

Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

Vjekoslav Tomulić, Luka Zaputović

Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

SAŽETAK Kardiovaskularne bolesti najvažniji su uzrok pobola i smrtnosti. Metabolički sindrom je vrlo koristan koncept koji pomaže u identificiranju visokorizičnih bolesnika. Ispravna sekundarna prevencija, u skladu sa smjernicama temeljenim na dokazima, značajno smanjuje učestalost nefatalnih i fatalnih kardiovaskularnih događaja te poboljšava kvalitetu i duljinu života. Takva prevencija uključuje više nefarmakoloških mjera, odgovarajuće farmakološko liječenje i moguću revaskularizaciju miokarda. Sekundarna prevencija koronarne bolesti srca može se sažeto izraziti akronimom BASIKOR (Beta-blokator, Acetilsalicilna kiselina, Statin, Inhibitor ACE, Kontrola čimbenika rizika, Omega-3 masne kliseline, Revaskularizacija).

KLJUČNE RIJEČI kardiovaskularne bolesti; koronarna bolest srca; metabolički sindrom; sekundarna prevencija

Aterosklerotska bolest kardiovaskularnog sustava odgovorna je za više od 4,3 milijuna smrtnih slučajeva godišnje u europskim zemljama.¹ U tom smislu dvije najvažnije kliničke manifestacije ateroskleroze su koronarna bolest srca (KBS) i cerebrovaskularna bolest. KBS je vodeći uzrok smrti u svijetu, a u Europi je svaka peta smrt uzrokovana nekim kliničkim oblikom KBS-a. Pobol i smrtnost od KBS-a pokazuju regionalnu raspodjelu i rastu od sjeverozapada prema jugoistoku Europe. Hrvatska se nalazi u skupini zemalja s visokim pobolom i visokom smrtnosti.²

Prevalencija metaboličkog sindroma (MS) u SAD-u i Europi je visoka i kreće se između 25 i 30% u populaciji srednje i starije dobi.^{3,4} Nekoliko epidemioloških studija jasno je pokazalo da osobe s MS-om imaju dvostruko veći rizik nastanka nekog oblika kardiovaskularne bolesti (KVB).^{5,6} Sam MS nije bolji prediktor rizika za nastanak KVB-a od zbroja njegovih komponenti (centralna pretilost, aterogena dislipidemija, inzulinska rezistencija, arterijska hipertenzija).⁷ Ipak, MS predstavlja dobar i jednostavan koncept kojim se može prepoznati osobe s visokim kardiovaskularnim rizikom. U skandinavskoj studiji *Botnia* koja je tijekom sedam godina pratila kardiovaskularni pobol u dijabetičara tipa 2, rizik nastanka KVB-a bio je tri puta veći u bolesnika s MS-om. U usporedbi s bolesnicima bez MS-a, bolesnici s MS-om imali su znatno veću kardiovaskularnu smrtnost (12,0% vs. 2,2%) i ukupnu smrtnost (18,1% vs. 5,0%).⁶ U metaanalizi 11 prospektivnih studija s uključenih 12.000 nedijabetičara, osobe s MS-om imale su 2,26 puta veću kardiovaskularnu smrtnost tijekom 8,8 godina praćenja.⁸

KBS se može manifestirati u nekoliko kliničkih oblika: 1. akutni koronarni sindrom (uključuje nestabilnu anginu pektoris i akutni infarkt miokarda sa

ST elevacijom i bez nje); 2. stabilna angina pektoris; 3. ishemijska kardiomiopatija sa zatajivanjem srca; 4. srčane aritmije i nagla srčana smrt; 5. nijema ishemija. Koronarni bolesnici imaju vrlo visok rizik nepovoljnih koronarnih događaja i smrti. Taj se rizik može znatno smanjiti dobrom sekundarnom prevencijom, koja uključuje nefarmakološke mjere (prestanak pušenja, promjenu prehranbenih navika, normalizaciju tjelesne težine, odgovarajuću tjelesnu aktivnost, suzbijanje psihosocijalnog stresa i depresije), optimalno farmakološko liječenje i moguću revaskularizaciju miokarda, u skladu sa smjernicama vodećih stručnih društava.^{9,10}

