Primarna i sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

Sikirić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:991122

Rights / Prava: In copyright

Download date / Datum preuzimanja: **2020-11-30**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Sikirić

Primarna i sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Sikirić

Primarna i sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Diane Delić-Brkljačić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ADP – adenozin difosfat (eng. Adenosine diphosphate)

AHA – American Heart Association

ARB – antagonisti angiotenzinskih receptora

ASK – acetilsalicilna kiselina

BKK – blokatori kalcijskih kanala

BB – beta blokatori

ECS – Europsko kardiološko društvo (eng. European Society od Cardiology)

DHA – dokozaheksaenska kiselina

DM – šećerna bolest (eng. diabetes mellitus)

EPA – eikozapentaenska kiselina

GFR – Glomerularna filtracija (eng. glomerular filtration rate)

HDL – high density lipoprotein

HLK – hipertrofija lijeve klijetke

KV - kardiovaskularni

KVB – kardiovaskularne bolesti

KBB – kronična bubrežna bolest

KBS – koronarna bolest srca

LDL – low density lipoprotein

OCO – oštećenja ciljnih organa

PCI – perkutana koronarna intervencija (eng. Percutaneous coronary intervention)

SCORE – Systematic coronary risk evaluation

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

SADRŽAJ:

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD 1

4. NAČELA PRIMARNE I SEKUNDARNE PREVENCIJE 2

5. PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA 5

6. NEFARMAKOLOŠKE MJERE 10

6.1. PROMJENA ŽIVOTNOG STILA 10

6.1.1 PUŠENJE 11

6.1.2. PREHRANA 13

6.1.3. TJELESNA AKTIVNOST 15

7. FARMAKOLOŠKE MJERE..... 17

7.1. ANTITROMBOTICI 17

7.2. LIPIDI 18

7.3. ARTERIJSKI TLAK..... 21

8. ZAHVALE 24

9. LITERATURA 25

10. ŽIVOTOPIS 32

1. Sažetak

Primarna i sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti

Ivan Sikirić

Kardiovaskularne bolesti(KVB) vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu i predstavljaju jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema današnjice. Zadnjih nekoliko desetljeća smrtnost od KVB je u stalnom padu, što se pripisuje provedbi preventivnih mjera i promjeni životnog stila. Hrvatska spada u zemlje s visokim rizikom kardiovaskularnih bolesti, no i kod nas se bilježi postupan pad smrtnosti od KVB. Odgovarajuća primarna i sekundarna prevencija sprječava preranu smrt i neželjene kardiovaskularne događaje, a postiže se kombinacijom nefarmakoloških mjera i farmakološkog liječenja. Ako se pravovremeno djeluje na čimbenike rizika za nastanak KVB, više od 75% KVB je preventabilno. Kardiovaskularna bolest najčešće nastaje kombinacijom nekoliko rizičnih faktora, od kojih možemo utjecati na: prehranu, pušenje, manjak tjelesne aktivnosti, prekomjernu tjelesnu težinu, povišeni krvni tlak, povišene masnoće u krvi i šećernu bolest. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva(ECS) iz 2016., kao metodu procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika preporučuju SCORE tablice, kojima se procjenjuje apsolutni 10-godišnji rizik smrtonosnoga kardiovaskularnog događaja. Rizik za nastanak KVB podijeljen je u 4 stupnja: nizak, umjereni, visok i vrlo visok. Populacijske mjere temeljene na promociji zdravog načina života komplimentirane individualiziranim pristupom i terapijom, ključ su efektivne prevencije.

Ključne riječi: kardiovaskularne bolesti, prevencija, kardiovaskularni rizik

2. Summary

Primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

Ivan Sikirić

Cardiovascular diseases are leading cause of morbidity and mortality worldwide and they represent one of the most important public health problem of our time. Last few decades mortality declined steadily, much of which can be attributed to implementation of preventive measures and lifestyle changes. Croatia belongs to group of European countries with a high cardiovascular risk, however there has been gradual decline in mortality from cardiovascular diseases. Appropriate primary and secondary prevention which prevents premature death and unwanted cardiovascular events is achieved by combination of non-pharmacological measures and pharmacological treatment. If risk factors for CVD are addressed in timely manner, more than 75% of them are preventable. Cardiovascular disease usually begins with combination of risk factors, some we can control: diet, smoking, physical inactivity, being overweight, high blood pressure, high colesterol and diabetes. According to ECS 2016. guidelines, preferred method for assessment of total CVD risk is SCORE system , estimating an individual's 10 year risk of fatal CVD. Cardiovascular risk is divides in 4 categories: low, moderate, high and very high risk. Population based measures based on health lifestlye promotion complimented by individual approach and therapy are key to effective prevention. Populacijske mjere temeljene na promociji zdravog načina života komplimentirane individualiziranim pristupom i terapijom, ključ su efektivne prevencije.

Key words: cardiovascular diseases, prevention, cardiovascular risk

3. Uvod

Kardiovaskularne bolesti su grupa poremećaja srca i krvnih žila u koje po definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) ulaze koronarna srčana bolest, cerebrovaskularna bolest, bolest perifernih arterija, reumatska srčana bolest, kongenitalna bolest srca, duboka venska tromboza i plućna embolija (1).

Prema podacima SZO, 2016. godine KVB su bile uzrok smrti 17,8 milijuna ljudi na razini svijeta, odnosno 31,4% sveukupne smrtnosti. Od tog broja 85% smrti pripisuje se ishemijskoj bolesti srca i moždanom udaru, koji su vodeći uzroci smrti u svijetu (2). Slična situacija je u Hrvatskoj, koja spada u zemlje s visokim rizikom kardiovaskularnih bolesti. Prema podatcima iz 2016., 23190 ljudi umrlo je zbog KVB, što je 45% ukupnog mortaliteta (3).

Zadnja tri desetljeća smrtnost od KVB je u stalnom padu u razvijenim zemljama, 22% u zapadnoj Europi, što se može pripisati promjenama u razini faktora rizika kao što su smanjenje krvnog tlaka, kolesterola u prehrani i pušenja. Nažalost, taj trend smanjenja ne vrijedi za faktore rizika kao što su pretilost i šećerna bolest tip 2, koji su u slabije razvijenim zemljama glavni problem u prevenciji KVB. Trenutno se procjenjuje da se 80% smrtnosti od KVB događa u zemljama u razvoju (4).

KVB su velik javnozdravstveni i ekonomski problem, čemu ide u prilog podatak da se na razini Europske unije potroši 210 milijardi eura godišnje na njih (5). Jasna je važnost i neophodnost efektivnih mjera prevencij kojima bi se rasteretio zdravstveni sustav.

Prevencija kardiovaskularnih bolesti definirana je kao koordinirani skup akcija, na individualnoj i populacijskoj razini, koje su usmjerene eliminaciji ili smanjivanju utjecaja KVB i povezanih oštećenja (6).

