

1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?

1.1 Введение.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются хроническими заболеваниями, которые развиваются на протяжении всей жизни, и обычно прогрессируют по мере развития симптомов. Они остаются основной причиной внезапной смерти в Европе, хотя смертность от ССЗ значительно снизилась за последние десятилетия во многих европейских странах. Считается, что 0,80% от общего числа смертности от ССЗ в настоящее время происходит в развивающихся странах.

ССЗ приводят к инвалидности: в ближайшие десятилетия скорректированных на инвалидность лет жизни (DALYs), оценка будет возрастать от потери 85 миллионов DALYs в 1990 году до 150 миллионов DALYs во всем мире в 2020 году, тем самым, оставаясь ведущей соматической причиной потери трудоспособности [1].

Сердечно-сосудистая патология тесно связана с образом жизни, в частности с курением, нездоровыми привычками питания, физической активностью, а также психосоциальным стрессом [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более трех четвертей всей смертности от ССЗ можно предотвратить с помощью соответствующих изменений образа жизни. Профилактика ССЗ – это скоординированные действия общественного и индивидуального уровня, направленные на искоренение, устранение или уменьшение влияния ССЗ и связанной с ними инвалидности. Основания профилактики основывается на сердечно-сосудистой эпидемиологии и доказательной медицине [3].

Цель рекомендаций 2012 года Европейского общества по профилактике ССЗ в клинической практике - это обновление знаний по профилактической кардиологии для врачей и других медицинских работников. Этот документ отличается от рекомендаций 2007 года несколькими моментами: делается большой акцент на новые научные знания. Использование классификации систем [Европейского общества кардиологов (ЕОК), классификация оценки разработки рекомендаций, (GRADE)] позволяет более научно обоснованные рекомендации адаптировать к потребностям клинической практики.

Читатель найдет ответы на ключевые вопросы по профилактике ССЗ в пяти разделах: что такое профилактика ССЗ, почему это необходимо, кто должен извлечь из этого пользу, какое применение профилактики ССЗ, и когда в нужный момент действовать, и, наконец, где должны быть предоставлены программы профилактики.

Поиск литературы клинических рекомендаций, направленных на оценку сердечно-сосудистого риска в клинической практике, включает более 1900 публикаций. [4]. Слишком много указаний и слишком мало влияния? Разрыв между современными знаниями и их применением в клинической практике остается широким, как показано в недавних исследованиях, таких как

EUROASPIRE III. [5]. Для семейных врачей опубликовано множество рекомендаций по семейной медицине. Найти время, чтобы читать и выполнять рекомендации может быть непосильной задачей в оживленном центре первичной помощи или региональной клинической больнице.

Целевой группой рекомендаций 2012 года выбрано ограничение размера до уровня резюме предыдущих публикаций. Все соответствующие справочные материалы можно найти на выделенной для рекомендаций по профилактике ССЗ странице сайта ЕОК (www.escardio.org/guidelines). На одной странице будет предоставлено резюме всех рекомендаций по бальной системе, а также будет доступной карманная версия для ежедневного клинического использования.

1.2 Разработка рекомендаций.

Первые совместные рекомендации (1994г.) отражали необходимость консенсуса Европейского общества кардиологов, Европейского общества атеросклероза и Европейского общества артериальной гипертензии, и принцип общей оценки риска по первичной профилактики. Последующие рекомендации были опубликованы в 1998 году второй целевой группой с участием этих трех обществ, к которым присоединились Европейское общество общей практики/семейной медицины, Европейская сеть сердца (EHN) и Международное общество поведенческой медицины.

Учитывая необходимость более широкой области знаний, третья целевая группа включала восемь обществ, включая Европейскую ассоциацию по изучению диабета и Международную европейскую федерацию диабета. Третья целевая группа расширила рекомендации от ишемической болезни сердца (ИБС) до ССЗ и было введено понятие общей оценки риска ССЗ с использованием базы данных проекта оценки систематического коронарного риска (SCORE).

Специальные диаграммы рисков на основе SCORE были разработаны для стран как с низким, так и высоким риском, и получили широкое распространение в Европе. Понятие первичной и вторичной профилактики было признанием того, что атеросклероз представляет собой непрерывный процесс. Приоритеты были расставлены на четырех уровнях: у пациентов с установленными диагнозами, у бессимптомных пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смертности (ССС), родственников по первой степени родства пациентов с преждевременными ССЗ, и других лиц, встречающихся в повседневной клинической практике.

В 2007 г. обновленные рекомендации четвертой целевой группы отражают консенсус девяти научных организаций, так как к ним присоединилось Европейское общество инсульта. Европейское общество кардиологов и Европейская ассоциация сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации внесли свой вклад в области эпидемиологии, профилактики и реабилитации. Новинками были усовершенствование общей практики и ухода за больными, что является ключевым моментом в реализации профилактики. Образцу жизни уделялось большое значение и был пересмотрен подход к риску ССЗ в молодом возрасте с помощью шкалы SCORE.

Настоящее обновление рекомендаций пятой целевой группы отражает консенсус по более широким аспектам профилактики ССЗ девяти участвующих

организаций. Для получения более подробных рекомендаций делается ссылка на конкретные указания от участвующих обществ, которые имеют полное отношение к этой публикации.

Общества-партнеры объединены в Комитет обществ по совместной реализации, который призван стимулировать распространение рекомендаций, принятие их на национальном уровне, а также формирование национальных союзов для внедрения клинических рекомендаций в практику. Программа "Призыв к действиям" была одним из проектов этого комитета [6].

Реализация была хорошо принята Европейским Союзом (ЕС) на политическом уровне после начала действия Устава европейского здоровья сердца в Европейском парламенте в июне 2007 г.[6]. Это заявление было одобрено большинством государств-членов ЕС, определяя характеристики людей, которые стремятся оставаться здоровыми:

1. Не курить.
2. Адекватная физическая активность: по крайней мере 30 минут пять раз в неделю.
3. Здоровые предпочтения в еде.
4. Отсутствие лишнего веса.
5. АД ниже 140/90 мм рт.ст.
6. Уровень холестерина в крови ниже 5 ммоль/л (190 мг/дл).
7. Нормальный метаболизм глюкозы.
8. Избежание чрезмерного напряжения.

1.3 Методы оценки.

Хорошие рекомендации являются основным механизмом для улучшения здравоохранения и улучшения результатов пациента [7]. Правила, основанные на убедительных доказательствах, скорее всего, будут внедряться в клиническую практику [8]. Настоящие рекомендации отвечают критериям качества для их развития, которые можно найти на www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules.

Эксперты девяти организаций осуществили комплексный обзор и критическую оценку диагностических и терапевтических процедур, включая оценку рисков. Уровень доказательств и рекомендации по особым методам лечения были взвешены и оцениваются в соответствии с рекомендациями ЕОК (табл. 1 и 2).

Подготовка и издание рекомендаций пятой целевой группы финансировались при поддержке ЕОК без участия фармацевтической промышленности. После этого пересмотра и принятия Комитетом по практическим рекомендациям ЕОК и сотрудничающих организаций, документ был опубликован.

Таблица 1 Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение	Рекомендуемые выражения
Класс 1	Есть данные и/или общее мнение, что данный метод лечения или процедура полезна, эффективна, позитивно скажется на здоровье пациента	Есть данные и/или общее мнение, что данный метод лечения или процедура полезна, эффективна, позитивно скажется на здоровье пациента
Класс 2	Противоречивые доказательства, расхождения во мнениях касательно практической пользы/эффективности данного метода лечения или процедуры	
Класс 2a	Больше данных/мнений, которые говорят о практической пользе	Следует рассмотреть
Класс 2b	Практическая польза не так уж и значительна, по мнению/данным большинства	Можно рассмотреть
Класс 3	Есть данные и/или общее мнение, что данный метод лечения или процедура не несет практической пользы, не эффективна и, даже в некоторых случаях, может негативно сказаться на здоровье пациента	Не рекомендовано

Таблица 2 Уровень достоверности

Уровень достоверности А	Данные комплексных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень достоверности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или широкомасштабных нерандомизированных исследований
Уровень достоверности С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

1.4 Сочетание методов оценки.

Важным новшеством в обзоре качества доказательств и принятия рекомендаций является использование как метода оценки, рекомендуемого ЕОК, так и системы рейтинга GRADE [9]. В отличие от рекомендаций 2007 г., целевая группа решила использовать обе системы, чтобы читатели познакомились с

бывшим методом и те, кто предпочитает GRADE, найдут индивидуально адаптированные рекомендации в объединенных таблицах.

Целевая группа представила GRADE, как она использует строгий процесс оценки качества доказательств в отношении того, будет или не будет в дальнейшем менять исследование оценку эффектов или диагностической точности [10]. Конкретными показателями качества являются: изучение ограничений; несоответствие выводов; опосредованность доказательств; неточность и систематические ошибки (табл. 3). Это применяется для каждого результата в решающем значении для принятия решений по мнению руководства группы (например, уменьшение клинических событий обычно критическое, изменение биохимических показателей обычно не критическое). Выводы базируются согласно этим показателям для оценки качества доказательств от высокой до средней, низкой и очень низкой. Это решение принимается по качеству доказательств для критических результатов.

Таблица 3 Качество доказательств, используемых в GRADE9

Ограничений исследование	Номера для сокрытия распределения, без ослепления результаты оценки, высокие потери в последующей деятельности; не собирается для лечения анализа.
Противоречивые результаты	Изменчивость из-за различий исследование пациентов, вмешательства, оценки результатов.
Косвенность доказательств	Глава в голову прямой сравнение; вмешательства по сравнению с контролем и В против контроля косвенные оценки по сравнению с В.
неточность	Небольшое количество пациентов в результате широкого доверительных интервалов.
смещение публикации	Обычно исследований показывает отсутствие влияния. вмешательства не опубликованы или опубликованы в местных неиндексированных журналах.

Значением этого нового подхода является то, что доказательства по систематическому обзору или рандомизированному исследованию могут быть непоследовательными или неточными и могут быть снижены с высокого до умеренного и низкого уровня доказательств. Кроме того, данные наблюдения из когорты или случайно-контролируемых исследований могут быть повышены с умеренной или низкой до высокой, если смещение маловероятно, и данные согласуются. Это очень полезно при оценке доказательств по профилактике ССЗ.

GRADE также отличает качество доказательств и важность рекомендаций [9]. Убедительные доказательства не ведут автоматически к важности рекомендаций. Рекомендации основаны на качестве данных, степени неопределенности в отношении баланса пользы и вреда от вмешательства, неопределенности в ценностях и предпочтениях пациентов, и неопределенности рационального использования ресурсов. Несмотря на то, что существует целый ряд классов рекомендаций (например, класс I-III), GRADE использует только две категории: сильную или слабую.