NEFARMAKOLOŠKE MJERE

Prestanak pušenja. Nepovoljan učinak pušenja na ukupno zdravlje bolesnika je golem. Infarkt miokarda i moždani udar dvostruko su češći u osoba koje puše više od 20 cigareta na dan. Studija INTERHEART pokazala je da je pušenje iza dislipidemije drugi vodeći čimbenik rizika za akutni infarkt miokarda.¹¹ U slučaju prestanka pušenja većina povećanog rizika se gubi te za tri do pet godina rizik nije različit od onog u nepušača.¹² Sustavna analiza Cochrane pokazala je da prestanak pušenja smanjuje rizik od smrti u bolesnika nakon infarkta ili kirurške revaskularizacije miokarda za 36%.¹³ Točna procjena pušačkog statusa morala bi se provoditi pri svakom pregledu bolesnika. Uz savjete o prestanku pušenja, na raspolaganju su razne biheviorističke metode i farmakoterapija, koje mogu imati učinak samo u motiviranog bolesnika.¹⁴

Promjena prehranbenih navika i liječenje debljine. Postoji jasna veza između prehranbenih navika i čimbenika kardiovaskularnog rizika, kao što su povišen

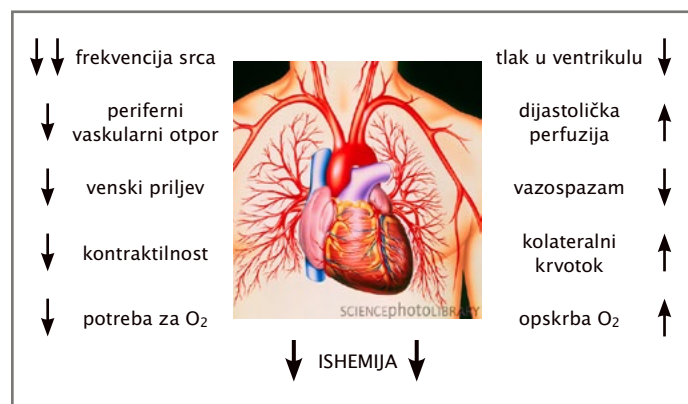
arterijski tlak, hiperkolesterolemija i šećerna bolest. Povećan kardiovaskularni pobol i smrtnost povezani su s konzumacijom određenih prehrambenih sastojaka (npr. trans-masnih kiselina, zabranjenih u većini razvijenih zemalja). Zdrava prehrana ima pozitivan učinak, sličan ostalim preventivnim i terapijskim mjerama.¹⁵ Takva prehrana morala bi uključivati svježe neprocesuirano voće i povrće (poželjno u pet dnevnih obroka), proteine iz nemasnih izvora, te „dobre“ masnoće (omega-3, mononesaturirane i polinesaturirane masne kiseline). Tradicionalna „mediteranska“ dijeta, koja počiva na navedenim temeljima, dokazano smanjuje kardiovaskularni rizik.¹⁶ Preporučena dnevna količina soli trebala bi biti manja od 6 grama. Umjerena konzumacija alkohola (manje od 10-30 g/dan za muškarce i manje od 10-20 g/dan za žene) smanjuje kardiovaskularnu smrtnost za 18%.¹⁷ Taj se učinak gubi već pri malom povećanju dnevne doze, uz rizik nastanka hipertenzije, raznih oblika malignih bolesti, moždanog udara, kroničnog zatajivanja srca, demencije i šećerne bolesti.¹⁶

Centralna, abdominalna pretilost povezana je s ozbiljnim metaboličkim poremećajima, inzulinskom rezistencijom, hipertrigliceridemijom, arterijskom hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2. Idealan opseg struka trebao bi iznositi manje od polovice visine bolesnika, što je lako objasniti bolesniku ili medijima. Liječenje pretilosti je izuzetno teško. Učinak većine redukcijskih dijeta i farmakološke terapije uglavnom je kratkoročan, s visokom pojavom relapsa. Kirurške intervencije mogu ostvariti održivi gubitak težine u bolesnika s indeksom tjelesne mase iznad 35-40 kg/m², no prikladne su samo u malog broja pretilih.¹⁸ Prevencija i savjetovanje o prehrani u djece i mladih treba i dalje biti vodeća metoda protiv pandemije debljine.