SZO u svom izvješću 2016. procjenjuje da je preko 75% KVB preventabilno (7).

4. Načela primarne i sekundarne prevencije

Primarna prevencija temelji se na promociji zdravlja i sprječavanju nastanka bolesti. To je skup aktivnosti za otklanjanje ili smanjivanje uzroka zdravstvenih problema za pojedinca ili u populaciji, prije nego što se problem pojavio.

Sekundarna prevencija su sve one aktivnosti za rano otkrivanje zdravstvenih problema kod pojedinca ili u populaciji, rano započeto liječenje te sprječavanje teških posljedica (8).

Na razini populacije djelovanje je usmjereno ljudima s niskim ili srednjim rizikom, dok je kod individualnog pristupa usmjereno onim ljudima s visokim rizikom kardiovaskularnog oboljenja. Istovremena provedba populacijski i individualno usmjerenih akcija i mjera najučinkovitiji je oblik prevencije.

U kontekstu KVB, razlika između primarne i sekundarne prevencije je nejasna, zato što reduciranjem modificirajućih faktora rizika pozitivno utječemo na prevenciju bolesti u zdravoj populaciji i postižemo manju progresiju kod pacijenata kojima je već dijagnosticirana KVB. Slične intervencije koriste se u obje prevencije. (9)

Temelj primarne prevencije je promjena stila života, što se u medicini najčešće odnosi na prehrambene navike, prestanak pušenje, tjelovježbu i konzumaciju alkohola.

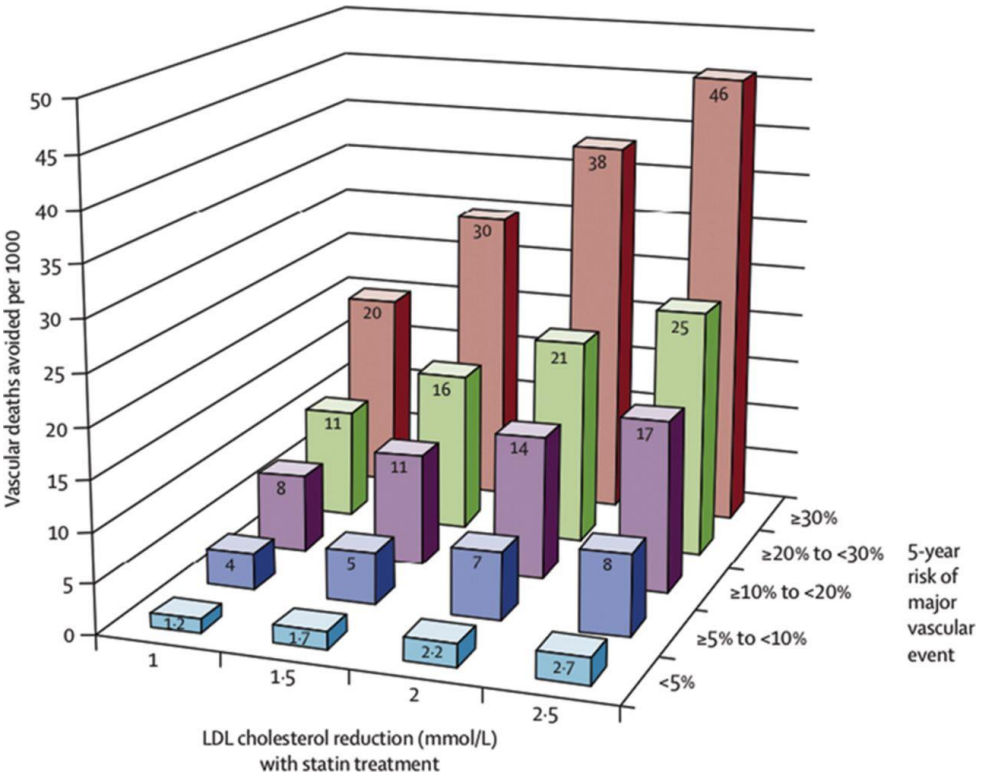
Na razini populacije prevenciju treba provoditi promovirajući zdrav stil života, a na individualnoj razini izbjegavanjem nezdravog načina života (fizička inaktivnost, pušenje, loše prehrambene navike) i optimiranjem faktora rizika.

Prevencija je efektivna, o čemu u korist govori podatak da bi eliminacijom čimbenika rizika kao sto je nezdrav načina života bilo moguće prevenirati minimalno 80% KVB i čak 40% tumora (10,11).

U Finskoj je provedena četri desetljeća duga studija (1972.-2012.) koja je proučavala kako promjene u 3 velika čimbenika kardiovaskularnog rizika(prevalencija pušenja, serumski kolesterol i sistolički krvni tlak) mogu objasniti smanjivanje mortaliteta kod 34,525 ljudi koji su sudjelovali u istraživanju. U prvom desetljeću, promjene u 3 spomenuta čimbnika bile su odgovorne za 100% smanjivanja smrtnosti, a u zadnjem desetljeću ta brojka pada na 66% kod žena i 69% kod muškaraca (12).

Iako osobe s najvećim rizikom KVB dobivaju najviše koristi intervencijama, većina smrti u populaciji dolazi od onih s malim rizikom, jednostavno zbog toga sto ih je brojčano puno više. Strategija za osobe s velikim rizikom mora biti komplementirana javnozdravstvenim mjerama koje promiču zdrav život i redukciju faktora rizika u populaciji (4).

Što je veći početni kardiovaskularni rizik, to je više smrtnih slučajeva izbjegnuto pravovaljanim intervencijama. Na slici 1 vidimo to na primjeru redukcije LDL-kolesterola nakon tretmana statinima (13).



Slika 1. Predviđene kardiovaskularne smrti izbjegnute kroz 5 godina, uz smanjivanje LDL-kolesterola statinom, kod različitih razina kardiovaskularnog rizika. Jackson R, Kerr A, Wells S, 2013. (13)

5. Procjena kardiovaskularnog rizika

Obilježja i osobitosti koja su pokazatelji veće učestalosti kardiovaskularnih bolesti nazivamo čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti. Možemo ih podijeliti na čimbenike na koje ne možemo utjecati i na čimbenike na koje možemo utjecati. Rizični čimbenici na koje ne možemo utjecati tj. ne možemo ih mijenjati su: dob, spol i nasljeđe, tj. pozitivna obiteljska anamneza za kardiovaskularne bolesti. Čimbenici rizika na koje možemo utjecati su: pušenje, povišeni krvni tlak, povišene masnoće u krvi, šećerna bolest, prekomjerna tjelesna težina, tjelesna neaktivnost, nepravilna prehrana i prekomjerno konzumiranje alkoholnih pića**.** Kardiovaskularne bolesti rijetko nastaju samo zbog jednog rizičnog čimbenika, najčešće je to kombinacija čimbenika, s tim da određene kombinacije povećavaju ukupni rizik više od drugih.