Подход GRADE может быть применен в диагностической стратегии точно так же, с небольшими изменениями используемых критериев качества [9], а также может использоваться в сочетании с оценками использования ресурсов и рентабельности [10]. Так как ресурсы оцениваются по-разному в странах Европы, это не представляется возможным в этих рекомендациях.

2. Зачем нужна профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?

Основные тезисы

- Атеросклеротические ССЗ, особенно ИБС, остается ведущей причиной внезапной смерти во всем мире.
- ССЗ возникают как у мужчин, так и у женщин, и из всех смертей, которые происходят в возрасте до 75 лет в Европе, 42% случаев связаны с сердечно-сосудистой патологией у женщин и в 38% - у мужчин.
- Смертность от ССЗ меняется, со снижением возрастных стандартизированных показателей в большинстве европейских стран, и остается высокой в Восточной Европе.
- Профилактические мероприятия: более 50% снижение смертности от ИБС связано с изменениями факторов риска, и в 40% с улучшением лечения.
- Профилактические меры должны быть на протяжении всей жизни, от рождения (если не раньше) до глубокой старости.
- Население и стратегии по профилактике высокого риска должны быть взаимодополняющими; подход, ограниченный пациентами высокой степени риска, будет менее эффективным, по-прежнему необходимы программы образования населения.
- Несмотря на пробелы в нашем понимании, есть достаточно доказательств, чтобы оправдать общественное здравоохранение и индивидуальные профилактические меры.
- Существуют значительные возможности для улучшения контроля за факторами риска, даже у лиц с очень высоким риском.

2.1 Актуальность проблемы.

“ИБС в настоящее время является ведущей причиной смертности во всем мире, она находится на подъеме и стала настоящей пандемией, для которой не существует границ”. Это утверждение с 2009 г. на сайте Всемирная организация сердца [11] не сильно отличается от предупреждения, вынесенного в 1969 г. Исполнительным советом: “Величайшая эпидемия человечества: ИБС достигла огромных масштабов и поражает все больше и больше молодых пациентов. Это приведет в ближайшие годы к наибольшей эпидемии человечества, если мы не сможем переломить тенденцию путем исследования ее причины и профилактики” [12]. Другое основное ССЗ – инсульт – является еще одной существенной

причиной смерти и инвалидности. По этим причинам, рекомендации пятой целевой группы касаются когорты атеросклеротических ССЗ.

Выбор общей когорты атеросклеротических ССЗ может дать впечатление, что ничего не изменилось за последние 40 лет, но это не так. Напротив, эпидемия была и до сих пор является чрезвычайно динамичной и находится под влиянием как изменений сердечно-сосудистых факторов риска, так и возрастанием возможностей для профилактики и лечения ССЗ. Это приводит к взлетам и падениям сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в течение относительно коротких периодов с широкой изменчивостью по всему миру, в том числе развивающихся странах, где основная доля всех событий происходит в наши дни. В разных частях мира, динамика эпидемии сильно различается по шаблону, величине и срокам [13]. В Европе тяжесть ситуации остается высокой: ССЗ остаются одной из основных причин внезапной смерти и потери скорректированных на инвалидность лет жизни. Не было должной оценки того, что ССЗ являются основной причиной преждевременной смерти у женщин: ССЗ составляют 42% всех смертей до 75 лет у женщин и 38% всех случаев смерти менее 75 лет у мужчин [14]. Тем не менее, снижение смертности от ИБС и ССЗ наблюдается во многих европейских странах в период с 1970-х до 1990-х годов, с самым ранним и наиболее выраженным снижением в более богатых странах, что свидетельствует о возможности профилактики преждевременной смертности и увеличения продолжительности жизни. В некоторых странах Восточной Европы смертность от ССЗ и ИБС остается высокой [15].

В настоящее время не существует общеевропейской стандартизированной базы данных ССЗ. Результаты проекта многонационального мониторинга тенденций и детерминант сердечно-сосудистых заболеваний (MONICA) показали гетерогенные тенденции в заболеваемости ИБС в 1980-1990 гг. в Европе [16]. Эта схема может быть изменена, и результаты показывают, что смертность и заболеваемость от ИБС достигла высокого уровня, особенно у молодых лиц [17,18]. Следует также понимать, что из-за старения населения и уменьшения летальности от острых коронарных событий, общее число людей, живущих с ИБС, возрастает. У большинства из этих пациентов болезнь развивается в пожилом возрасте, что приводит к сжатию заболеваемости в самой старой общине и к длительной продолжительности жизни в добром здравии. В базе данных глобальной обсерватории здравоохранения ВОЗ (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) есть сведения о нынешних темпах смертности от ССЗ в мире.

2.2 Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пожизненный подход.

Профилактика ССЗ в идеале начинается во время беременности и продолжается до конца жизни. В повседневной практике, профилактические мероприятия, как правило, направлены на средний и пожилой возраст с установленным диагнозом ССЗ (например, вторичная профилактика), или лиц с высоким риском развития первого сердечно-сосудистого события [например,

мужчин и женщин с комбинацией таких факторов как курение, повышенное артериальное давление (АД), сахарный диабет или дислипидемия (то есть первичная профилактика)]; профилактика ССЗ в молодом, и очень пожилом возрасте, или у тех, у которых умеренный или мягкий риск по-прежнему ограничен, но может привести к существенной выгоде. Профилактика, как правило, делится на первичную или вторичную, хотя при кардиоваскулярной патологии различия между ними зависят от развития атеросклеротического процесса. Были приняты два подхода по профилактике ССЗ: популяционная стратегия и стратегия высокого риска [19].

Популяционная стратегия направлена на снижение распространенности ССЗ на популяционном уровне путем нормализации образа жизни и направлена на население в целом. Эта стратегия будет достигнута путем создания специальной политики и общественных вмешательств. Например, меры профилактики включают в себя запрет курения и снижение содержания соли в пище. Влияние такого подхода на общее число сердечно-сосудистых событий у населения может быть большим, потому что большинство событий возникает в существенной группе людей с меньшим риском.

В группе высокого риска подход и профилактические меры направлены на снижение уровня факторов риска у пациентов с очень высоким риском, чем на лиц без ССЗ в верхней части общего распределения сердечно-сосудистого риска или лиц с установленным кардиоваскулярным диагнозом. Долгие годы популяционная стратегия считалась более экономно-эффективной, чем подход с высокой степенью риска, но с момента появления высокоэффективных гиполипидемических препаратов, прекращения программы по улучшению курения и низких затрат на гипотензивные препараты, эффективность подхода высокого риска возросла [20]. Существует мнение, что сильный профилактический эффект достигается тогда, когда есть сочетание всех факторов.

Следует отметить, что за последние десятилетия увеличился риск ССЗ в молодом возрасте. Даже воздействие факторов риска еще до рождения может влиять на пожизненный риск ССЗ [21], как было показано в исследованиях потомства женщин, которые были беременны во время Второй мировой войны [22]. Хотя дети находятся в очень низком абсолютном риске развития ССЗ, но есть дети с относительно высоким риском по сравнению со своими сверстниками и у них высокий риск возникновения ССЗ в более позднем возрасте из-за "отслеживания" факторов [23]. Таким образом, здоровый образ жизни в молодом возрасте имеет решающее значение, хотя этические и другие причины, запрещающие предоставление сильных уровней доказательств, основанные на рандомизированных испытаниях и существуют преимущества с точки зрения снижения частоты возникновения ССЗ, например, школьные программы по медико-санитарному просвещению и действию курения. Кроме того, ограничение внимания на профилактику ССЗ у пожилых людей оказалось неоправданным. Исследования показали, что профилактические меры (например, снижение АД и отказ от курения) являются полезными до пожилого возраста [24,25]. Эти факты иллюстрируют то, что профилактика ССЗ должна быть пожизненной, хотя то, что положительные эффекты, например, низкий уровень фатальных или нефатальных

сердечно-сосудистых событий или улучшение качества жизни, всегда должны быть взвешены по сравнению с потенциальным вредом.

2.3 Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний оправдана.

Для того, чтобы интерпретировать динамику развития эпидемии ССЗ, очень важно дифференцировать снижение летальности и изменения, связанные с предотвращением клинических событий. Некоторые авторы акцентируют внимание на более широком использовании научно-обоснованных медицинских методов лечения, таких как тромболизис, применение аспирина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аорто-коронарное шунтирование (АКШ) [26,27], в то время как другие авторы настаивают на наблюдении за основными факторами риска, таких как курение, гипертензия и дислипидемия [28].

Проект MONICA, выполненный в 1980-1990 гг. показал, что только часть изменений во времени возникновения коронарных событий может быть предсказана при наблюдении за факторами риска [16]. Связь между изменениями в баллах факторов риска и изменениями частоты возникновения коронарных событий было значительным, и изменения факторов риска объясняют почти половину изменений частоты коронарных событий больше у мужчин, чем женщин.

Кроме того, существовала значимая связь между изменениями лечения и летальностью. Таким образом, был сделан вывод, что как первичная профилактика, так и лечение ССЗ влияют на смертность. Во многих центрах проекта MONICA были довольно существенные изменения в кардиоваскулярных событиях на протяжении 10 лет. Единственным разумным объяснением является то, что важны оба изменения в окружающей среде, особенно связанные с образом жизни и улучшение ведения пациентов.

Другим подходом к пониманию изменений в кардиоваскулярной смертности и заболеваемости является применение моделей, таких как модель смертности IMPACT [29]. Основываясь на информации об изменениях коронарных факторов риска и лечения, полученных по результатам эффективности различных методов лечения, этот подход оценивает ожидаемое влияние на смертность от ИБС по возрасту и полу. Эта модель применялась в различных странах; результаты этих исследований весьма последовательны и аналогичны, что наблюдается и в других исследованиях на ту же тему, и приведены на Рис. 1. На выгодное снижение основных факторов риска, в частности курения, АД, и холестерина приходится более половины случаев снижения смертности от ИБС, хотя они были нейтрализованы за счет увеличения распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа, около 40% случаев снижения смертности от ИБС приписывают улучшению лечения острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и другой кардиоваскулярной патологии. Результаты клинических исследований также показали, что снижение смертности от ИБС может произойти внезапно после индивидуальных или популяционных изменений в диете или курении [30].