Tjelesna aktivnost. Kardiovaskularni rizik je 1,5 puta veći u fizički neaktivnih bolesnika. Redovita tjelesna aktivnost značajna je mjera sekundarne prevencije KVB-a, jer povećava kardiorespiratornu sposobnost, smanjuje komorbiditet i poboljšava kvalitetu života. U usporedbi s uobičajenom njegom, kardijalna rehabilitacija koja počiva na vježbanju dokazano smanjuje ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost.¹⁹ Redovita fizička aktivnost smanjuje kardiovaskularne čimbenike rizika, posebno razinu kolesterola i triglicerida te sistolički tlak. Bolesnika treba savjetovati da svakodnevno vježba srednjim intenzitetom 30-60 minuta (brzo hodanje, vožnja bicikla, lagano plivanje).¹⁴

Psihosocijalni stres i depresija. Emocije imaju snažan i trenutni utjecaj na kardiovaskularni sustav. Od devet izmjenjivih čimbenika rizika za infarkt miokarda, psihosocijalni stres je u studiji INTERHEART bio na trećem mjestu po učestalosti.¹¹ Depresija, socijalna izolacija i pesimizam usko su povezani s neželjenim kardiovaskularnim događajima.¹¹ Psihosocijalni stres povećava kardiovaskularni rizik aktivacijom simpatičkog živčanog sustava te mijenjajući normalnu regulaciju unutar hipotalamičko-pituitarno-adrenalne osi. Povećan simpatički tonus i povišen kortizol negativno mijenjaju razinu glukoze i lipida, povećavaju arterijski

SLIKA 1. Višestruki povoljni učinci beta-blokatora na ishemično srce

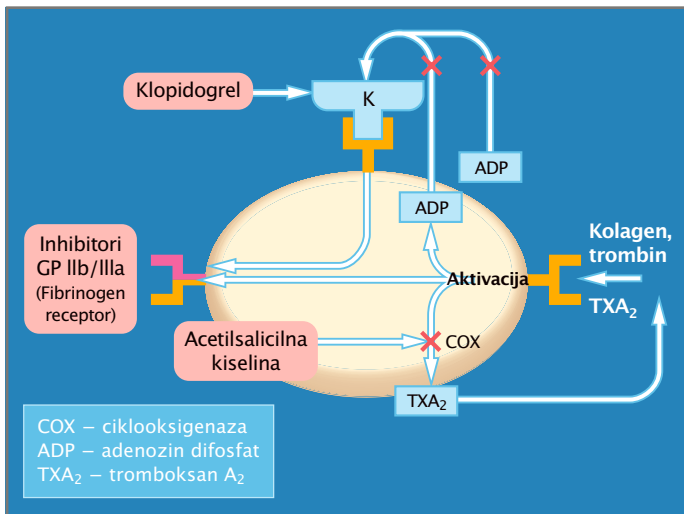


tlak, djeluju proupalno i aterogeno. Javlja se endotelna disfunkcija i predispozicija za razvoj centralne pretilosti.¹⁶ Iako farmakološko liječenje depresije u koronarnog bolesnika svakako poboljšava kvalitetu života, nije dokazano i smanjenje smrtnosti.²⁰ Redukcija stresa različitim oblicima meditacije, autogenog treninga ili joge nije dala željene rezultate u smanjenju kardiovaskularnog rizika. Nasuprot tome, strukturirani fizički trening smanjuje razinu psihosocijalnog stresa i s njim povezanu smrtnost.²¹