Smjernice kardiovaskularne prevencije ECS-a iz 2016. (4), kao metodu procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika preporučuju SCORE tablice za populacije s niskim, odnosno visokim rizikom KVB (Slika 2). Njima se procjenjuje apsolutni 10-godišnji rizik smrtonosnoga kardiovaskularnog događaja svake pojedine osobe prema njenim specifičnim vrijednostima čimbenika kardiovaskularnog rizika: životnoj dobi, spolu, pušačkom statusu, sistoličkom tlaku, koncetraciji ukupnoga kolesterola i koncentraciji HDL-kolesterola. Elektronska verzija SCORE tablice, HeartScore (http://www.HeartScore.org), je modificirana tako da kontinuirano uzima u obzir razine HDL-kolesterola što joj povećava preciznost.

Prednosti procjene rizika SCORE tablicama su jednostavnost i uzimanje u obzir multifaktorijalnosti KVB, a nedostatci su mali raspon godina (40-65) i neadaptiranost na druge etničke skupine unutar populacija niskog i visokog rizika. Ne postoji tablica za procjenu kardiovaskularnog rizika koja uzima u obzir sve etničke grupe unutar populacije,

zbog toga postoji potreba za izradu sprecifičnih tablica koje bi preciznije procjenjivale rizik (14).

Rizik za nastanak KVB podijeljen je u 4 stupnja: nizak, umjereni, visok i vrlo visok, a ovisi o broju i izraženosti faktora rizika, o pridruženim ranijim bolestima srca i krvnih žila, oštećenju ciljnih organa u sklopu šećerne bolesti i o vrijednosti iz SCORE tablica.(Tablica 1)

Procjena ukupnoga apsolutnog rizika SCORE tablicom preporučuje se svim muškarcima životne dobi >40 i ženama >50 godina (ili ranije ako su ušle u postmenopauzu prije te dobi) i to svakih 4 do 5 godina. Kod osoba koje imaju visok i vrlo visok kardiovaskularni rizik nije preporučeno izračunavanje rizika, nego je potrebno odmah intervenirati. Nema dokaza korisnosti sistematske provjere kardiovaskularnog rizika kod asimptomatskih osoba, odnosno nema promjene u mortalitetu i morbiditetu od kardiovaskularnih i ostalih bolesti (15).

Međutim, procjena ukupnoga kardiovaskularnog rizika SCORE tablicom u mlađih osoba (mlađih od 40 godina) može „podcijeniti“ pojedinačno vrlo velike čimbenike kardiovaskularnog rizika te se stoga za mlađe osobe savjetuje primjena posebne tablice relativnog rizika (tablica 2).

Tablica 1. Kategorije kardiovaskularnog rizika. Prema ECS, 2016. (4)

Vrlo visok rizik	• utvrđena KVB • DM tipa 1 ili 2 s jednim ili više čimbenika KV-rizika i/ili OCO • KBB (GFR <30 mL/min/1.73m^2) • SCORE ≥10%
Visok rizik	• znatno povećan pojedini čimbenik rizika • DM tipa 1 ili 2 bez čimbenika KV-rizika ili OCO • umjeren KBB (umjereno oštećenje s GFR <30-59 mL/min/1.73m^2) • SCORE ≥5<10%
Umjeren	• SCORE ≥1<5%
Nizak	• SCORE <1%

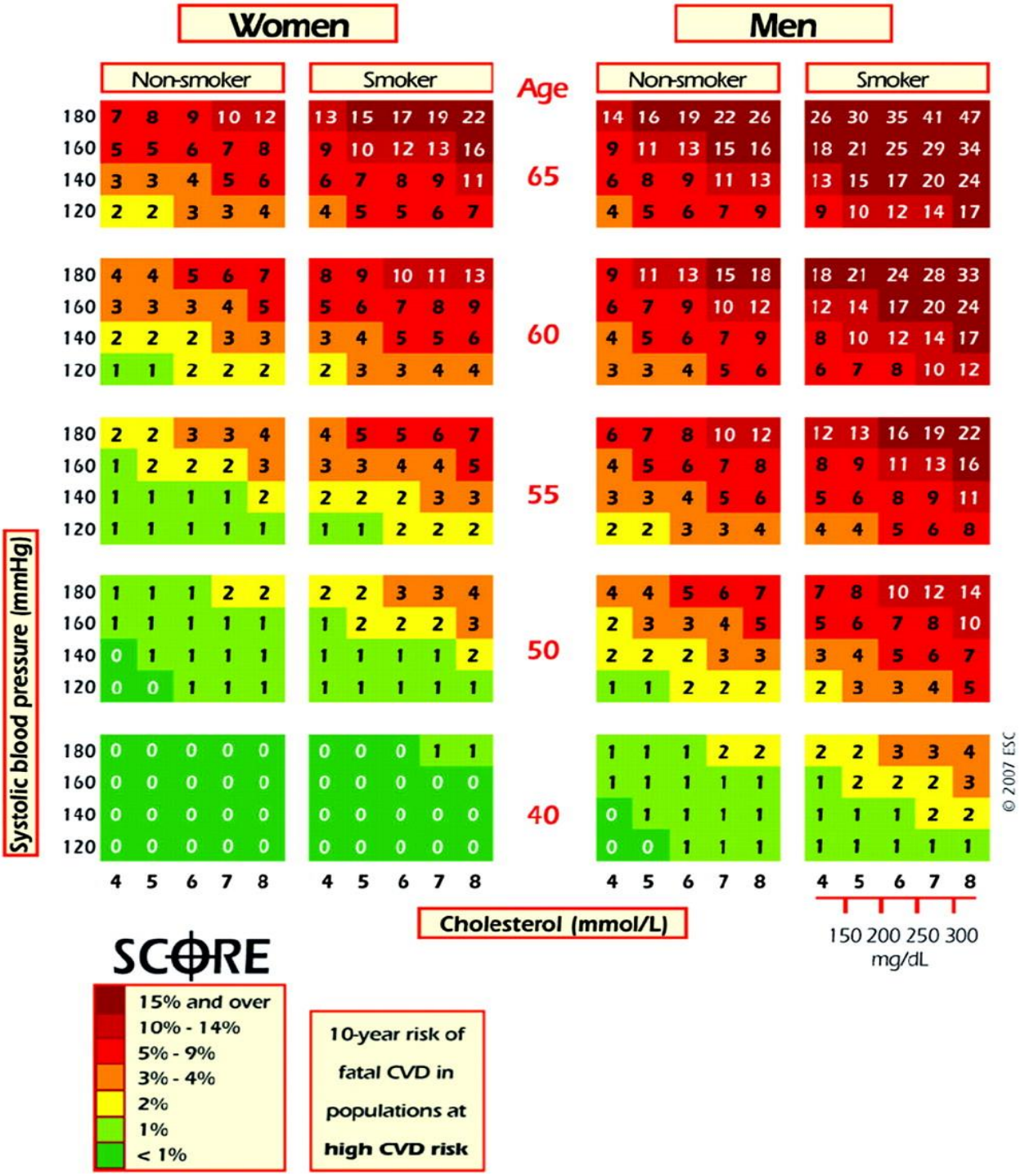
Tablica 2: Relativni rizik od kardiovaskularne smrtnosti u sljedećih 10 godina. ECS, 2016. (4)