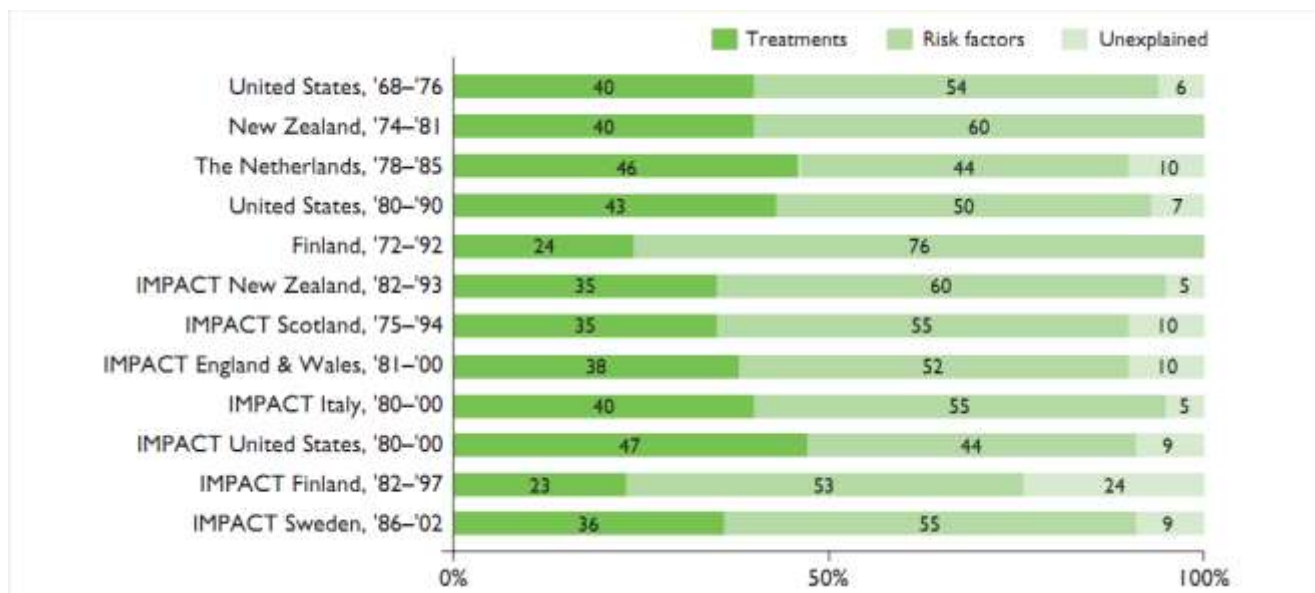


Рис. 1.

Очевиден потенциал для профилактики на основе здорового образа жизни, наблюдении за факторами риска, а также в избирательном применении кардиопротекторных препаратов. Национальным институтом здравоохранения и клинического мастерства недавно были оценены человеческие и экономические аргументы в пользу профилактики ССЗ (NICE) [32], в подавляющем большинстве положительные, и многие комитеты из других стран имеют практически такое же мнение [33]. Согласно докладу NICE, реализация популяционного подхода может принести многочисленные выгоды и экономии:

- Сужение разрыва неравенства в области здравоохранения
- Уменьшение числа сердечно-сосудистых событий
- Профилактика других заболеваний, таких как рак, легочные заболевания и сахарный диабет 2 типа.
- Экономия связана с ведением ССЗ, а именно снижение расходов на медикаменты, уменьшение количества первичных профилактических и амбулаторных посещений.
- Экономия в целом в результате уменьшения потерь на производстве из-за болезни у лиц трудоспособного возраста, сокращение пособий, а также снижение затрат на пенсию у людей, которые вышли на пенсию раньше по причине болезни.
- Улучшение качества и продолжительности жизни людей.

2.4 Широкие возможности для совершенствования.

В рамках комплексной программы по профилактике ССЗ ЕОК проводятся документальные исследования, насколько хорошо рекомендации внедряются в клиническую практику. Эти исследования называются EUROASPIRE, результаты из больниц EUROASPIRE III [33] (2006 - 2007) у 8966 пациентов с установленным диагнозом ИБС из 22 европейских стран показывают, что значительная доля

пациентов по-прежнему не придерживаются здорового образа жизни, снижения уровня факторов риска, и терапевтических назначений, поставленных третьей целевой группой в 2003 году. Пропорции пациентов, которым были даны различные рекомендации и управление факторами риска, приведены в Табл. 4; в идеале, 100% пациентов должны были бы достичь цели, но на практике меньше половины, как правило, достигают цели. Кроме того, изменения между EUROASPIRE I (1996г.) и EUROASPIRE III показывают, что доля курильщиков не изменилась и контроль АД не улучшился, несмотря на более широкое использование антигипертензивных препаратов, в то время как число больных с центральным типом ожирения продолжает расти. С другой стороны, значительно улучшился контроль за уровнем липидов [5]. В EUROASPIRE III, бессимптомные пациенты высокого риска были включены в первичную профилактику; соблюдение рекомендуемых образа жизни и цифр артериального давления, липидов и глюкозы в крови даже ухудшилось [34].

Таблица 4 Рекомендации для пациентов с диагнозом ИБС, согласно EUROASPIRE III.

Рекомендации	Количественное соотношение
Отказ от курения у курильщиков	48
Регулярная физическая активность	34
ИМТ < 25 кг/м ²	18
Окружность талии < 94 см (для мужчин) < 80 см (для женщин)	25 12
АД < 140/90 mmHg	50
Общий холестерин < 4.5 ммоль/л (175 мг/дл)	49
ЛПНП < 2.5 ммоль/л (100 мг/дл)	55
У пациентов с диабетом 2-ого типа: гликемия натощак <7.0 ммоль/л (125 мг/дл)	27
Гликозированный гемоглобин _c < 6.5%	35

Эти результаты требуют комплексных и междисциплинарных программ с участием пациентов и их семей. Эффективность и безопасность таких программ были продемонстрированы в проекте EUROACTION – демонстрационном проекте ЕОК, в котором указаны рекомендации по изменению образа жизни и ведению пациентов с кардиоваскулярными факторами риска в повседневной клинической практике, как в первичной, так и вторичной профилактике [35].

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Наше понимание причин изменения в поведении, как населения, так и отдельных лиц остается неполным.
- Механизмы посредством таких изменений в поведении переводятся в изменения в структуре заболеваемости, также непонятны.
- Поэтому проведение аудита и изучения наиболее эффективных профилактических мер является сложным.
- Необходимо больше исследований в области профилактики ССЗ, которая начинается с раннего возраста или даже во время внутриутробного развития.
- Остается неясным, можно ли отсрочить кардиоваскулярную патологию путем выполнения профилактических мероприятий или ее можно избежать полностью.
- Существует постоянная потребность во всем мире в учете заболеваемости и смертности от ССЗ.

3. Кто должен извлечь из этого пользу?

3.1 Стратегии и оценка рисков.

Основные тезисы.

- У практически здоровых лиц риск ССЗ является чаще всего результатом нескольких взаимодействующих между собой факторов риска.
- Система оценки риска SCORE может пригодиться в принятии логических решений при ведении пациентов, и может помочь избежать как недоназначенного, так и избыточного лечения.
- Некоторые люди подвергаются высокому кардиоваскулярному риску без необходимости оценки риска и требуют немедленной коррекции всех факторов риска.
- У молодых людей, за низким абсолютным риском может скрываться очень высокий относительный риск и использование относительного риска или расчета их возрастного риска может помочь убедить их в необходимости изменения образа жизни.
- У женщин более низкий риск ССЗ, чем у мужчин, и это вводит в заблуждение, поскольку риск отсрочен на 10 лет и его нельзя избежать.
- Все системы оценки риска относительно «сырые» и требуют внимания на этапе отборочных заявлений.
- Дополнительные факторы, влияющие на риск, могут быть собраны в систему электронной оценки риска, такой как HeartScore (www.heartscore.org).
- Общий подход к оценке риска обеспечивает гибкость: если результат не может быть достигнут с помощью одного фактора риска, то риск может быть уменьшен путем коррекции других.

	Класс	Уровень	Степень	Рекомендация
Общая оценка риска с использованием множественных факторов риска (таких, как SCORE) рекомендуется при отсутствии признаков сердечно-сосудистых заболеваний у бессимптомных взрослых.	I	C	Сильный	36
Лица с высоким риском могут быть обнаружены исходя из установленных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, умеренной и тяжелой почечной недостаточности, очень высокий уровень индивидуальных факторов риска, или высокий риск SCORE, и первой задачей является интенсивная беседа обо всех факторах риска.	I	C	Сильный	36,37

3.1.1 Введение.

Поощрение использования общей оценки риска в качестве важнейшего инструмента для руководства лечения пациентов было камнем преткновения в рекомендациях с их первого издания [38]. Это потому, что врачи лечат людей в целом (а не индивидуальные факторы риска), чей кардиоваскулярный риск обычно отражает совокупный эффект нескольких факторов риска, которые могут взаимодействовать между собой. Оценка общего риска связана с улучшением клинических исходов и по сравнению с другими стратегиями не была должным образом проверена.

Хотя врачи часто спрашивают о пороговых значениях, при которых можно осуществлять вмешательства, это проблематично, так как нет той точки, выше которой, например, автоматически указывается препарат, или ниже которой не учитывается образ жизни. Этот вопрос рассматривается более подробно в этих рекомендациях, равно как и вопрос о том, как наблюдать молодых людей с низким абсолютным, но высоким относительным риском, и тот факт, что все пожилые люди в конечном итоге будут с высоким риском смерти и не требуют усиленного медикаментозного лечения.

Приоритеты, предложенные в этом разделе, могут помочь врачу в отношениях с отдельными пациентами. Было признано, что наблюдение ведется за пациентами с самым высоким уровнем риска. Однако, как уже отмечалось, большинство смертей в сообществе приходится на пациентов с более низким уровнем риска, просто потому, что они составляют большую численность населения [19].

3.1.2 Стратегии.

Кардиоваскулярный риск в контексте этих рекомендаций означает вероятность развития у человека атеросклеротических сердечно-сосудистых событий за определенный период времени.

"Суммарный риск" подразумевает оценку риска, сделанную при рассмотрении влияния основных факторов: возраста, пола, курения, АД и липидного уровня. Этот термин широко используется, однако, "общий риск" не

является исчерпывающим, поскольку воздействие других факторов риска не считается исключением отборочных заявлений.

Таблица 5 Влияние комбинации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE на 10-летний риск смертности.

Пол	Возраст (года)	Холестерин (ммоль/л)	САД (мм.рт.ст.)	Курение	Риск % ^a
Ж	60	8	120	Нет	2
Ж	60	7	140	Да	5
М	60	6	160	Нет	8
М	60	5	180	Да	21

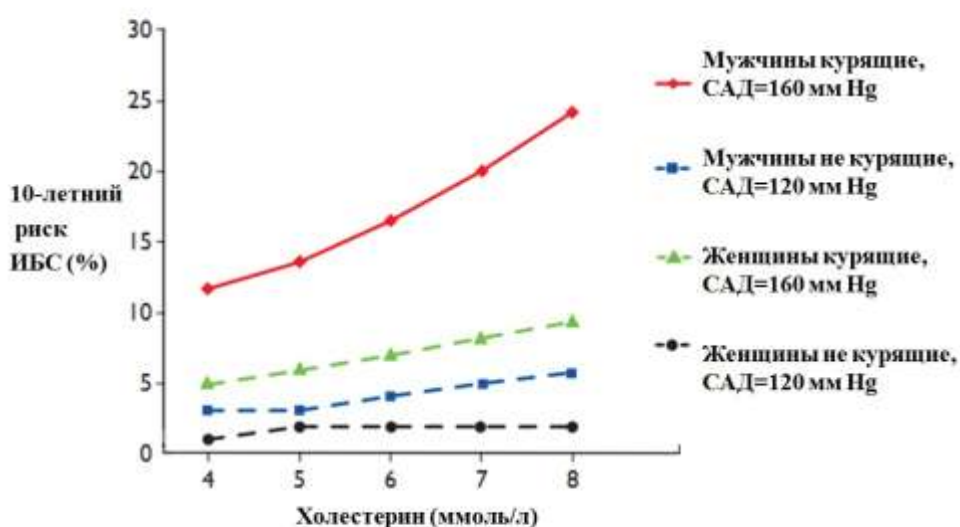


Рис. 2.