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Beta-adrenergički blokatori. Beta-blokatori (BB) imaju višestruke povoljne učinke na ishemično srce (slika 1). Klinički dokazano smanjuju učestalost reinfarkta, nagle srčane smrti i ukupnu smrtnost bolesnika s preboljelim infarktom miokarda, čak i normotenzivnih.^{14,22} Terapijski učinak posljedica je parcijalne blokade beta₁ adrenergičkih receptora, s posljedičnim usporavanjem frekvencije srca, smanjenjem kontraktilnosti miokarda, inhibicijom lučenja renina, snižavanjem centralne i periferne simpatičke aktivnosti. Beta-blokatori su optimalan izbor u većini oblika angine pectoris (angini u naporu, mirovanju, miješanoj angini, nijemoj ishemiji), u postinfarktne bolesnika, u zatajivanju srca te u bolesnika s tahiaritmijama. Neželjeni učinci BB-a uglavnom su vezani uz parcijalnu blokadu beta₂-adrenergičkih receptora, zbog čega mogu izazvati bronhokonstrikciju, perifernu vazokonstrikciju, inhibiciju glikogenolize i lučenja inzulina, povećati trigliceride i sniziti zaštitni HDL-kolesterol. Tipičan primjer predstavlja atenolol koji povećava rizik za nastanak šećerne bolesti tipa 2 za 25%.¹⁶ Nepovoljne metaboličke učinke BB-a moguće je izbjeći korištenjem kardioselektivnih predstavnika skupine (metoprolol, bisoprolol, nebivolol) ili neselektivnog karvedilola, koji zbog dodatne blokade alfa₁-receptora ne djeluje nepovoljno na homeostazu glukoze i lipidni profil. Optimalan izbor određenog BB-a treba temeljiti na individualnim osobinama bolesnika. U slučaju slabe podnošljivosti BB-a ili nepostizanja željene frekvencije srca u mirovanju, moguću terapijsku opciju danas predstavlja ivabradin, bilo u kombinaciji s BB-om ili kao potpuna alternativa.

SLIKA 2. Različiti mehanizmi djelovanja antiagregacijskih lijekova na trombocite



Antiagregacijska terapija. Oralni antiagregacijski (antitrombocitni) lijekovi indicirani u sekundarnoj prevenciji KBS-a su neselektivni inhibitori ciklooksigenaze (acetilsalicilna kiselina, ASK) i antagonisti trombocitnih ADP-receptora, tijenopiridini (klopidogrel) (slika 2). Oralna antikoagulantna terapija antagonistima vitamina K (varfarin) nema dokazanog učinka u samoj sekundarnoj prevenciji KBS-a, te je opravdana samo u posebnim situacijama (npr. mehanički srčani zalisci, atrijska fibrilacija).²³

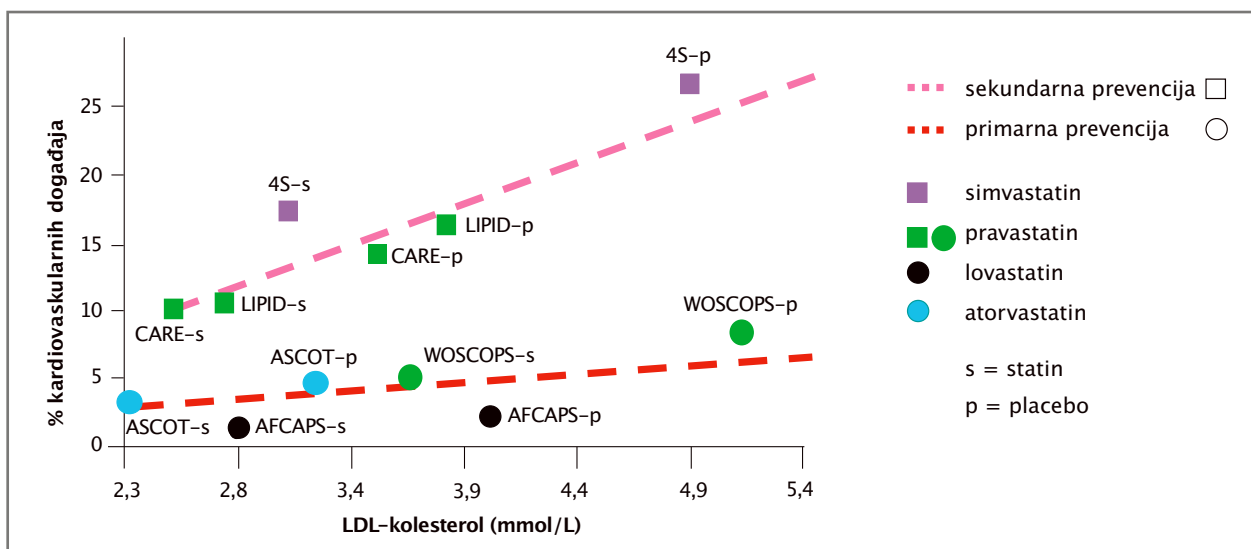
ASK jedan je od najistraženijih lijekova, u upotrebi od konca 19. stoljeća. Potpuna inhibicija sinteze tromboksana A₂, snažnog proagregacijskog i vazokonstriktornog medijatora, postiže se dnevnom dozom ASK-a većom od 75 mg, uz dodatno povoljno protuupalno djelovanje. Djelovanje ASK-a traje koliko i životni vijek trombocita (do 10 dana). Kontraindikacija za primjenu je alergija na lijek, dok je primjena u bolesnika s poznatim krvarenjem iz probavnog sustava ili moždanom hemoragijom kontroverzna i ovisna o potencijalnim korisnim učincima u pojedinog bolesnika.²³ U sekun-