Systolic blood pressure (mmHg)	Non-smoker					Smoker				
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
Cholesterol (mmol/L)	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

© ESC 2016

Ukupni kardiovaskularni rizik, dakle fatalni i nefatalni događaji, tri puta je veći nego rizik za nastanak fatalnog događaja(SCORE) kod muškaraca. Kod žena ukupni je rizik 4 puta veći, a kod starijih osoba, kod kojih je veća vjerojatnost da prvi događaj bude fatalan, približno 3 puta (16).

U novije vrijeme koristi se pojam Kardiovaskularna dob, koji se definira kao dob osobe opterećene čimbenicima kardiovaskularnog rizika, koja odgovara kronološkoj dobi osobe s istim ukupnim rizikom, ali s idealnom vrijednošću čimbenika kardiovaskularnog rizika. Na primjer (slika 2), 40-godišnjak koji puši, ima razinu ukupnoga kolesterola 8 mmol/L i sistolički tlak 160 mmHg ima ukupni kardiovaskularni rizik od 3% prema SCORE tablici (apsolutni rizik), što odgovara kardiovaskularnoj dobi 60-godišnjaka s idealnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Procjena kardiovaskularne dobi jednostavan je i slikovit način prikaza vjerojatnog smanjenja životnog vijeka kod mladih osoba s malim apsolutnim i velikim relativnim rizikom KVB, ako se ne primjene preventivne mjere (17). Uz spomenutu procjenu relativnoga rizika, može služiti kao dodatni motiv promjene životnoga stila kod mlađih osoba.



Slika 2. SCORE tablica za procjenu kardiovaskularnog rizika. ECS, 2016.(4)

6. Nefamakološke mjere

6.1. Promjena životnog stila

Primarna prevencija uvijek započinje promjenom životnog stila, što uključuje prestanak pušenja, zdravu prehranu, kontroliranje težine i tjelesnu aktivnost. Životni stil igra bitnu ulogu u prevenciji, što pokazuje podatak da smanjenje pušenja duhana, primjerena kontrola arterijskoga tlaka i koncentracije kolesterola, pridonose smanjenju koronarne smrtnosti za >50% (18).

Rizični čimbenici kao što su visok krvni tlak, šećerna bolest i dislipidemije mogu se modificirati prakticiranjem zdravog načina života.

Na žalost, u praksi se kontrola čimbenika KV-rizika vrlo rijetko postiže, samo u <50% slučajeva se dosežu ciljne vrijednosti tih čimbenika (19). Studije EUROASPIRE I, II i IV obuhvatile su bolesnike s već postojećom KV-bolešću (sekundarna prevencija) u 24 europske zemlje, a EUROASPIRE III i one bez manifestne kardiovaskularne bolesti (primarna prevencija) te pokazale kako se tijekom vremena u promatranim populacijama nije znatnije smanjio broj pušača niti poboljšala kontrola arterijskoga tlaka: nasuprot tomu, povećao se broj centralno pretilih, fizički neaktivnih ljudi (19,20). Kao najveću prepreku implementaciji i održavanju preventivnih mjera pacijenti navode manjak novca i vremena (22).

U novim smjernicama iz 2016. Posebno je naglašen značaj odnosa i pozitivne interakcije liječnik-bolesnik uz individualni pristup svakoj osobi i uvažavanje njezinih specifičnosti. Donošenje odluka bi trebalo biti zajedničko, od strane pojedinca i liječnika, ali također s uključivanjem obitelji, čime se osigurava aktivno sudjelovanje i pojedinca i obitelji u promjenama životnog stila. Osobito je težište na prestanku pušenja, zdravoj prehrani (mediteranska), redovitoj tjelesnoj aktivnosti, prevenciji alkoholizma i osiguranju zdravog životnog okoliša (4).

6.1.1. Pušenje

Pušenje je najvažniji preventabilni uzrok smrt u svijetu i najbitniji promjenjivi čimbenik KV-rizika. Povećava rizik nastanka KVB-a i rizik smrti pušača za 2 puta, neovisno o tipu cigareta i načinu pušenja, a ovisno o broju cigareta i duljini pušačkoga staža (4). Uzrok je cijelog spektra bolesti i zaslužno je za 50% izbježivih smrti u pušača, a polovica od njih otpada na KVB. Dokazano je da pasivni pušači imaju 30% veći rizik KVB-a zbog pasivnog inhaliranja duhanskoga dima (4). U svijetu, čak 12% smrti odraslih starijih od 30 godina može se pripisati pušenju duhana (23). Sastojci cigaretnog dima znatno utječu ubrzavajući razvoj ateroskleroze, povećanjem krvnog tlaka, porastom broja srčanih otkucaja, povećavaju adheziju i agregaciju trombocita, povećaju koncentraciju karboksihemoglobina u krvi s ubrzanim stvaranjem ateroma, povećavaju koncentraciju slobodnih masnih kiselina, ukupnog serumskog kolesterola i LDL-kolesterola, snižavaju HDL-kolesterol te povećavaju koncentraciju fibrinogena. (24)

Prestanak pušenja je kompleksan i težak proces i svaka osoba koji želi prestati treba imati omogućenu profesionalnu pomoć. Najvažniji prediktori uspješnog prestanka pušenja su motivacija i potpora. Najvažniji prediktori uspješnog prestanka pušenja su motivacija i potpora obitelji i prijatelja. Smanjenje broja cigareta nije opcija: treba poticati isključivo potpuni prestanak pušenja strategijom 5 P (pitati, posavjetovati, procijeniti, pomoći, potaknuti) koju je osmislio Nacionalni institut za zdravlje SAD-a. Budući da pušenje izaziva metaboličku i psihičku ovisnost u pušača, u apstinencijskom su procesu recidivi česti pa ih valja unaprijed očekivati, kao i ponuditi farmakološku pomoć (nikotinski nadomjestci, varenicilin, bupropion).

Vareniclin duplo povećava uspješnost prestanka pušenja u usporedbi s placebom; preporučuje se početi s terapijom jedan ili dva tjedna prije datuma prestanka (25).