Важность общей оценки риска до принятия решения показано в Табл. 5 и на Рис. 2. Из рисунка видно, что влияние уровня липидов на риск минимальное у женщин, преимущественно за счет того, что у женщин ниже риск при комбинации курения и мягкой гипертензии. Как показано в Табл. 5, у человека с ХС 8 ммоль/л (310 мг/дл) может быть в 10 раз меньший риск, чем у другого с концентрацией холестерина 5 ммоль/л (190 мг/дл), если последним является мужчина-курильщик с гипертензией. Рандомизированные клинические исследования одного фактора риска не дают достаточных данных для решения этих вопросов в полном объеме. В то время как аудитом, таким как EUROASPIRE [5,38,39] предложено неадекватное ведение фактора риска у пациентов с очень высоким риском, но также вероятно, у

пациентов с низким уровнем риска, у которых не было сосудистых событий, есть потенциал для существенного злоупотребления медикаментами в исследованиях, проведенных главным образом в группах мужчин высокого и низкого риска. В общем, женщины, старики и молодые люди были недостаточно представлены в классических исследованиях лекарственных препаратов, что было указано в нынешних рекомендациях.

Для врачей очень важно, иметь возможность быстро и с достаточной точностью оценить риски, чтобы принимать логические решения.

Осознание этого факта привело к развитию графика рисков, который использовался в 1994 и 1998 рекомендациях [38,40]. В этом графике, разработанном с концепции под руководством Андерсона и соавт. [41] использовали возраст, пол, курение, общий холестерин и систолическое артериальное давление (САД) для оценки 10-летнего риска первого фатального или нефатального коронарного события. С этим графиком было несколько проблем, которые изложены в руководстве четвертой целевой группы по профилактике [37], который (график) привел к рекомендованной в настоящее время системе оценки рисков SCORE.

3.1.3 Оценка риска.

Когда я могу оценить общий риск?

Как отмечалось в разделе "приоритеты", лица с установленными кардиоваскулярными заболеваниями уже относятся к очень высокому риску дальнейших событий и нуждаются в коррекции всех факторов риска, в то время как общий риск у здоровых лиц должен оцениваться с использованием системы SCORE.

В идеале должен быть сценарий для всех взрослых для оценки их кардиоваскулярного риска, но это может быть непрактическим для многих обществ. Это решение должно приниматься индивидуально отдельными странами. Рекомендуются, чтобы скрининг факторов риска, в том числе липидного профиля, может осуществляться у взрослых мужчин старше 40 лет и у женщин старше 50 лет или в постменопаузальном периоде [42].

Большинство людей будут посещать семейного врача не реже одного раза в 2 года, что дает возможность для оценки риска. Базы данных врачей общей практики могут быть полезны для хранения базы данных факторов риска, а также для выделения лиц с высокой степенью риска. Предполагается, что оценка общего риска может быть предложена в ходе консультации, если:

- Это просьба самого пациента.
- Известны один или несколько факторов риска, таких как курение, избыточный вес или гиперлипидемия.
- Существует семейный анамнез преждевременных ССЗ или основного фактора риска - гиперлипидемии.
- Есть симптомы кардиоваскулярных заболеваний.

Особые усилия должны быть направлены на оценку риска социально лишенных лиц, которые чаще имеют много факторов риска [43].

В рекомендациях 2003 г. [44] для оценки риска использовалась шкала SCORE [45], которая была основана на данных из 12 европейских когортных исследований; она включала 205 178 субъектов, которых оценивали в период между 1970г. и 1988 г. Функция оценки риска SCORE была подвержена внешней проверке [46].

Графики риска, такие как SCORE, предназначены для облегчения оценки риска у практически здоровых лиц. Пациенты, которые имели в анамнезе такие клинические события как острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт автоматически подвергались интенсивной оценке факторов риска.

SCORE отличается от предыдущих систем оценки риска в нескольких важных моментах, и была несколько изменена для нынешних рекомендаций. Подробная информация об этих изменениях следует.

Система SCORE оценивает 10-летний риск первого фатального атеросклеротического события, будь то инфаркт, инсульт, аневризма аорты или другие заболевания. Были включены все коды МКБ (Международная классификация болезней), которые имели атеросклеротический генез. Большинство других систем оценивали только риск ИБС.

Уровни нефатальных событий зависят от определения и методов, используемых в их установлении. Были отобраны изменения обоих диагностических тестов и методов лечения, которые выявили после введения шкалы SCORE. Любая система оценки рисков будет выше в странах, где смертность от ССЗ снизилась и ниже в тех, в которых она выросла. Повторная калибровка позволяет учитывать вековые изменения, если доступны данные по распространению факторов риска. Качество данных не позволяет это для нефатальных событий. По этим причинам, графики смертности от ССЗ были заново откалиброваны для ряда европейских стран. Калибровки для конкретной страны, таких как Кипр, Чешская Республика, Германия, Греция, Польша, Словакия, Испания, Швеция, Босния и Герцеговина, Хорватия, Эстония, Франция, Румыния, Россия, и Турция можно найти и на www.heartscore.org. Тем не менее, необходимо решить проблему общего риска.

В рекомендациях 2003г. [44] 10-летний риск смертности от ССЗ $\geq 5\%$ считается высоким риском. Тем не менее, пациентов не впечатляет тот факт, когда им сказать, что у них есть 95% шанс не умереть от ССЗ в течение 10 лет. В рекомендациях 2007г. указано, что каждый пациент с 10-летним риском сердечно-сосудистой смертности $\geq 5\%$ имеет повышенный риск. Очевидно, что риск от общего числа фатальных и нефатальных событий выше, и врачи хотят его определить количественно. Наибольший вклад в факторы высокого риска шкалы SCORE внесла Финляндия в исследовании MONICA; FINRISK, в котором есть данные о несмертельных событиях, определенных в соответствии с проектом MONICA [47]. Расчет частоты общих событий FINRISK происходит следующим образом: на уровне 5%, в котором управление риском, вероятно, будет усилено, общий риск возникновения событий составляет 15%. Это в три раза меньше у пожилых людей, у которых первое событие может привести, скорее всего, к летальному исходу. Фрэмлингемское исследование оценивает риск от общего числа сердечно-сосудистых событий и приводит к следующим выводам: 5% риск сердечно-сосудистой смертности по шкале SCORE приравнивается к 10-25% риску

от общего числа ССЗ в Фрэммингемском исследовании. Опять-таки, нижняя часть диапазона относится к пожилым людям.

Таким образом, причинами для сохранения системы, которая оценивает фатальные ССЗ, в отличие от фатальных и нефатальных вместе взятых, являются:

- Смерть является тяжелой конечной точкой; нефатальное событие изменчиво и зависит от определения, диагностических критериев и тестов, которые могут изменяться с течением времени. Таким образом, "20% от общего риска ССЗ (или ИБС)" во многих руководствах используется для обозначения высокого риска, и, вероятно, будет изменчивым и неустойчивым с течением времени.
- Высокий риск смертности от ССЗ автоматически означает более высокий риск всех событий.
- Множитель для преобразования фатальных ССЗ в общие является нестабильным и часто меньше, чем ожидают врачи.
- Использование смертельных ССЗ в качестве конечной точки позволяет точную повторную калибровку в других странах для корректировки временных тенденций в смертности и распространенности факторов риска.

Как было отмечено во введении, определить пороговые данные для определенных вмешательств проблематично, так как риск - это континуум и нет порога, при котором, например, препарат назначается автоматически. Особая проблема относится к молодым людям с высоким уровнем факторов риска: низкий абсолютный риск может скрывать высокий относительный риск, требующий принятия мер по изменению образа жизни. В рекомендациях 2003г. [44] было предложено экстраполировать риск для возраста от 60 лет, и указано, что высокий абсолютный риск может быть в том случае, если не проводятся превентивные меры. Эта часть текста была перефразирована, и к графику относительного риска добавляются график абсолютного риска, чтобы показать, что особенно у молодых людей изменение образа жизни может существенно снизить риск, также как снижение увеличения риска, который будет возникать с возрастом. В этих рекомендациях показан новый подход по исследованию возрастного кардиоваскулярного риска, который будет описан в конце этого раздела.

Другая проблема относится к пожилым людям. В некоторых возрастных категориях пациентов, особенно мужчин, будет оценено большинство рисков сердечно-сосудистой смертности, которые превышают 5-10%, и зависят от возраста (и пола), даже если другие уровни кардиоваскулярных факторов риска являются относительно низкими. Это может привести к чрезмерному употреблению наркотиков в пожилом возрасте. Данный вопрос рассматривается далее в разделе.

Роль холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в оценке риска пересмотрена с помощью базы данных SCORE [48, 49]. Эта работа показала, что ХС ЛПВП может внести существенный вклад в оценку риска, если он вводится как независимая переменная. Например, ХС ЛПВП изменяет риск на всех уровнях риска, что оценивается в шкале SCORE [50]. Более того, этот эффект наблюдается у обоих полов и во всех возрастных группах, включая пожилых женщин [51]. Это особенно важно на уровне риска чуть ниже порога для интенсивной модификации 5% риска. Многие из этих пациентов будут приходить на консультации, если их

ХС ЛПВП будет низким [50]. Электронная версия SCORE - HeartScore (доступная через www.heartscore.org) в настоящее время будет адаптирована, чтобы сделать поправки на влияние ХС ЛПВП на общий риск.

Роль повышения триглицеридов (ТГ) плазмы как предиктора ССЗ обсуждается в течение многих лет. ТГ натошак относятся к риску одномерного анализа, но эффект ослабляется с корректировкой других факторов, особенно ХС ЛПВП. После внесения поправок в ХС ЛПВП не существует значимой связи между ТГ и ССЗ [52]. В последнее время внимание сосредоточено на нетошаковых ТГ, которые могут быть более тесно связаны с риском, независимо от воздействия ХС ЛПВП [53-55].

Как было показано, частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска для ССЗ среди населения в целом [56, 57]. Внезапная сердечная смерть связана с повышением ЧСС [57]. При оценке кардиоваскулярного риска измерение ЧСС в покое должно быть сделано в положении сидя через 5 минут отдыха и должно быть частью рутинного физикального осмотра.

