
Risk factors

Abstract

Secondary prevention of atherosclerotic diseases is the group of measures aimed at identification and modification of risk factors found at patients with apparent atherosclerosis. The main point of this survey is the analysis of the quality of secondary prevention at the beginning of this research and after six-month treatment with intervening measures. This research is based on 1.198 patients younger than 80 years with established diagnosis of coronary heart disease and/or cerebrovascular disease. As the research instrument it is used the pool questionnaire, which helped to register and to follow the risk factors as well as the quality of intervened measures on initial examination and after 2, 4 and 6 months. Analysing the data given at the initial contact it is noticed that all intervened measures before the start were on suboptimal level. On the initial examination smokers were represented by 21,2%, unsatisfactory physical activity by 46,3% of examined, while the overweight and obesity were registered by 82,7% of cases. Systolic and diastolic pressure higher than aimed level had 86,2% and 76,7% respectively.

Optimal values of the main predictor of coronary risk-LDL cholesterol had only 8,4% of examined and normal glycoregulation 26,8% of patients. The least applied cardioprotective drug was aspirin (68,2%). Analyzing the data at the end of the research it is noticed significant improvement of all aspects in secondary prevention. Number of smokers is reduced by 2,5%, number of physically inactive at 18,6% patients and normal glycoregulation is noticed in 70% of cases. Lipid-modifying drug therapy during the research hasn't achieved optimal level, since less than 50% of patients took these medications. Results have shown that there is a great potential for improvement of the quality of secondary prevention on the level of primary health care.

Literatura

1. Michael G. *Primary and secondary prevention of coronary heart disease*. Cardiology Rounds 1998;vol 2: issue 8.
2. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. *Prognosis after the onset of coronary heart disease*. Circulation 1993.
3. World Health Organisation. *The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva: World Health Organisation; 2002.
4. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. *Global burden of cardiovascular diseases, part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanisation*. Circulation 2001.
5. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, et al. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation 1998.
6. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. *Prevention of Coronary heart disease in Clinical Practice: Recommendation of the Second Joint Task Force of the European and other Societies of Coronary Prevention*. Eur Heart J 1998.
7. Gaziano JM. *Primary and secondary prevention of coronary heart disease*. Cardiology Rounds 1998, vol 2, issue 8.
8. The Expert Panel. *The Third Report of the National Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. Final report. Circulation 2002.
9. Antiplatelet Trialist Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. BMJ 1994; 308: 81-106
10. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. *Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials*. Prog Cardiovasc Dis 1985.
11. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. *Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients*. N Engl J Med 2000; 342: 145-153.
12. ASPIRE Steering Group: A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary heart disease: principal results. Heart 1996.
13. EUROASPIRE I and II Group. *Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries*. Lancet 2001.
14. EUROASPIRE Study Group. *A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results*. Eur Heart J 1997.
15. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. *The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving LDL-cholesterol goals*. Arch Intern Med 2000.
16. Cambou JP et al. *Secondary prevention of patients with acute coronary syndrome in France: The PREVENIR Survey*. The Lancet Conference, 1999, Copenhagen, Abstract book, p.75.
17. Duvall WL. *Cardiovascular Disease in Women*. The Mount Sinai Journal of Medicine. Vol 70 No. 5, 2003.
18. Berg K. *Genetics of coronary heart disease and its risk factors*. Ciba Foundation Symposium 130, Chichester: John Wiley and Sons, 1987.
19. Dobson AJ et al. *How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline*. J Clin. Epidemiology, 1991.
20. De Valesco JA, Rodriguez JA, Ridocci F, Aznar J. *Action to improve secondary prevention in coronary heart disease patients: one year follow-up of a shared care program*. European Heart Journal Supplements, 2004.
21. Show L. *Effect of a prescribed supervised exercise program on mortality and cardiovascular morbidity in patients after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1981.
22. Wilson PWF. *Prediction of Coronary Heart Disease Events Part 1: The role of traditional risk factors*. Cardiology Rounds, 2004.
23. Haffner SM et al. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 1998.
24. Krumholz HM, Radford MJ et al. *National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project*. JAMA. 1998.
25. Cashin-Hemphill L, Holmvang G et al. *Angiotensin converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy*. Am J Cardiol, 1999.
26. International lipid information bureau: *Dyslipidemia and Coronary heart Disease*, The ILIB Lipid handbook for Clinical Practice, 3rd edition, 2003.
27. Žigic D i sar. *Faktori rizika i hronična nezaražna oboljenja - metodološke smernice*. Beograd, 1998.
28. Hobbs FDR, Erhardt L. *Acceptance of guideline recommendations and perceived among primary care physicians in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular threatment (REACT) survey*. Family Practice, 2002.
29. McColl A, Smith H, White P, Field J. *General practitioners perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey*. British Med J, 1998.
30. Erhardt L, Nilsson P. *Quality assurance of secondary prevention - a solutions to better implementation of guidelines*. Scand Cardiovasc J, 1999

Apendiks 1. Modifikovane AHA/ACC smernice za sekundarnu prevenciju aterosklerotskih oboljenja