darnoj prevenciji KBS-a, ASK u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom smanjuje ponovne koronarne događaje za 46%, a u bolesnika sa stabilnom anginom pektorisa za 33%.²³ Liječenje ASK-om treba započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze KBS-a te nastaviti doživotno, u dozi od 75-150 mg/dan.

Klopidogrel se kao najpoznatiji antagonist trombocitnih ADP-receptora koristi kao zamjena za ASK u slučaju nuspojava ili kontraindikacija. U više je studija dokazana njegova djelotvornost i sigurnost u bolesnika s KBS-om, bolja od ASK-e.¹⁵ Ipak, zbog znatno više cijene klopidogrela i ostalih novih antiagregacijskih lijekova, ASK ostaje temelj antiagregacijskog liječenja u sekundarnoj prevenciji KBS-a. Dvojna antiagregacijska terapija ASK-om i klopidogrelom u trajanju do jedne godine, opravdana je nakon bilo kojeg oblika akutnog koronarnog sindroma te nakon perkutane koronarne intervencije.¹⁰ Prasugrel i tikagrelor dva su nova antagonista ADP-receptora s poboljšanim farmakološkim svojstvima, djelotvornija od klopidogrela u prevenciji novih kardiovaskularnih događaja u koronarnih bolesnika. Zasad su dostupni samo u određenim zemljama, uz visoku cijenu liječenja.¹⁰

Statini i kombinirana hipolipemijska terapija. Osobe s MS-om imaju karakterističnu abnormalnost lipida: snižen HDL-kolesterol i povišene trigliceride. LDL-kolesterol u tih bolesnika uglavnom čine male, guste, vrlo aterogene LDL-čestice. Takav lipidni profil odraz je inzulinske rezistencije i naziva se aterogena dislipidemija. Iako savjetovanje i promjena načina prehrane imaju važnu ulogu u sekundarnoj prevenciji KBS-a, statini su neophodan dio farmakološkog liječenja svakog koronarnog bolesnika, ne samo onih s povišenim LDL-kolesterolom. Naime, brojne studije primarne i sekundarne prevencije jasno su utvrdile linearnu povezanost između razine LDL-kolesterola i kardiovaskularnog rizika te povoljan terapijski učinak statina i strategije „niže je bolje“ (slika 3).²⁴⁻²⁶ Statini, ovisno o predstavniku i dozi, prvenstveno snižavaju LDL-kolesterol za 18-55%, uz dodatno smanjenje triglicerida za

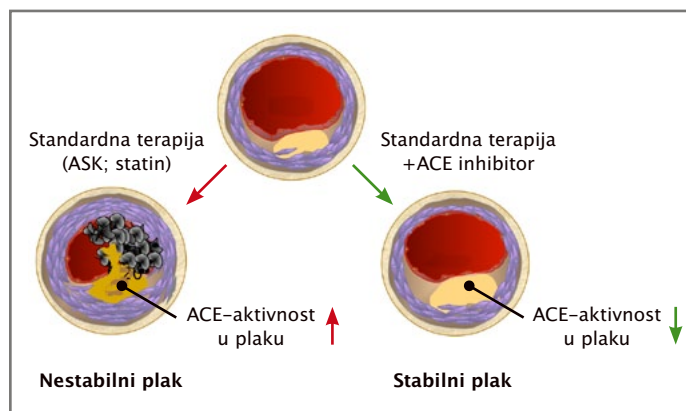
SLIKA 3. Klinički učinci statina: „niže je bolje“