Promjena ponašanja vezana uz prestanak pušenja je jedna od najvažnijih i financijski najisplativija mjera prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Visoki porezi na duhanske proizvode su najefektivnija mjera politike za smanjenje pušenje kod mladih. Međutim, takve i slične mjere trebaju biti dopunjene javnozdravstvenim kampanjama i edukacijom mladih, a ne treba zaboraviti restrikcije na oglašavanje i promociju duhanske industrije.

Prestankom pušenja se izrazito smanjuje morbiditet i mortalitet od KVB. Studije pokazuju kako se rizik KVB približava riziku nepušača za 10-15 godina od trenutka prestanka pušenja (4).

6.1.2. Prehrana

Način prehrane može djelovati kao čimbenik rizika koji ugrožava zdravlje pojedinca ili kao zaštitni čimbenik koji poboljšava kvalitetu života. Prehrana i njezini sastojci bitno utječu na serumske lipoproteine, a time i na prevenciju i liječenje dislipidemija, unos soli utječe na arterijsku hipertenziju, a postoji i niz drugih poveznica između prehrane i prevencije kardiovaskularnih bolesti.

O zdravoj prehrani govorimo kada je ona uravnotežena, raznolika, bezopasna i zaštitna. Danas je poznato da prehrana igra veliku ulogu u nastanku ateroskleroze i arterijske hipertenzije, a time i razvoja KVB. Brojne studije su pokazale da ako su dobro uklopljeni u plan prehrane, kardioprotektivni nutrijenti značajno smanjuju rizik KVB (26,27). To postižu preko indirektnih učinaka na smanjenje krvnog tlaka i razine kolesterola u krvi, te direktno

preko pozitivnih učinaka na zdravlje koji se ne mogu izmjeriti (djelovanje na endotel i antioksidativno djelovanje. U tablici 3 sažeti su ciljevi zdrave prehrane s naglaskom na protektivno djelovanje i prevenciju KVB.

Tablica 3. Ciljevi zdrave prehrane u prevenciji KVB. Prema DeBacker, 2017. (25)

Ciljevi zdrave prehrane
* Konzumirati više voća, orašastih plodova, sjemenki, povrća; 2 do 3 porcije svega po danu. * Ograničiti potrošnju zasićenih masnih kiselina na <10% od ukupnog dnevnog energetskog unosa zamjenom za polinezasićene masne kiseline. * Koristiti biljna ulja bogata polinezasićenim masnim kiselinama i namaze kojima je baza sojino ili maslinovo ulje. * Ograničiti potrošnju rafiniranih žitarica i šećera; ciljati 30-45 g vlakana dnevno, poželjno iz punozrnatih proizvoda. * Konzumirati 1 ili 2 porcije ribe tjedno, poželjno plavu ribu kao što je srdele, tuna, losos, skuša,pastrva. * Ne jesti prerađene mesne proizvode; ograničiti potrošnju svježeg crvenog mesa na 2-3 porcije tjedno. * Izbjegavati hranu koja sadrži trans-masne kiseline. * Izbjegavati zaslađena pića. * Ograničiti unos soli na <5 g dnevno. * Konzumaciju alkohola ograničiti na 2 čaše dnevno (20g alkohola) kod muškaraca i 1 čašu dnevno (10g alkohola) kod žena.

Mediteranska prehrana koja uključuje velik unos voća i povrća, leguminoza, integralnih žitarica, ribe, nezasićenih masnoća (maslinovo ulje), uz umjereni unos alkohola (vino, uz obroke) te malen unos crvenog mesa, mliječnih proizvoda i zasićenih masnoća, pokazala se idealnim prehrambenim modelom u smislu primarne, a i sekundarne prevencije KVB (28,29,4).

Uvođenje takvog načina prehrane u bolesnika koji su se ranije nezdravo hranili zahtijeva velik trud liječnika, brojne razgovore s bolesnikom, poticanje njegove motivacije da ustraje i davanje detaljnih uputa o načinu pripremanja hrane (30).

Omega 3 masnih kiselina, prvenstveno eikozapentaenska (EPA) i dokozaheksaenska (DHA), imaju debatabilan kardioprotektivni učinak. Unatoč tome, smjernice AHA preporučuju primjenu 1 g dnevno ljudima koji imaju srčanu koronarnu bolest i 500 mg dnevno ljudima bez koronarne bolesti (31,32).

Smanjenje tjelesne mase u preuhranjenih i pretilih osoba, tako da se indeks tjelesne mase održi u granicama preporučenoga, 20–25 kg/m2, ima povoljne učinke na arterijski tlak i lipidni profil (4).

Nema znanstveno utemeljenih razloga da se za KVB savjetuje uzimanje pripravaka vitamina E, C, A i alfa ili beta-karotena, ali se preporučuje jesti puno voća i povrća koja te tvari uz ostale antioksidante i zaštitne tvari sadržavaju u prirodnom obliku (30).

6.1.3. Tjelesna aktivnost

Promocija redovite tjelesne aktivnosti jedan je od javnozdravstvenih prioriteta današnjice i ključni problem u svim strategijama prevencije KVB. Sjedilački način života jedan je od većih čimbenika rizika za KVB koji je neovisan o fizičkoj aktivnosti pojedinca. Što znači da dobrobiti intenzivne tjelesne aktivnosti neće u potpunosti poništiti učinak sjedilačkog života na ljude. Dokazano je da 1 sat tjelesne aktivnosti kompenzira 8 sati sjedenja (33).

Tjelesna neaktivnost definira se kao <150 min umjerene ili <75 min intenzivne tjelesne aktivnosti tjedno. Procjenjuje se da je uzrok 5.3 milijuna smrti u svijetu (34), što znači da je odgovorna za približan broj smrti kao i pušenje (35,36). Povećava rizik za dijabetes, pretilost i neke vrste tumora, a povezana je s lošijim mentalnim zdravljem i slabom kvalitetom života (37,38).

Zbog opasnosti koje nosi sjedilački način života jasno je da s redovitom tjelesnom aktivnošću treba započeti što ranije u životu i prakticirati koliko god je to moguće.

Redovita tjelovježba potiče mikrocirkulaciju i perfuziju miokarda te povoljno utječe na endotelnu funkciju. Razina tjelesne aktivnosti i kardiorespiracijske kondicije obrnuto je proporcionalna riziku smrti. Kod zdravih osoba redovita tjelesna aktivnost smanjuje ukupnu smrtnost za 20-30% (4), djelujući pozitivno na čimbenike rizika kao što su: hipertenzija, LDL- kolesterol, HDL-kolesterol, tjelesna težina i šećerna bolest tip 2 (39).