Ciljevi	Preporučene intervencije		
Pušenje: Cilj je potpuni prekid pušenja	Procena pušačkog statusa, nivoa zavisnosti i spremnosti pacijenta da prestane sa pušenjem. Podrška pacijentu u procesu odvikavanja, individualno savetovanje, terapija ponašanja i farmakološka terapija (nikotinske zamene i bupropion). Upozoriti pacijenta da ukoliko koristi nikotinske zame- ne ne sme da puši.		
Kontrola arterijskog pritiska: Cilj: 1. <140/90 mmHg kod većine pacijenata 2. <130/85 mmHg u slučaju srčane i bubrežne insuficijencije 3. <130/80 mmHg kod dijabetičara	Promena načina života (redukcija telesne mase kod pacijenata sa BMI ≥ 25 kg/m ² , fizička aktiv- nost, umeren unos alkohola, restrikcija soli u ishrani, ishrana bogata voćem, povrćem i niskoma- snim namirnicama, prekid pušenja) kod svih pacijenata sa krvnim pritiskom $\geq 130/80$ mmHg. An- tihipertenzivi se uvode inicijalno kod svih pacijenata sa krvnim pritiskom $>140/90$ mmHg ($>130/85$ kod srčane ili bubrežne insuficijencije i $>130/80$ kod dijabetičara. Lekovi izbora su beta blokatori i ACE inhibitori.		
Lipidni profil: Primarni cilj: 1. LDL-hol <2,6 mmol/L 2. ukupni HOL < 5,2 mmol/L	Kod pacijenata sa povišenim ukupnim HOL odmah se inicira promena načina života (ishrana si- romašna holesterolom, a bogata nezasićenim masnim kiselinama-omega-3, veći unos voća, povr- ća i rastvorljivih dijetetskih vlakana, fizička aktivnost i regulacija telesne mase) Antilipemici se dodaju u odnosu na nivo LDL-hol		
	LDL-hol <2,6 mmol/L • statini nisu potrebni • razmotriti primenu fibrata ili nijacina ako je HDL-hol nizak a TG visoki	LDL-hol = 3,4-4,2 mmol/L: • intenzivirati terapiju (statini) ili dati fibrate ili nijacin ako je HDL-hol nizak, a TG visoki • razmotriti kombinovanu tera- piju (statin+fibrat ili niacin) ako je HDL-hol nizak a TG visoki	LDL-hol >4,2 mmol/L: • intenzivirati terapiju za sniženje LDL-hol • intenzivna modifikacija stila života
Lipidni profil: Sekundarni cilj: Ako su TG $\geq 2,3$ mmol/L non-HDL-hol ¹ treba da bude <3,4 mmol/L ¹ non-HDL- hol je razlika ukupnog HOL i HDL-hol	• Ako su TG $\geq 1,7$ mmol/L, ili HDL-hol <1,0 mmol/L potencirati kontrolu telesne mase, fizičku aktivnost, prekid pušenja i prekomernog konzumiranja alkohola • Ako su TG 2,3-5,6 mmol/L razmotriti uvođenje fibrata ili nijacina, ali tek posle dostizanja primarnog cilja • Ako su TG $\geq 5,6$ mmol/L razmotriti uvođenje fibrata ili niacina pre terapije za regulaciju LDL-hol		
Fizička aktivnost: minimum: 30 minuta tri do četiri puta sedmično optimum: svakodnevno	Intenzitet, trajanje i učestalost vežbanja se određuju na osnovu procene kardiovaskularnog statusa i opšteg zdravstvenog stanja. Preporučuje se aerobna fizička aktivnost (brzo hodanje, vožnja bici- kla, lagano trčanje, plivanje) uz intenziviranje svakodnevnih životnih aktivnosti (rad u bašti, kuć- ni poslovi). Kod pacijenata sa većim rizikom program fizičke aktivnosti mora biti pod strogim nadzorom.		
Regulacija telesne mase: Cilj: BMI 18,5-24,9 kg/m ²	Poželjno je izmeriti obim struka kao deo procene telesne mase. Smanjenje telesne mase je indi- kovano kod svih pacijenata sa BMI $\geq 25,0$ kg/m ² , a cilj je da obim struka bude <94 cm kod mu- škaraca i <80 cm kod žena. Ohrabriti smanjenje kalorijskog unosa, pojačanu fizičku aktivnost i regulaciju stresa. Farmakološka terapija se razmatra tek ako šestomesečna nefarmakološka terapija nije dala rezultate.		
Glikemija: Cilj: Glu natašte < 6,2 mmol/L, a kod dijabetičara je poželjno da vrednosti budu što bliže normalnim	Uvođenje hipoglikemika kod dijabetičara. Ostale nefarmakološke mere se primenjuju i kod dijabetičara i kod osoba sa intolerancijom glukoze		
Antiagregaciona terapija Aspirin je lek izbora, a alternativni lek je klopidogetrel	Kod svih pacijenata treba početi kontinuiranu terapiju sa aspirinom na neodređeno vreme u dozi 75-150 mg/dan, ukoliko nema kontraindikacija.		
Beta blokatori	Uvode se trajno kod svih pacijenata posle infarkta miokarda i pacijenata sa nestabilnom anginom pectoris.		
ACE inhibitori	Uvode se trajno kod pacijenata posle infarkta miokarda, posebno ako je udružen sa hroničnom sr- čanom insuficijencijom sistolnog tipa. Ovi lekovi su izbor u terapiji hipertenzije posle moždanog udara.		
Metformin	Uvodi se kod gojaznih dijabetičara, ali i kod pacijenata sa normalnom glikoregulacijom ako je prisutan metabolički sindrom.		