В двух крупных исследованиях было продемонстрировано увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц, чья ЧСС в покое увеличилась со временем [58, 59]. Однако в одном из исследований была продемонстрирована обратная связь: лица, у которых ЧСС снизилась с течением времени, имеют более низкий риск ССЗ [58].

На сегодняшний день нет ни одного исследования по снижению ЧСС для профилактики ССЗ в здоровой популяции; поэтому фармакологическое снижение ЧСС в первичной профилактике не рекомендуется.

Повышение ЧСС связано с повышением риска дальнейших осложнений со стороны сердца у больных с установленным диагнозом ССЗ [60, 61]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда и пациентов с СН, использование бета-блокаторов в тщательно титрованных дозах связано с улучшением результатов [62, 63]. Совсем недавно, в исследованиях по снижению ЧСС достигнуты хорошие результаты у пациентов с ЧСС покоя ≥ 70 ударов в минуту и сниженной функцией левого желудочка (как при ИБС, так и СН) [64, 65]. Но было недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать ЧСС как целевое значение.

Электронная версия SCORE-HeartScore повторяет SCORE в электронном формате, но будет использоваться для размещения результатов новых анализов SCORE, связанных с ХС ЛПВП, так как они проверены и подтверждены. Следует подчеркнуть, что хотя и были определены многие факторы риска, кроме немногих, включенных в доступные функции риска (такие, как С-реактивный белок (СРБ) и уровни гомоцистеина), их вклад в оценку абсолютного кардиоваскулярного риска отдельных пациентов (в дополнение к традиционным факторам риска), как правило, скромнее [66].

Было пересмотрено влияние сахарного диабета. Несмотря на неоднородность среди когорты, в целом, влияние диабета на риск больше, чем оценка рисков системой, используемой в Фрэммингемском исследовании, с относительным риском 5 у женщин и 3 у мужчин.

Некоторые преимущества использования таблицы для оценки риска могут быть обобщены):

Преимущества использования шкалы риска.

• Интуитивно понятный, простой в использовании.
• Принимает во внимание многофакторный характер ССЗ.
• Позволяет использовать гибкость в управлении, если идеальный уровень факторов риска не может быть достигнут; общий риск может быть снижен путем уменьшения других факторов риска.
• Позволяет более объективно оценивать риск с течением времени.
• Создает общее понятие риска для врачей.
• Показывает, как риск увеличивается с возрастом.
• Новая шкала относительного риска помогает понять, как молодой человек с низким абсолютным риском может быть в группе достаточно высокого относительного риска.
• В этой ситуации также может быть полезным расчет индивидуального "риска возраста".

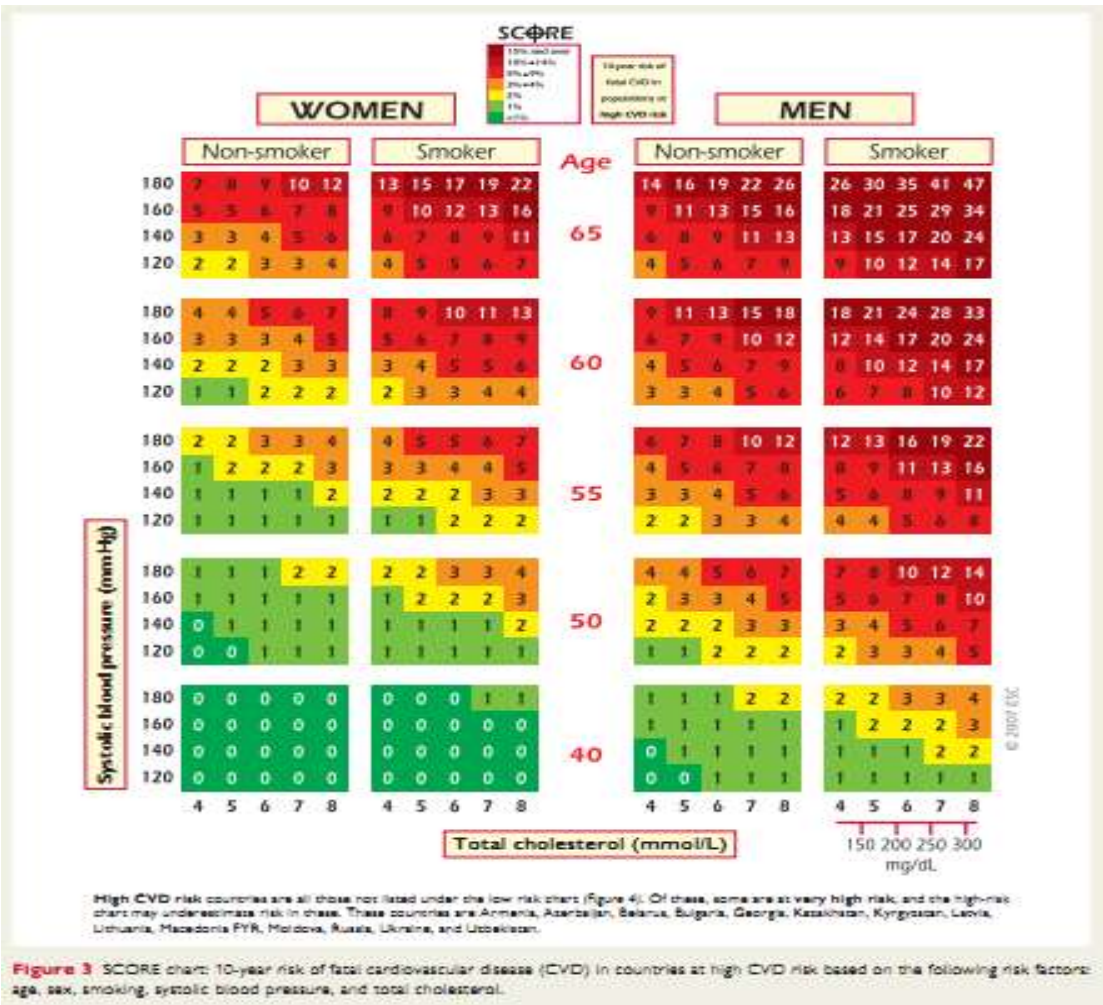


Рис. 3.

Графики риска SCORE показаны на рисунках 3-5, в том числе график относительных рисков. Также прилагаются инструкции по их применению.

Обратите внимание, что график на рисунке 5 показывает относительный, а не абсолютный риск. Таким образом, человек в правом верхнем поле имеет риск в 12 раз выше, чем человек, в нижней части графика. Это может быть полезным при консультировании молодого пациента с низким абсолютным риском, но высокий относительный риск требует изменений образа жизни.

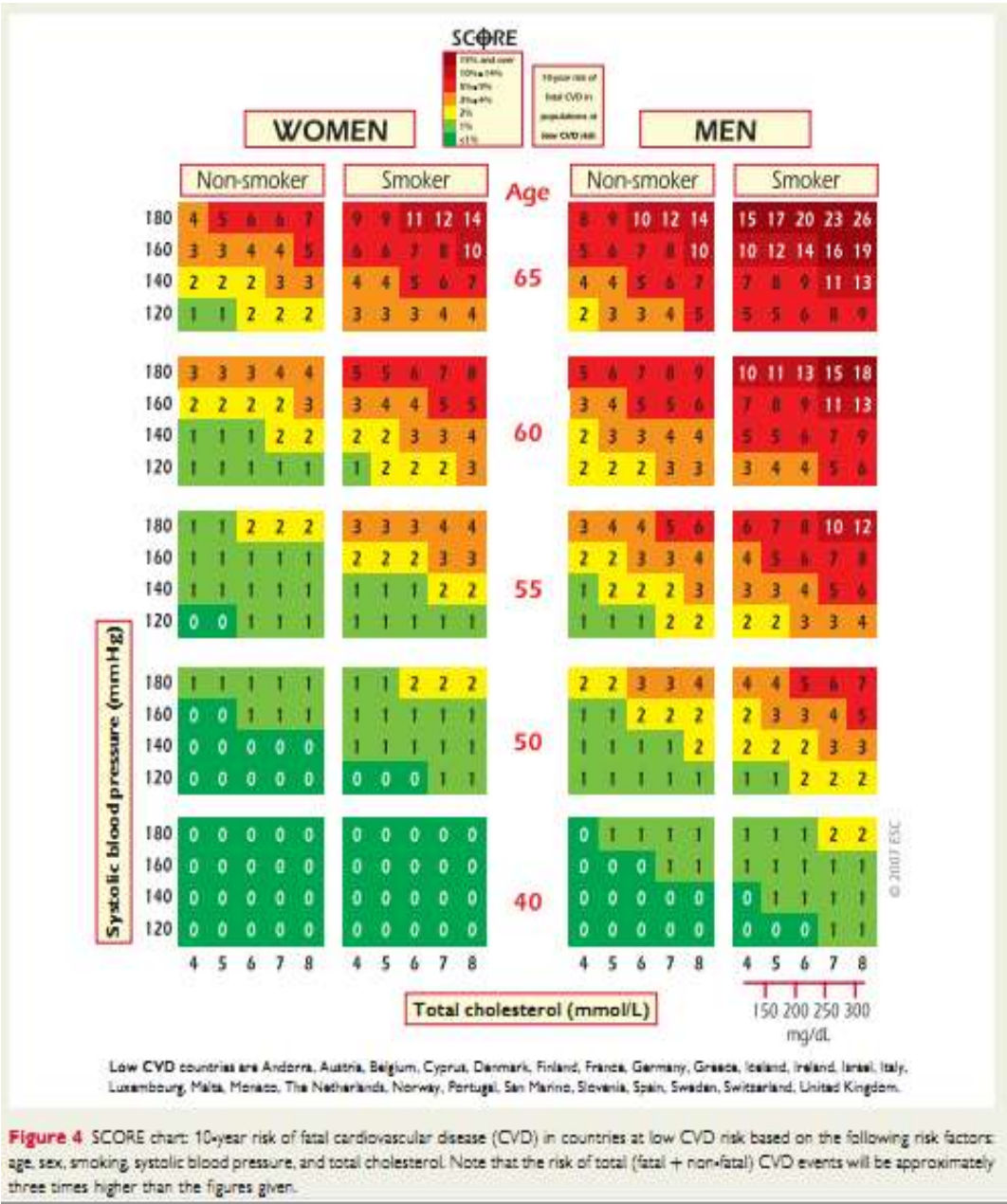


Рис. 4.