Kod osoba s manifestnom KV-bolešću (sekundarna prevencija), tjelesna aktivnost nakon preboljeloga KV događaja također smanjuje ukupnu smrtnost za oko 30%. Zato je u svih osoba nakon individualne temeljite procjene kardiovaskularnoga statusa, potrebno savjetovati i propisati redovitu tjelovježbu (21). Preporuka za zdrave odrasle osobe u dobi od 18 do 65 godina je najmanje 30 minuta umjerene tjelesne aktivnosti pet puta tjedno ili barem 20 minuta intenzivne tjelesne aktivnosti tri puta tjedno (4).

7. Farmakološke mjere

7.1. Antitrombotici

Oralni antiagregacijski (antitrombocitni) lijekovi indicirani u prevenciji KVB su neselektivni inhibitori ciklooksigenaze (acetilsalicilna kiselina) i antagonisti ADP- receptora (klopidogrel, ticagrelor). Njihovo djelovanje traje koliko i životni vijek trombocita (do 10 dana).
Acetilsalicilnu kiselinu (ASK) nije uputno propisivati u primarnoj KV-prevenciji, dakle osobama bez manifestne KV-bolesti, jer je potencijalna šteta (povećanje incidencije hemoragijskoga moždanog udara, gastrointestinalnih i ekstrakranijalnih krvarenja) veća od potencijalne koristi (prevencija morbiditeta i mortaliteta od KVB) (21).
Iznimka su osobe stare 50-59 godina koje imaju 10-godišnji kardiovaskularni rizik 10% ili više, nemaju povećan rizik od krvarenja i spremni su uzimati male doze aspirina narednih 10 godina (40).

U sekundarnoj prevenciji, nakon infarkta miokarda ili PCI-a, preporučuje se propisati ASK i antagonist ADP- receptora tijekom 12 mjeseci (prvi izbor ticagrelor ili prasugrel, a u slučaju nepodnošenja klopidogrel), a nakon 12 mjeseci nastaviti samo s ASK-om. U bolesnika s TIA-om ili ishemijskim moždanim udarom, preporučuje se u prevenciji kombinacija dipiridamola s ASK-om ili pak klopidogrel u monoterapiji (4).

ASK u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom smanjuje ponovne koronarne događaje za 46%, a u bolesnika sa stabilnom anginom pektoris za 33%.

Prasugrel i ticagrelor novi su antagonisti ADP-receptora s poboljšanim farmakološkim svojstvima, djelotvorniji od klopidogrela u prevenciji novih kardiovaskularnih događaja u koronarnih bolesnika (41). Ipak, zbog više cijene klopidogrela i ostalih novih antiagregacijskih lijekova, ASK ostaje temelj antiagregacijskog liječenja u sekundarnoj prevenciji (42).

Oralna antikoagulantna terapija antagonistima vitamina K nema dokazanog učinka u samoj sekundarnoj prevenciji KVB, te je opravdana samo u posebnim situacijama (npr. mehanički srčani zalisci, atrijska fibrilacija) (43).

7.2. Lipidi

Dislipidemije, pogotovo hiperkolesterolemije, imaju ključnu ulogu u nastanku KVB. Treći su najvažniji rizični čimbenik za nastanak kardiovaskularnih bolesti. LDL-kolesterol, koji je glavni prijenosnik kolesterola u plazmi, izdvojen je kao glavna briga u prevenciji KVB. Brojne studije jasno su utvrdile linearnu povezanost između razine LDL-kolesterola i kardiovaskularnog rizika te povoljan terapijski učinak statina. Važan je i učinak statina na krvne žile, izgleda da usporava progresiju i pomaže regresiju ateroskleroze kod doza koje uspješno smanjuju LDL- kolesterol za 50% (44).

No, dok taj proces traje godinama, statini stabiliziraju plak već nakon nekoliko tjedana, vjerojatno nelipidnim pleiotropnim, protuupalnim učincima.

Savjetovanje, promjena načina prehrane i stila života imaju važnu ulogu u prevenciji KVB, usprkos tome statini su neophodan dio farmakološkog liječenja svakog koronarnog bolesnika, ne samo onih s povišenim LDL-kolesterolom. Odabir za liječenje statinom u primarnoj prevenciji rezultat je analize ukupnoga kardiovaskularnog rizika, gdje je serumska analiza lipida u krvi samo jedan od čimbenika. Danas se rutinski upotrebljavaju SCORE tablice i svakom se potencijalnom bolesniku pristupa individualno.

U tablici 4 možemo vidjeti razlike u strategiji liječenja kod individualnog pristupa po smjernicama Europskog kardiološkog društva (4).

Tablica 4. Strategije liječenja ovisno o ukupnome kardiovaskularnom riziku i koncentraciji LDL-C u serumu. ECS, 2016.(4)

Ukupni kardiovasularni rizik (SCORE), %	**Koncentracija LDL- kolesterola, mmol/L**				
	< 1,8	1,8 do 2,49	2,5 do 3,99	4,0 do 4,89	> 4,9
< 1	Bez intervencije	Bez intervencije	Bez intervencije	Bez intervencije	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha
≥ 1 do < 5	Bez intervencije	Bez intervencije	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha
≥ 5 do < 10 ili visoki rizik	Bez intervencije	Promjena načina života, statin u slučaju neuspjeha	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah
≥ 10 ili vrlo visoki rizik	Promjena načina života, razmotri statin	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah	Promjena načina života i statin odmah

Smjernice ESC-a za KV prevenciju ističu važnost postizanja ciljnog LDL kolesterola prema stratifikaciji KV rizika(4):

- **VRLO VISOKORIZIČNI** bolesnici: ciljni LDL kolesterol < 1,8 mmol/l ili barem 50 % redukcije polazne vrijednosti LDL kolesterola ako je 1,8 – 3,5 mmol/l
- **VISOKORIZIČNI** bolesnici: ciljni LDL kolesterol < 2,6 mmol/l ili barem 50 % redukcije polazne vrijednosti LDL kolesterola ako je 2,6 – 5,2 mmol/l
- **NISKORIZIČNI I SREDNJERIZIČNI** bolesnici: ciljni LDL kolesterol < 3,0 mmol/l

U sekundarnoj prevenciji KVB-a terapija statinima je apsolutno indicirana, 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) (42).
Studije su dokazale da nakon relativno male redukcije rizika KVB tijekom prve godine uzimanja, terapija statinom smanjuje rizik za oko 25% godišnje za svako smanjenje LDL-kolesterola od 1 mmol/L (45).

Smanjenje LDL- kolesterola za 2 mmol/L, postignuto uzimanjem 40 mg atorvastatina dnevno kroz 5 godina u 10 000 pacijenata, preveniralo bi velik kardijalni događaj u 1000 pacijenata s velikim rizikom (sekundarna prevencija) i u oko 500 pacijenata koji imaju povišen rizik bez već postojeće KVB (primarna prevencija) (46).
Nema puno ozbiljnih nuspojava uzrokovanim dugotrajnom terapijom, tretman 10 000 pacijenata tijekom 5 godina efektivnom dozom (npr. Atorvastatin 40 mg dnevno) bi uzrokovao 5 slučajeva miopatije, 50-100 novonastalih dijabetesa i 5-10 hemoragijskih moždanih udara (46).
U slučaju nedjelovanja statinske terapije preporučuje se dodavanje ezetimiba, a u sekundarnoj prevenciji može se razmotriti i supkutana primjena novih monoklonskih protutijela – inhibitora proteina PCSK9.