7-30% i blago povećanje HDL-kolesterola za 4-9%. U sekundarnoj prevenciji KVB-a preporučene ciljne vrijednosti ukupnog kolesterola su <4,5 mmol/L (poželjno <4,0 mmol/L), a LDL-kolesterola <2,5 mmol/L (poželjno <2,0 mmol/L).²⁵ Pri navedenim vrijednostima zaustavlja se napredovanje ateroskleroze, uz moguću djelomičnu regresiju postojećih plakova.¹⁶ No, dok taj proces traje godinama, statini stabiliziraju plak već nakon nekoliko tjedana, vjerojatno nelipidnim plejotropnim, protuupalnim učincima.¹⁵ Nedavna velika metaanaliza statinskih studija pokazala je da smanjenje LDL-kolesterola za 1 mmol/L smanjuje kardiovaskularni rizik za 20%, a agresivna terapija visokim dozama statina sa smanjenjem LDL-kolesterola za 2-3 mmol/L nosi dodatnu korist i reducira kardiovaskularni rizik za čak 40-50%, bez većeg porasta nuspojava.²⁴ Ovakva agresivna terapija je zbog blago povećanog rizika hemoragičnog moždanog udara, novog dijabetesa tipa 2 i miopatije opravdana u visoko rizičnih bolesnika.²⁴

U bolesnika koji imaju kontraindikaciju, ne podnose statine ili ne postižu ciljne vrijednosti LDL-kolesterola, može se koristiti ezetimib, specifični inhibitor crijevne apsorpcije kolesterola. Iako ezetimib uspješno snižava LDL-kolesterol, nije dokazano da smanjuje kardiovaskularni pobol i smrtnost. U bolesnika s MS-om i dijabetesom tipa 2 optimalno liječenih statinom, ali s

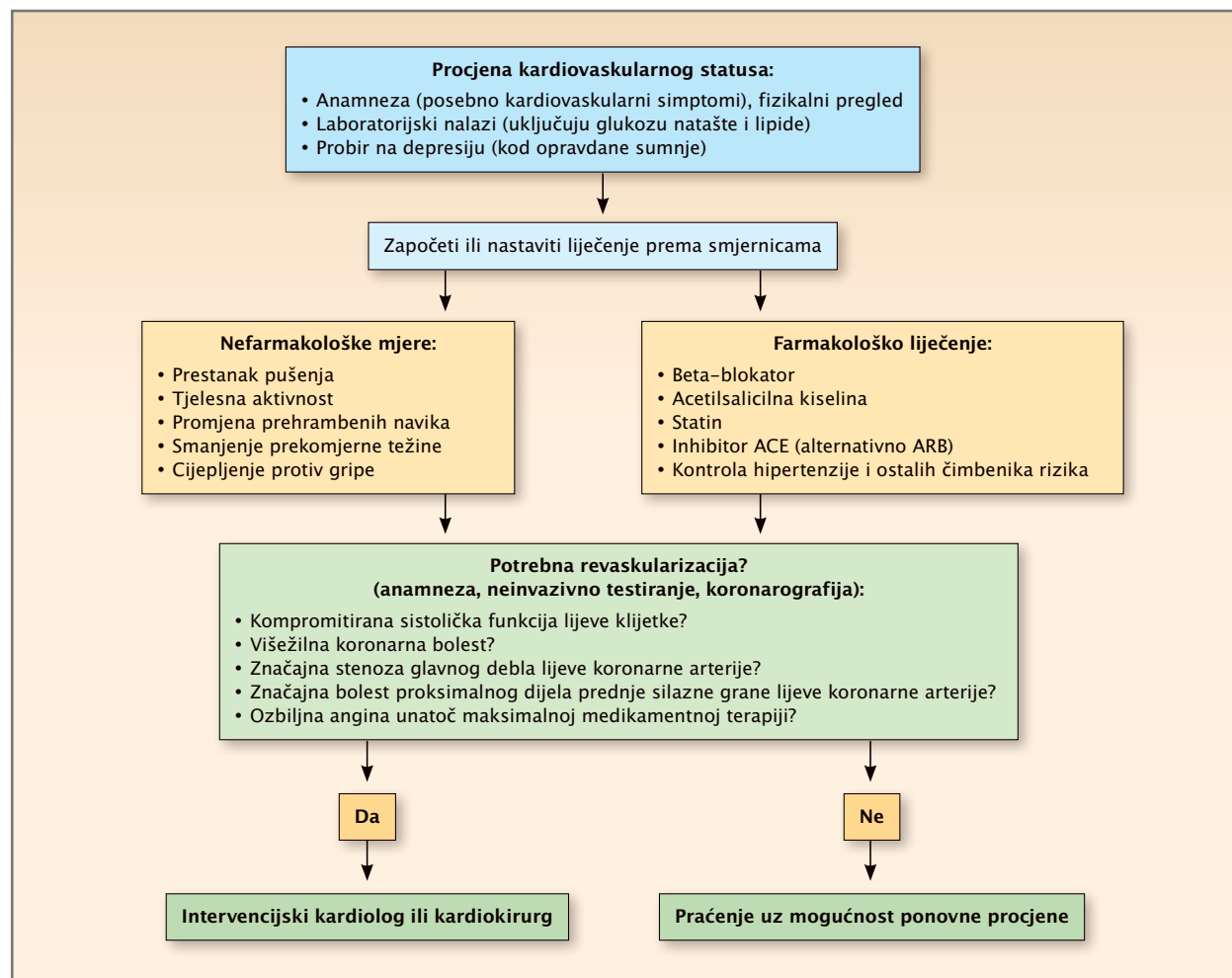
SLIKA 4. ACE-inhibitori djeluju stabilizirajuće na aterosklerotski plak