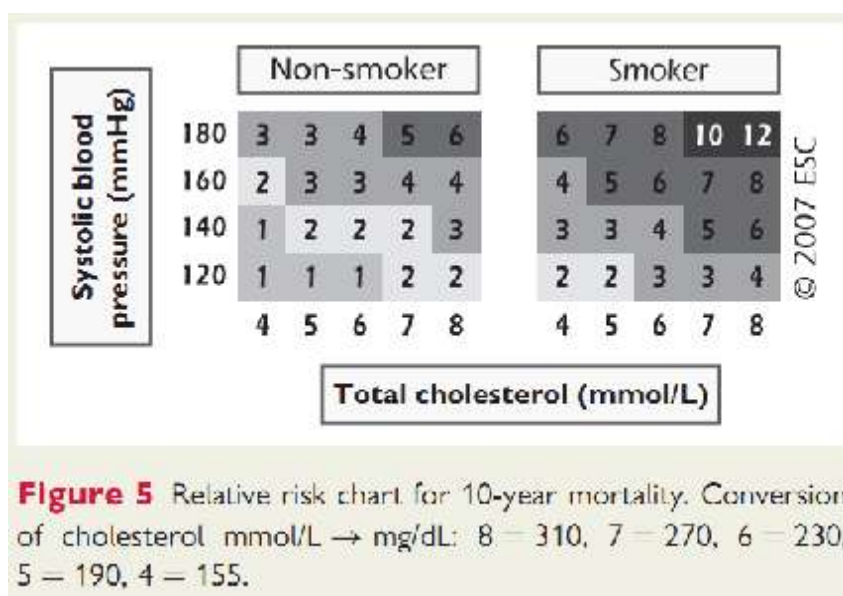


Рис. 5.

Возрастной кардиоваскулярный риск.

Возрастной риск человека с несколькими факторами кардиоваскулярного риска – это возраст человека с таким же уровнем риска, но с идеальным уровнем факторов риска. Таким образом, мужчина 40 лет с высокой степенью риска может иметь риск возраста ≥ 60 лет. Возрастной риск понятным способом иллюстрирует сокращение ожидаемой продолжительности жизни, например, у молодого человека с низким абсолютным, но высоким относительным риском ССЗ, если не будут приняты профилактические меры.

Возрастной риск можно оценить визуально, глядя на график SCORE (как показано на рисунке 6). В этой таблице, он рассчитывается по сравнению с кем-то с идеальными уровнями факторов риска (некурящий, уровень общего холестерина 4 ммоль/л (155 мг/дл), артериальное давление 120 мм рт.ст.) [67]. Возрастной риск также автоматически рассчитывается как часть последней редакции HeartScore (www.HeartScore.org).

Было показано, что возрастной риск является независимой кардиоваскулярной конечной точкой [67], в обход дилеммы, использовать ли систему оценки рисков, основанную на смертности от ССЗ или на более привлекательной, но менее надежной, конечной точке от общего числа сердечно-сосудистых событий. Возрастной риск может использоваться в любой популяции, независимо от базового риска и возрастных изменений в смертности и, следовательно, позволяет избежать необходимости повторной калибровки [68]. В настоящее время оценка риска возраста особенно рекомендуется для молодых людей с низким абсолютным риском, но высоким относительным риском.

Что такое страны с низким уровнем риска? (страны показаны на рисунке 4)

Тот факт, что смертность от ССЗ снизилась во многих европейских странах означает, что все больше стран сейчас относятся к категории низкого риска. В этих рекомендациях точки прекращения основаны на рекомендациях 2008г. с учетом

смертности от ССЗ плюс сахарный диабет в возрасте 45-74 лет (220/100 000 мужчин и 160/100 000 женщин) [69]. Это определяет 21 страну и знаменует собой точку, в которой есть заметный разрыв до 22 страны (Чехия).

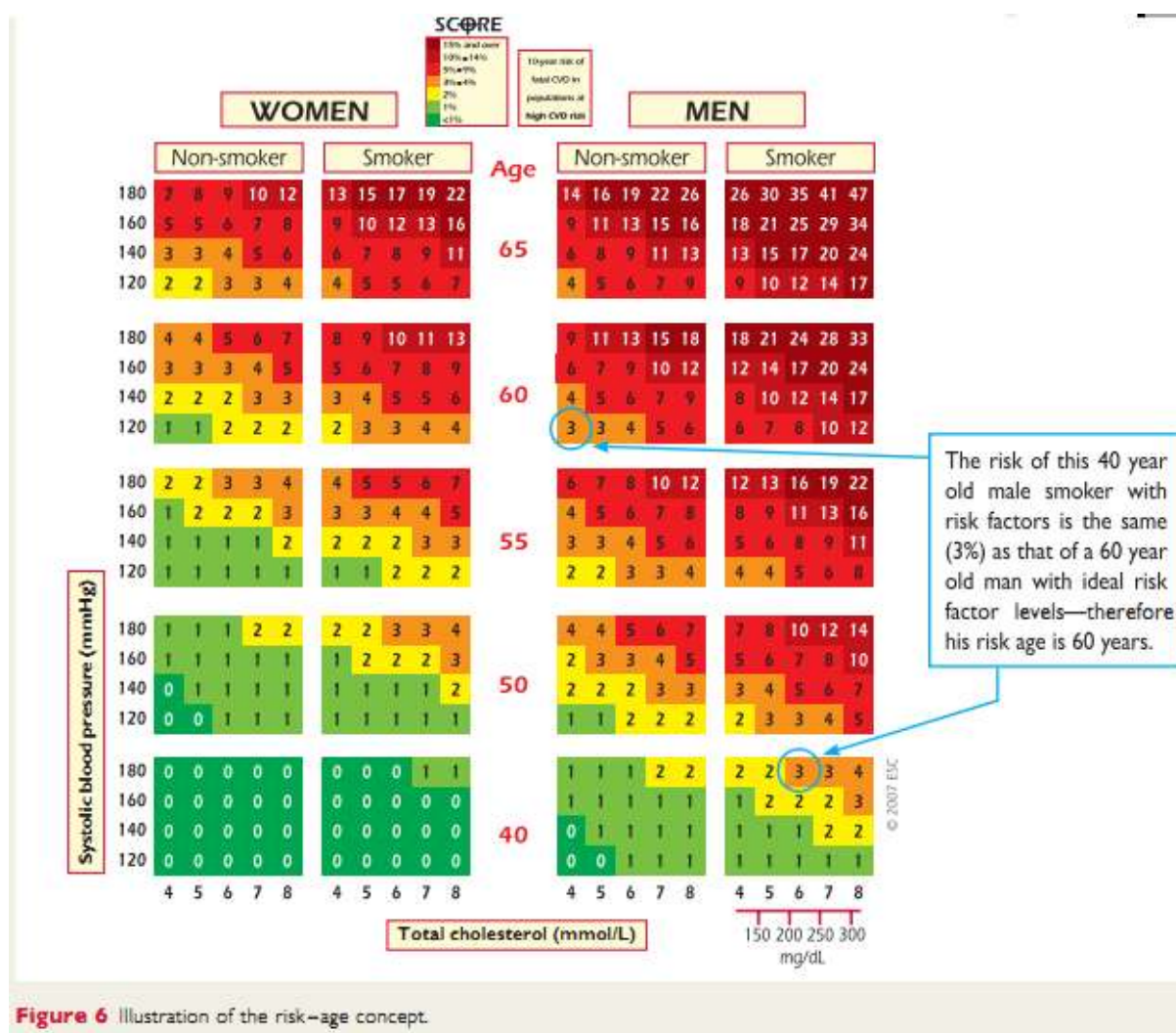


Figure 6 Illustration of the risk-age concept.

Рис. 6.

Этот список рассчитан на европейские страны, которые являются членами ЕОК. Тем не менее, ряд европейских стран не являются членами этого общества, потому что они не имеют национальных кардиологических обществ или малые по территории. Кроме того, целевая группа сочла разумным посмотреть Средиземноморские страны, являющимися членами ЕОК, но не строго «европейскими» в терминологии ВОЗ.

Страны с очень высоким риском.

Некоторые европейские страны имеют уровень риска, который более чем в два раза превышает смертность от ССЗ 220/100 000 у мужчин и используется для определения с низким уровнем риска. Отношение мужчины/женщины меньше, чем в странах с низким риском, что свидетельствует о серьезной проблеме для женщин.

Даже графики с высокой степенью риска могут привести к недооценке рисков в этих странах. Страны с риском кардиоваскулярной смертности $>500/100\ 000$ для мужчин и $>250/100\ 000$ для женщин – это страны с очень высоким риском, которые внесены в Рисунок 3. Все остальные страны являются странами высокого риска.

Как пользоваться диаграммами оценки риска.

- Использование графика низкого риска рекомендуется для стран, перечисленных на рисунке 4. Использование диаграммы высокого риска рекомендуется для всех остальных европейских и средиземноморских стран. Отметим, что несколькими странами были предприняты попытки национальной повторной калибровки, что позволило распределение смертности и факторов риска. Такие графики вероятно лучше представляют текущие уровни риска.

- Для оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистой смертности используется таблица пола, курения и возраста. В таблице необходимо найти ячейку, наиболее близкую к АД человека и общего ХС или соотношения ХС к ХС ЛПВП. Оценки рисков должны быть скорректированы в сторону повышения, поскольку человек подходит к следующей возрастной категории.

- Лицам с низким риском советуют поддержание их статуса с низким уровнем риска. Поскольку нет универсально применимых порогов, интенсивность совета должна возрастать с увеличением риска. В общем, лица с риском $\text{ССС} \geq 5\%$ проходят интенсивное наблюдение и имеют эффект от медикаментозного лечения. При уровнях риска $\geq 10\%$ медикаментозное лечение требуется чаще. У лиц старше 60 лет эти уровни должны быть тщательно интерпретированы, т.к. их возрастной риск, как правило, находится около этих уровней, даже при других "нормальных" уровнях факторов сердечно-сосудистого риска.

- Графики относительного риска могут быть полезны для выявления риска у лиц молодого возраста, даже если их абсолютные уровни рисков низкие.

- Графики могут использоваться, для выявления эффектов снижения факторов риска.

Отборочные.

- Диаграммы могут помочь в оценке и управлению рисками, и должны толковаться в свете знаний и опыта врача, и особенно с учетом местных условий.

- Риск будет завышен в странах с падением сердечно-сосудистой заболеваемости, и недооценен в странах, где смертность увеличивается.

- В любом возрасте оценки риска ниже у женщин, чем у мужчин. Просмотр графиков показывает, что риск откладывается у женщин, 60-летняя женщина напоминает 50-летнего мужчину с точки зрения риска.

Риск может быть выше, чем указано в графиках, в случае:

- Малоподвижных людей и лиц с центральным ожирением; эти характеристики определяют многие другие аспекты риска, перечисленного ниже. Повышенный риск, связанный с избыточным весом, больше у молодых пациентов.