Terapiju statinima treba početi pravovremeno i provoditi je doživotno. Pacijentu treba objasniti koliko je važno da uz terapiju ide i promjena prehrambenih navika, prestanak pušenja i fizička aktivnost. Treba naglasiti da je cilj liječenja smanjenje kardiovaskularnog rizika, a ne samo sniženje koncentracije kolesterola u serumu.

7.3. Arterijski tlak

Arterijska hipertenzija je vodeći čimbenik kardiovaskularnog rizika u svijetu, koji je s prevalencijom od 30-45% ljudi starijih od 18 godina, odgovoran za 9.4 milijuna smrti u 2010. (47). Rizik raste linearno već od vrijednosti tlaka 115/75 mmHg, stoga je u primarnoj i sekundarnoj prevenciji KVB neophodno postići i održavati preporučene ciljne vrijednosti tlaka od 130/80 mmHg (48).

Temelj prevencije, a kasnije i liječenja, je postojana promjena stila života, redukcija soli u prehrani i smanjenje tjelesne mase.

Odluka o početku liječenja arterijskoga tlaka mora biti utemeljena na visini tlaka, komorbiditetu osobe i postojanju oštećenja ciljnih organa (hipertrofija lijevog ventrikula(HLV), oštećenje perifernih arterija ili KBB). Sniženje vrijednosti sistoličkog tlaka za 10 mmHg smanjuje rizik od koronarne bolesti srca za približno četvrtinu, a rizik od moždanog udara za približno trećinu (49). Prije početka liječenja potrebna je evaluacija čimbenika kardiovaskularnog rizika koja uključuje anamnezu, klinički pregled i ciljane pretrage.

Bilo koji antihipertenziv iz svih 5 skupina (tijazidski diuretici, beta-blokatori, blokatori kalcijskih kanala, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora) učinkovito snizuje arterijski tlak i smanjuje broj fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja.

Danas se beta-blokatori(BB) i tijazidski diuretici ne preporučuju kao lijekovi prvog izbora zbog nepovoljnog utjecaja na lipidni profil i glikemiju, tipičan primjer je atenolol koji povećava rizik za nastanak šećerne bolesti tipa 2 za 25% (50).

Nepovoljne metaboličke učinke BB-a moguće je izbjeći korištenjem kardioselektivnih predstavnika skupine (metoprolol, bisoprolol, nebivolol) ili neselektivnog karvedilola.

BB imaju višestruke povoljne učinke na ishemično srce: smanjuju učestalost reinfarkta, nagle srčane smrti i ukupnu smrtnost bolesnika s preboljelim infarktom miokarda, čak i kod normotenzivnih.

ACE-inhibitori indicirani su kod svih koronarnih bolesnika neovisno o vrijednostima arterijskog tlaka, a posebno u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda, sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, hipertenzijom i dijabetesom. Kao i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) reduciraju HLV te smanjuju mikroalbuminuriju i proteinuriju „čuvajući“ bubrežnu funkciju. Blokatori kalcijskih kanala uz povoljno djelovanje na tlak, dokazano usporuju progresiju aterosklerotičnih plakova (21).

Liječenje se može započeti monoterapijom ili kombinirano, uz daljnje povećanje doze jednog antihipertenziva ili dodavanje drugog. Dokazano je da kombinacijska medikamentna terapija dovodi do značajnijeg sniženja krvnog tlaka i bolje tolerancije terapije u usporedbi s monoterapijom (51).

Kod kronične bubrežne bolesti, dijabetesa, klinički manifestne koronarne bolesti srca, anamnestičkih podataka o preboljelome moždanom udaru ili srčanog zatajivanja prvi izbor lijeka i titriranje terapije prikazuje tablica 5.

TABLICA 5. Titriranje antihipertenzivne terapije kod bolesnika s pojedinim komorbiditetima. Ivanuša, 2014. (49)

Bolest	Početno liječenje	Dodatak drugog lijeka da bi se postigla vrijednost < 140/90 mmHg	Ako je potreban treći lijek da bi se postigla vrijednost < 140/90 mmHg
hipertenzija i dijabetes	ARB ili ACEI	BKK ili tijazidski diuretik	alternativni drugi lijek (tijazid ili BKK)
	U crnačkoj populaciji prihvatljivo je započeti s BKK-om ili tijazidom.	U crnačkoj populaciji ako je započeto s BKK-om ili tijazidom, dodati ARB ili ACEI.	
hipertenzija i kronična bubrežna bolest	ARB ili ACEI	BKK ili tijazidski diuretik. Ako je eGFR < 40 ml/L, potreban je diuretik Henleove petlje (fursemid ili torasemid).	alternativni drugi lijek (tijazid ili BKK)
	U crnačkoj populaciji dobri renoprotektivni dokazi za ACEI.		
hipertenzija i klinički manifestna koronarna bolest srca	beta-blokator + ARB ili ACEI (ako je pacijent prebolio infarkt miokarda, indicirani su beta-blokator i ARB ili ACEI neovisno o arterijskom tlaku)	BKK ili tijazidski diuretik	alternativni lijek iz drugog stupnja (tijazid ili BKK)
hipertenzija i preboljeli moždani udar	ACEI ili ARB	tijazidski diuretik (dobri dokazi za indapamid) ili BKK	alternativni lijek iz drugog stupnja (tijazid ili BKK)
hipertenzija i srčano zatajivanje	Pacijenti sa simptomima trebaju uzimati ARB ili ACEI + beta-blokator + diuretik + spironolakton neovisno o arterijskom tlaku. Ako je potrebna kontrola arterijskog tlaka, valja dodati dihidropiridinski BKK		

8. Zahvale

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Diani Delić- Brkljačić na pomoći, savjetima i strpljenju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svim profesorima, doktorima, sestrama i svom osoblju koji su sudjelovali i pomogli mi tijekom studija na Medicinskom fakultetu.

Također, zahvaljujem svim prijateljima i kolegama koji su mi pružali podršku i pomoć, a osobito uljepšali godine provedene na Medicinskom fakultetu.

Na kraju, posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i braći, na razumijevanju i pruženoj potpori tijekom cjelokupnog studija.