rezidualnom aterogenom dislipidemijom, u više studija dokazan je povoljan učinak kombinirane terapije statinom i fenofibratom.²⁶

Inhibitori sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAS-inhibitori). ACE-inhibitori ne djeluju povoljno samo na cirkulirajući RAS, izazivajući vazodilataciju i radno rasterećenje srca, već svojim djelovanjem na tkivni RAS ostvaruju važne i dugotrajne organoprotektivne učinke, inhibirajući proliferaciju, fibrozu, apoptozu i ateroskleroze, stabilizirajući aterosklerotski plak (slika 4). Klinički učinak ACE-inhibitora široko je istraživani

SLIKA 5. Postupnik sekundarne prevencije koronarne bolesti srca¹⁴



u koronarnih bolesnika različite dobi, s normalnom i sniženom istisnom frakcijom lijeve klijetke, u akutnim i kroničnim oblicima KBS-a. U više kliničkih studija jasno je potvrđeno smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti koronarnih bolesnika.^{27,28} ACE-inhibitori su indicirani u svih koronarnih bolesnika neovisno o vrijednostima arterijskog tlaka, a posebno u visoko rizičnih bolesnika s preboljelim infarktom miokarda, sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, hipertenzijom, MS-om i dijabetesom. U opisanim stanjima blokatori angiotenzinskih receptora su dobra alternativa u bolesnika s nuspojavama ACE-inhibitora (kašalj, angioneurotski edem).¹⁵

Kontrola hipertenzije i ostalih čimbenika rizika. Arterijska hipertenzija je vodeći čimbenik kardiovaskularnog rizika, s visokom prevalencijom od preko 50% u koronarnih bolesnika. Stoga je u sekundarnoj prevenciji neophodno postići i održavati preporučene ciljane vrijednosti tlaka <130/80 mmHg, čime se značajno smanjuje pobol i smrtnost.²⁵ Osim već opisanih nefarmakoloških mjera koje pomažu u regulaciji povišenog tlaka, hipertenziju u koronarnog bolesnika treba liječiti kombinacijom BB-a i ACE-inhibitora, uz dodavanje ostalih skupina antihipertenziva u slučaju neodgovarajuće kontrole tlaka.^{15,16} Važno je i optimalno liječiti ostale čimbenike rizika, posebno dijabetes i MS. Pritom u koronarnih bolesnika treba voditi računa da preagresivna kontrola glikemije i tlaka može biti opasna.