- Социально незащищенные лица и представители этнических меньшинств.
- Люди с сахарным диабетом: диаграммы SCORE следует использовать только у пациентов с СД 1 типа без поражения органов-мишеней. Риск возрастает с увеличением концентрации сахара в крови еще до постановки диагноза.
- Люди с низким уровнем ХС ЛПВП, повышением уровня ТГ, фибриногена, аполипопротеина В (апоВ) и липопротеина (а) [Lp (a)], особенно в сочетании с семейной гиперхолестеринемией, увеличением уровня СРБ. В частности, низкий уровень ЛПВП будет означать более высокий уровень риска обоих полов, всех возрастов и всех уровней риска [51].
- Бессимптомные лица с доклиническими доказательствами атеросклероза, например, бляшка по данным доплеровского исследования сонных артерий.
- Люди с умеренной и тяжелой хронической болезнью почек [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет 60 мл/мин/1,73 м²].
- Положительный семейный анамнез преждевременного ССЗ.

Приоритеты.

Чем выше риск, тем больше пользы от профилактических мероприятий, которые руководствуются следующими приоритетами:

1. Очень высокий риск

Пациенты с любым критерием из следующих:

- Документированные ССЗ по данным инвазивного или неинвазивного обследования (коронарная ангиография, ЯМР, стресс-эхокардиография, бляшка на сонной артерии на УЗИ), перенесенный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация (ЧТКА, АКШ) и другие артериальные реваскуляризации, ишемический инсульт, заболевания периферических артерий.
- Сахарный диабет (1 или 2 типы) с одним или несколькими факторами кардиоваскулярного риска и/или повреждением органов-мишеней (таких, как суточная микроальбуминурия: 30-300 мг/сутки).
- Тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) (СКФ 30 мл/мин /1,73 м²).
- Расчет по шкале SCORE $\geq 10\%$.

2. Высокий риск

Пациенты с любым критерием из следующих:

- Значительное повышение отдельных факторов риска, таких как семейная дислипидемия и тяжелая артериальная гипертензия.
- Сахарный диабет (1 или 2 тип), но без факторов кардиоваскулярного риска или повреждения органов-мишеней.
- Умеренная хроническая болезнь почек (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²).
- Расчет по шкале SCORE $\geq 5\%$ и $\leq 10\%$ в течение 10-летнего риска фатальных ССЗ.

3. Умеренный риск.

Лицами умеренного риска считаются те, у которых SCORE составляет $\geq 1\%$ и $\leq 5\%$ в течение 10 лет. В дальнейшем этот риск модулируется факторами, упомянутыми выше.

4. Низкий риск.

Категория низкого риска включает лиц со SCORE $\leq 1\%$ и без отборочных критериев, которые применяются при умеренном риске.

Эти категории риска разработаны совместно с Европейским Обществом Атеросклероза и рекомендациями по липидам ЕОК [70]. В совместных рекомендациях есть дополнительные рекомендации по липидным вмешательствам, основанные на этих категориях рисков.

Выводы

Оценка суммарного риска остается важной частью нынешних рекомендаций. Система SCORE была обновлена с целью оценки общего сердечно-сосудистого риска, а также риска сердечно-сосудистой смертности. Также включена новая информация о сахарном диабете. Добавлена информация об относительном, а также абсолютном риске для облегчения консультирования молодых людей, у которых за низким абсолютным риском может скрываться возрастной риск.

Приоритеты, определенные в этом разделе, необходимы для клинического использования и отражают тот факт, что пациенты с самым высоким риском ССЗ нуждаются в большинстве профилактических мер. Этот подход должен дополняться общественными мерами по сокращению на местных уровнях факторов риска и пропагандой здорового образа жизни.

Принципы оценки риска и определения приоритетов отражают попытку сделать сложные вопросы простыми и доступными, но они должны толковаться в свете, как детального знания врачом своего пациента, так и местного руководства и условий.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Текущие системы классификации доказательств имеют наибольший вес в рандомизированных клинических исследованиях. Если это необходимо, многие профилактические меры по изменению образа жизни не дают возможности такой оценки, чем медикаментозное лечение.
- Нет последних РКИ по изучению общего подхода к риску: (I) оценки риска, или (II) управление рисками.
- В клинических испытаниях недостаточно представлены молодые лица, женщины, пожилые люди и этнические меньшинства.
- Необходимо систематическое сравнение текущих международных рекомендаций для определения точек соприкосновения и причин для расхождения.

3.2 Генетика.

Основные тезисы.

- Важность семейной распространенности раннего начала ССЗ еще недостаточно рассматривается в клинической практике.

Рекомендации по генетическому тестированию.

Recommendations	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
ДНК-тесты общего генетического полиморфизма в настоящее время не особо помогают в диагностике, прогнозе риска или ведении больного и не могут быть рекомендованы.	III	B	Сильный	71
Определение генотипа, как альтернативы или дополнения к фенотипу, для лучшего контроля и раннего предупреждения у родственников не рекомендовано.	III	B	Сильный	72

Семейная распространенность атеросклеротического заболевания или основных факторов риска (высокое АД, сахарный диабет, гиперлипидемия) должны систематически просматриваться в первой степени родства любого пациента, пострадавшего в возрасте до 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин [73]. Эти рекомендации не достаточно применяются. Семейный анамнез является переменной сочетания генетики и окружающей среды. Существует доказательство наследственности многих сердечно-сосудистых факторов риска.

Количество генетических полиморфизмов (вариантов последовательности, что происходит на частоте $>1\%$) связано со статистически значимым влиянием на риск на уровне популяции. В связи с полигенными и полифакторными детерминантами возникновения наиболее распространенных ССЗ, влияние какого-либо одного полиморфизма остается достаточно скромным. Генетическое тестирование может определить варианты, связанные с повышенным риском возникновения отдельных факторов риска ССЗ, ИБС или инсульта. Коммерческое тестирование недавно было доступно для прогнозирования [74].

В некоторых условиях процесс генетического консультирования может быть оптимизирован и расширен на этапе отбора, в котором определяются пациенты из группы риска и происходит своевременное лечение родственников, например, как при семейной гиперхолестеринемии [72,75].

3.3 Возраст и пол.

Основные тезисы.

- ССЗ на сегодняшний день являются самой распространенной причиной смерти среди женщин.

- Риск возникновения ССЗ у женщин, как и у мужчин, может быть уменьшен, если человек не курит, ведет активный образ жизни, избегает наличия лишнего веса, и контролирует уровни АД и холестерина в крови.

Рекомендации по возрасту и полу.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Женщины и люди пожилого возраста должны быть включены в оценку риска ССЗ, как и другие группы, для определения необходимости определенных процедур.	I	B	Сильный	76, 77

Пожилой возраст и мужской пол повышают риск развития ССЗ и используются для стратификации риска [45]. На первое место выступает возраст свыше 55 лет, как единственный фактор риска в определении необходимости фармакологического вмешательства с комбинацией низких доз антигипертензивных препаратов, статинов и аспирина [78]. Однако, воздействие на общие факторы риска также увеличивается с возрастом, и от одной трети до половины возрастных различий (между 25-49 против 50-59 и 60-64 лет) риск ИБС у финского населения объясняется курением, соотношением ХС ЛПВП к общему холестерину в крови, САД, индексом массы тела (ИМТ) и сахарным диабетом [76]. Другие факторы риска, такие как отсутствие физической активности и низкий социально-экономический статус также могут внести свой вклад в возрастные различия в риске.

Возраст является хорошим маркером длительности воздействия известных и неизвестных факторов риска ИБС. У относительно молодых людей определяется низкий абсолютный риск возникновения сердечно-сосудистых событий в последующие 10 лет, несмотря на полный набор факторов риска. Например, человек 45 лет, который курит, имеет САД 180 мм рт. ст., а также холестерин крови 8 ммоль/л имеет риск возникновения фатальных ССЗ только 4% на протяжении 10 лет (диаграмма SCORE), что свидетельствует об отсутствии необходимости медикаментозного лечения. Тем не менее, график относительного риска (рис. 5) показывает, что его риск уже в 12 раз выше, чем у человека без факторов риска. Пять лет спустя, когда он достигнет 50 лет, его риск увеличится до 14% в течение 10 лет, и ему будет необходимо лечение. Аналогичные соображения применимы у женщин с низким уровнем абсолютного риска в молодом возрасте и, возможно, высоким уровнем специфических факторов риска. Инвестиции в дополнительные обследования такие как компьютерная томография для получения оценки кальция в коронарных сосудах могут быть полезными [79], но это прибавляет значительных затрат и времени, и его польза остается недоказанной [80].

ССЗ являются основной причиной смерти женщин во всех европейских странах, 42% женщин в возрасте старше 75 лет умирают от ССЗ по сравнению с 38% мужчин [14]. Низкая частота ИБС у женщин может быть истолкована как

защитный эффект эндогенных эстрогенов. Тем не менее, исследование тенденций времени в разных странах показывает, что взаимосвязь изменяется [81]. Американская Ассоциация Сердца (АНА) опубликовала обновленные рекомендации по профилактике ССЗ у женщин [82], в которых подчеркивается, что рекомендации одинаковые как для мужчин, так и для женщин, за редким исключением. Рекомендовано использование Фрэмлингемской оценки, которая теперь включает в себя категорию “идеального кардиоваскулярного здоровья”: отсутствие факторов риска, индекс массы тела $<25 \text{ кг/м}^2$, регулярная физическая активность и здоровое питание. В Инициативной группе здоровья женщин в США только 4% женщин попали в эту категорию, у 13% не было факторов риска, но они не придерживались здорового образа жизни [83]. Существовала разница в 18% между основными сердечно-сосудистыми событиями в пользу идеального образа жизни по сравнению с группой без факторов риска: 2,2% и 2,6% в течение 10 лет соответственно.

Наиболее важная новая информация.

- Бессимптомные женщины и пожилые люди выигрывают в оценке риска с целью их правильного ведения.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Требуется дальнейшей оценки клиническое исследование с целью определения тактики лечения молодых людей с высоким уровнем факторов риска.

3.4. Психосоциальные факторы риска.

Основные тезисы.

- Низкий социально-экономический статус, отсутствие социальной поддержки, напряжение на работе и в семейной жизни, депрессия, тревожность, враждебность и дистрессорный тип личности, все это приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, и ухудшению их клинического течения и прогноза.

Рекомендации по психосоциальным факторам.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Психосоциальные факторы риска должны быть оценены на клинических собеседованиях или по стандартизированным анкетам. Индивидуализированное ведение пациентов должно быть рассмотрено для повышения качества жизни и прогнозирования ИБС.	IIa	B	Сильный	84–86

- Факторы риска, в результате которых нарушается режим лечения, приводят к ухудшению качества жизни, здоровья и благополучия, и в дальнейшем, к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

3.4.1 Факторы риска.

- Низкий социально-экономический статус

Результаты нескольких проспективных исследований показали, что мужчины и женщины с низким социально-экономическим статусом и уровнем образования, доходов, социальным статусом, или те, кто живут в бедных районах, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [относительный риск (RR) ~1.3–2.0][87-91].

- Социальная изоляция и низкая социальная поддержка

Данные последних систематических обзоров подтверждают, что люди с клиническими проявлениями ССЗ, которые изолированы или ограничены от других и не имеющие социальной поддержки, имеют повышенный риск развития внезапной смерти и сниженную выживаемость.(RR~1.5–3.0)[92,93].