9. Literatura

1. World Health Organization [Internet].About cardiovascular diseases [pristupljeno 15.06.2018.].Dostupno na: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/

2. World Health Organization [Internet]. Global Health Observatory (GHO) data. NCD mortality and morbidity[pristupljeno 15.06.2018.]. Dostupno na: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/

3. Stevanović R, Capak K, Brkić K ur. Hrvatski zdravstveno – statistički ljetopis za 2016. godinu. HZJZ [Internet] [pristupljeno 15.06.2018.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/Ljetopis_2016_IX.pdf

4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315–81.

5. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. Eur Hear Netw. 2017;

6. Last J, i sur. A dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.

7. WHO. The challenge of cardiovascular disease – quick statistics, 2016. Available at: http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics (pristupljeno 16.06.2018.).

8. Katić M, Švab I, i sur. Obiteljska medicina. Zagreb: Alfa d.d.; 2013

9. Hobbs FDR. Cardiovascular disease: different strategies for primary and secondary prevention? Heart. 2004;90:1217–1223.

10. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, i sur. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. Circulation 2012;125: 996 –1004.

11. NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease. Dostupno na: http://www. nice.org.uk/guidance/PH25.

12. Jousilahti P; Laatikainen T; Peltonen M; Borodulin K; Männistö S; Jula A, i sur. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. BMJ. 2016; 352:i721 (ISSN: 1756-1833)

13. Jackson R, Kerr A,Wells S. Predicted vascular deaths avoided over 5 years from reductions in low-density lipoprotein (LDL-C) with statin treatment at different levels of cardiovascular disease risks. Vascular risk calculators essential but flawed clinical tools? Circulation 2013;127:1929–1931.

14. Tillin T, Hughes AD, Whincup P, Mayet J, Sattar N, McKeigue PM, i sur. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE–Southall And Brent REvisited). *Heart* 2014;100:60–67.

15. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD009009

16. Van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, i sur. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:377–383.

17. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, i sur. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012;98:941–946.

18. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? Eur Heart J. 2009;30(9):1027–9.

19. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Jennings C; EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–648

20. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. Lancet. 2009;373(9667):929-40

21. Vrdoljak D. Nove smjernice kardiovaskularne prevencije u kliničkoj praksi (Europsko kardiološko društvo, verzija 2012.) – kratki pregled za liječnike obiteljske medicine. Medix. 2012; 18(101-102): 200-207.

22. Nielsen JB, Leppin A, Gyrd-Hansen D e., Jarbøl DE, Søndergaard J, Larsen PV. Barriers to lifestyle changes for prevention of cardiovascular disease - a survey among 40-60-year old Danes. BMC Cardiovasc Disord. BMC Cardiovascular Disorders; 2017;17(1):1–8.

23. World Health Organization. WHO Global Report: Mortality Attributable To Tobacco. WhoGlobRep[Internet].2012;392.Dostupno: http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/fact_sheet_mortality_report.pdf

24. Vorko-Jović A, Strnad M, Rudan I. Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2010).

25. Guy De Backer , EFESC. Prevention of cardiovascular disease: recent achievements and remaining challenges Eur Heart J; 15, 13 - 09 Aug 2017. Dostupno na: https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/prevention-of-cardiovascular-disease-recent-achievements-and-remaining-challeng

26. Getz, G. S., & Reardon, C. A. (2007). Nutrition and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 27, 2499–2506.

27. Kris-Etherton, P. M., Hu, F. B., Ros, E., & Sabate´, J. (2008). The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart Cell Biochem Biophys 123 disease: Multiple potential mechanisms. Journal of Nutrition, 138, 1746S–1751S.

28. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health : an updated systematic review and meta-analysis 1 , 2. Am J Clin Nutr. 2010;92(June):1189–96.

29. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, i sur. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med [Internet]. 2013;368(14):1279–90. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200303

30. Reiner Z. The role of nutrition in the prevention and treatment of cardiovascular diseases [Uloga prehrane u prevenciji i terapiji kardiovaskularnih bolesti]. Medicus [Internet]. 2008;17(1):93–103. Dostupno na : http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-68049148742&partnerID=40&md5=7a74589156e44ed8eb27c524aae88871

31. Cao Y, Lu L, Liang J, Liu M, Li X, Sun RR, et al. Omega-3 Fatty Acids and Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Cell Biochem Biophys. 2015;72(1):77–81.

32. Major R, Kostapanos MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid. Am Med Assoc 2012;308(10):1024–33.

33. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, i sur. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.

34. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380: 219-229 [PMID: 22818936 DOI: 10.1016/ S0140-6736(12)61031-9]

35. Wen CP, Wu X. Stressing harms of physical inactivity to promote exercise. *Lancet* 2012; 380: 192-193 [PMID: 22818933 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60954-4]

36. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva:WHO Press, 2009

37. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11 Suppl 2: S94-100 [PMID: 12570341 DOI: 10.1046/j.1467-789X.2002.00046.x]

38. Galper DI, Trivedi MH, Barlow CE, Dunn AL, Kampert JB. Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 173-178 [PMID: 16394971 DOI: 10.1249/01.mss.0000180883.32116.28]

39. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, *2008*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.)

40. Bibbins-Domingo K, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016;164:836–845.

41. Lars Wallentin, Richard C. Becker, Andrzej Budaj, Christopher P. Cannon, Hakan Emanuelsson, Claes Held, i sur. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2012;367(15):1387–96.

42. Tomulić V, Zaputović L. Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti. Medix 2011;17(97) Dostupno na: http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2012/04/138-143.pdf

43. 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.

44. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, i sur. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA. 2006 Apr 5; 295(13):1556-65.*

45. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, i sur. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet. 2012 Aug 11; 380(9841):581-90.*

46. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;388(10059):2532–61. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5

47. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.

48. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary [Internet]. Hypertension. 2017. Dostupno na : http://hyper.ahajournals.org/content/71/6/1269

49. Ivanuša M. News in Epidemiology of Cardiovascular Diseases and Management of Arterial Hypertension. Medicus [Internet]. 2014;23(1 Fenomen boli):53–62. Available from: http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=180922

50. O‘ Keefe JH , Carter MD, Lavie CJ. Primary andsecondary prevention of cardiovascular diseases: apractical evidence-based approach. Mayo Clin Proc2009;84(8):741-57.)

51. Delić-Brkljačić D. Fiksne kombinacije. Medicus [Internet]. 2010;19(2):215–24. Dostupno na: http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79952968451&partnerID=tZOtx3y1

10. Životopis

Rođen sam 3. lipnja 1993. godine u Zagrebu. Od 2000. do 2008. godine pohađao sam Osnovnu školu „Šimun Kožičić Benje" u Zadru, a od 2003. do 2008. glazbenu školu „Blagoje Bersa" smjer klavir. Svoje školovanje nastavio sam 2008. godine u Gimnaziji „Franje Petrića" u Zadru gdje sam maturirao 2012. godine. U 2012. godini upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Član sam Košarkaške i Odbojkaške sekcije fakulteta. Aktivno se služim engleskim, a pasivno njemačkim jezikom.