Omega-3 masne kiseline. Iako su u nekim istraživanjima omega-3 masne kiseline imale povoljan uč-

inak u smanjenju smrtnosti nakon infarkta miokarda, bilo je i studija s neutralnim rezultatima. Odgovarajuća metaanaliza ukazala je na ove kontroverze.²⁹ Trenutne smjernice preporučuju 1g/dan etilnih estera omega-3 masnih kiselina u dugoročnoj postinfarktnoj profilaksi.³⁰

Revaskularizacija miokarda. U svakog koronarnog bolesnika pored opisanih nefarmakoloških i farmakoloških metoda sekundarne prevencije, treba razmotriti potrebu za revaskularizacijom miokarda, a odluku temeljiti na mogućim simptomima i rezultatima neinvazivnog funkcionalnog testiranja. U slučaju neodgovarajuće kvalitete života (anginoznih tegoba) i pozitivnog testa inducibilne ishemijske, konačnu odluku o opravdanosti i vrsti revaskularizacijskog postupka (perkutane koronarne intervencije ili kirurške revaskularizacije miokarda) treba prepustiti intervencijskom kardiologu i kardiokirurgu, u skladu s nalazom koronarografije i odgovarajućim zajedničkim smjernicama (slika 5).¹⁰

ZAKLJUČAK

Odgovarajuća sekundarna prevencija u koronarnog bolesnika s MS-om sprječava preranu smrt i neželjene kardiovaskularne događaje. Postiže se kombinacijom nefarmakoloških mjera i farmakološkog liječenja koje se može kratko sažeti u akronimu **BASIKOR** (Beta-blokator, Acetilsalicilna kiselina, Statin, Inhibitor ACE, Kontrola čimbenika rizika, Omega-3 masne kiseline, Revaskularizacija).

Secondary prevention of cardiovascular diseases

SUMMARY Cardiovascular diseases are important cause of morbidity and mortality. Metabolic syndrome is a very useful concept for identifying high-risk patients. According to the evidence-based guidelines, appropriate secondary prevention significantly reduces the incidence of non-fatal and fatal cardiovascular events and improves the quality of life and survival. Such prevention includes several non-pharmacologic measures, adequate pharmacologic treatment and possible myocardial revascularisation. Secondary prevention of coronary artery disease can be expressed in the acronym BASICOR (Beta-blocker, Acetylsalicylic acid, Statin, Inhibitor of ACE, Control of risk factors, Omega-3 fatty acids, Revascularisation).

KEY WORDS cardiovascular diseases; coronary artery disease; metabolic syndrome X; secondary prevention

LITERATURA

1. **British Heart Foundation.** European Cardiovascular Disease Statistics 2008. London: British Heart Foundation, 2008.
2. **Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN.** An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29(10):1316-26.
3. **Grundey SM.** Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(4):629-36.
4. **Ford ES, Giles WH, Mokdad AH.** Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2444-9.
5. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16.
6. **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
7. **Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, et al.** Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care* 2006;29(7):1673-4.
8. **Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al.** Prevalence of

- the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1066-76.
9. **Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al.** AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
 10. **Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.** Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31(20):2501-55.
 11. **Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al; INTERHEART Study Investigators.** Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368(9536):647-58.
 12. **O'Keefe JH, Bell DS, Wyne KL.** *Diabetes Essentials*. 4th ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers, 2009:191.
 13. **Critchley J, Capewell S.** Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease.

Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD003041.

14. **Hall SL, Lorenc T.** Secondary prevention of coronary artery disease. *Am Fam Physician* 2010;81(3):289-96.
15. **Rosengren A, Perk J, Dallongeville J.** Prevention of Cardiovascular Disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2009:416-34.
16. **O'Keefe JH, Carter MD, Lavie CJ.** Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases: a practical evidence-based approach. *Mayo Clin Proc* 2009;84(8):741-57.
17. **Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G.** Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006;166(22):2437-45.
18. **Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al.** Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357(8):741-52.
19. **Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al, for the American Heart Association.** Exercise and physical

activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107(24):3109–16.

20. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD002902.

21. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84(4):373–83.

22. Gheorghiade M, Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation* 2002;106(4):394–8.

23. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial

infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71–86.

24. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670–81.

25. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375–414.

26. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011 Jun 28. [Epub ahead of print]

27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events

in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3):145–53.

28. Fox KM, for the 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(9386):782–8.

29. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332(7544):752–60.

30. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909–45.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Luka Zaputović, dr. med.

Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Strižića 3, 51000 Rijeka

E-mail: lukaz@medri.hr

Telefon: +385 51 218 059 (tajništvo Klinike)