- Стресс на работе и в семейной жизни

Согласно недавнему обзору, есть доказательства того, что стресс у мужчин, который связан с работой (например, высокие психологические требования, отсутствие социальной поддержки, работа, которая приводит к напряжению) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [отношение шансов (OR)1.5][94,95]. Проведенных исследований с участием женщин, было слишком мало, чтобы сделать окончательные выводы[94]. Конфликты, кризисы, и долгосрочные стрессовые состояния в семейной жизни, также приводят к увеличению возникновения ИБС [отношение рисков (HR) ~2.7-4.0], особенно у женщин (OR ~2.9-4.0)[96,97].

- Депрессия.

Несколько проведенных систематических обзоров и метаанализ показал, что клиническая депрессия является предиктором развития ИБС (RR 1,6 и 1,9) [98-100], а в дальнейшем, приводит и к ухудшению ее течения (OR 1,6 и 2.4)[100-102]. Социальная поддержка, противодействует негативному влиянию депрессии,[103], в то время, как отсутствие поддержки, неблагоприятно оказывает эффект на течение ССЗ[104].

- Беспокойство.

Большие эпидемиологические исследования показывают, что панические атаки увеличивают риск развития сердечно-сосудистых событий (HR 1,7 и 4,2 соответственно)[105,106], фобические тревоги и панические атаки могут ухудшать течение ИБС (OR 1.01 и 2.0 соответственно). В отличие от этих результатов, недавно проведенное большое проспективное исследование доказало, что смертность от всех причин была более низкой у тревожных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (HR 0.7). Более высокая смертность наблюдается у больных после инфаркта миокарда со сниженной систолической функцией левого желудочка (HR 1.3)[110].

Два последних метаанализа подтвердили, что тревожность является независимым фактором риска развития ИБС (HR 1.3),[111] и неблагоприятных

событий, которые возникают после инфаркта миокарда (OR 1.5 и 1.7, соответственно)[112].

-Враждебность и гнев

Недавно проведенный метаанализ подтвердил, что гнев, подавление его в себе (OR 2.9)[114], злость, враждебность, склонность к агрессии, приводит к повышенному риску развития ССЗ как у здоровых, так и больных с ИБС (HR 1.2)[113].

- Личность типа D

В отличие от людей, которые имеют депрессивные и тревожные симптомы, структура личности типа D характеризуется противоречивостью: испытывать негативные эмоции, сдерживать и подавлять их в себе, не выражать эти эмоции в социуме из-за боязни вызвать конфликт с другими людьми. У таких пациентов прогнозируется большее количество неблагоприятных кардиальных осложнений(OR 3.7) [115].

3.4.2 Кластеризация психосоциальных факторов риска и биоповеденческие механизмы.

У женщин и мужчин, которые имеют низкий социально-экономический статус и /или находятся в постоянном хроническом стрессе, во враждебно настроенном состоянии, ведут нездоровый образ жизни (курение, неправильное питание, отсутствие или недостаточное количество физических упражнений), имеют финансово-экономическую неудовлетворенность[91], изолированы в социуме[116,117], психосоциальные факторы приводят к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и к их негативному прогнозу, особенно у тех, кто перенес инфаркт миокарда[88,90,116-119]. Кроме того, у пациентов с депрессией, которые находятся в постоянном хроническом стрессе и принимают трициклические антидепрессанты, происходит нарушение работы вегетативной (снижение активности вариабельности сердечного ритма) и эндокринной функции в организме, что ведет к изменению перфузии миокарда, гемостатическим и воспалительным процессам организма[117, 118, 120, 122].

3.4.3 Оценка психосоциальных факторов риска.

Стандартизированные измерения степени депрессии, тревоги, враждебности, оценка социально-экономического статуса у больных и лиц, которые имеют факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний очень важны [115, 123]. Предварительные данные оцениваются врачом при сборе анамнеза пациента, подробные данные изложены в таблице 6.

Врач с пациентом должен обсуждать вопрос о влиянии психосоциальных факторов на качество жизни и на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.5).

Наиболее важная новая информация.

- Последний метаанализ показал, что симптомы тревоги и тип личности D, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и способствует ухудшению их клинического исхода.

Таблица 6 Основные вопросы для оценки психосоциальных факторов риска в клинической практике

Низкий социально-экономический статус	Какое у Вас образование?
	Вы работник физического труда?
Стресс на работе и в семье	Справляетесь ли вы с работой?
	Удовлетворяет ли Вас ваша зарплата?
	Есть ли у вас серьезные проблемы со своим супругом (супругой)?
Социальная изоляция	Вы живете один?
	Вам не хватает близкого друга?
Депрессия	Вы чувствуете себя подавленным, в депрессии или безнадежной ситуации?
	Вы потеряли интерес и удовольствие в жизни?
Тревога	Вы часто нервничаете, обеспокоитесь, раздражаетесь?
	Вы часто не в силах остановить или контролировать беспокойство?
Враждебность	Вы часто злитесь по мелочам?
	Вас часто раздражают привычки других людей?
Личность типа D	В общем, вы часто чувствуете беспокойство, раздражительность или депрессию?
	Вы избегаете делиться своими мыслями и чувствами с другими людьми?

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Существуют ограниченные доказательства того, что рутинный скрининг психосоциальных факторов риска, способствует в дальнейшем меньшему возникновению, развитию и осложнению сердечно-сосудистых заболеваний.

3.5 Другие биомаркеры риска.

Основные тезисы.

- Новые биомаркеры - это дополнительные факторы риска развития ИБС, которые оцениваются в сочетании с SCORE.
- Высокочувствительный СРБ и гомоцистеин может быть оценен, как умеренный фактор риска развития ССЗ.

Число новых потенциальных факторов риска ССЗ всегда расширяется ежегодно. Новые биомаркеры были выбраны из опубликованных данных, испытаны в качестве альтернативы и сравнены с уже изученными, классическими общепринятыми факторами риска, которые способны влиять на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет.

После удаления новых биомаркеров, имеющих отношение к метаболизму глюкозы, липидному обмену, оставшиеся специфические биомаркеры, которые

включены в определенные разделы (см. раздел 4), делятся на две группы системных биомаркеров, имеющих отношение к оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний:

- Воспалительные: СРБ, фибриноген;
- Тромботические: гомоцистеин, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (LpPLA2).

Рекомендации по тромботическим биомаркерам.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Гомоцистеин может быть использован, как особая оценка риска у пациентов с незначительным или умеренным риском ССЗ.	IIb	B	Слабый	128
Гомоцистеин не следует определять для контроля профилактики ССЗ	III	B	Сильный	128
Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза может быть определена, как особая оценка риска у пациентов с высоким риском повторных острых атеротромботических событий.	IIb	B	Слабый	129

Рекомендации по воспалительным биомаркерам

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Высокая чувствительность С-РБ может быть определена, как особая оценка риска у пациентов с незначительным или умеренным риском ССЗ.	IIb	B	Слабый	125
Высокочувствительный С-РБ не должен определяться у бессимптомных пациентов с низким и высоким риском.	III	B	Сильный	126
Фибриноген может быть определен, как особая оценка риска у пациентов с незначительным или умеренным риском ССЗ.	IIb	B	Слабый	127
Фибриноген не должен определяться у бессимптомных пациентов с низким и высоким риском.	III	B	Сильный	127

3.5.1 Воспалительный: высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген

Крупное проспективное исследование показало, что высокочувствительный С-реактивный белок, как фактор риска, лежит в основе развития неустойчивости атеросклеротической бляшки [125, 126]. Тем не менее, существует несколько слабых мест этого биомаркера для оценки риска:

- Зависимость от других классических основных факторов риска.
- Небольшой диапазон уровня СРБ.

- Отсутствие определенности: изменение уровня СРБ так же может характеризовать другие некардиоваскулярные причины заболеваемости и смертности (например, наличие других воспалительных заболеваний в организме).
- Отсутствие связи доза-эффект с уровнем высокочувствительного СРБ и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Более высокая стоимость по сравнению с классическими факторами риска (например, глюкозы и липидов).
- Подобные причины подходят и для фибриногена [127].

3.5.2 Тромботические.

Гомоцистеин.

Гомоцистеин - независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние его небольшое, в основном за счет питания, а так же при обмене веществ (например, заболевание почек) и воздействии на организм различных факторов [128]. Вместе с тем, гомоцистеин остается "второй линией" маркеров для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2.

LpPLA2 независимый фактор риска разрыва бляшки и атеротромбоза. Величина его вместе с затратами на тест, LpPLA2 остается маркером "второй линии" для оценки риска развития ССЗ[129].

Наиболее важная новая информация.

Можно сделать вывод, что новые биомаркеры могут добавить дополнительную ценную информацию для оценки риска развития ССЗ, а точнее, в отдельных подгруппах пациентов с неустановленными факторами риска (например, у пациентов с бессимптомным течением заболевания и/или с редкими метаболическими, воспалительными, эндокринными нарушениями, которые приводят к развитию атеросклероза).

3.6.Методы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний/

Рассмотренные методы могут иметь отношение к оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с умеренным риском.

Атеросклероз коронарных артерий может быть объективно оценен неинвазивно, с помощью различных методов, таких как ВЭМ или тредмил, стресс-эхокардиография, радионуклидная сцинтиграфия. У лиц с бессимптомным течением заболевания адекватными методами обследования являются: сканирование сонных артерий, электронно-лучевая компьютерная томография, КТ, лодыжечно-плечевой индекс, и магнитно-резонансная томография (МРТ). К сожалению, иногда, внезапная коронарная смерть может быть, как первое проявление сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому, выявление факторов

риска и симптомов проявления заболевания, имеет решающее значение для создания адекватных профилактических программ.

Рекомендации к диагностическим методам визуализации.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Измерение толщины интимы-медии и / или скрининг атеросклеротических бляшек на сонной артерии должен быть рассмотрен для оценки риска ССЗ у бессимптомных взрослых при умеренном риске.	IIa	B	Сильный	125
Измерение лодыжечно-плечевого индекса следует рассматривать для оценки риска ССЗ у бессимптомных взрослых при умеренном риске.	IIa	B	Сильный	126
Компьютерную томографию следует рассматривать для скрининга кальциноза коронарных артерий для оценки риска ССЗ у бессимптомных взрослых при умеренном риске.	IIa	B	Слабый	127
Электрокардиография с нагрузкой может быть рассмотрена для оценки риска ССЗ в группе умеренного риска бессимптомных взрослых (в том числе сидячих взрослых, планирующих начать интенсивную программу тренировок), особенно, когда внимание уделяется не-ЭКГ маркерам, таким как толерантность к физической нагрузке.	IIb	B	Сильный	127

3.6.1. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с бессимптомным течением с помощью магнитно-резонансной томографии

Магнитно-резонансная томография - метод, с помощью которого оценивается стеноз коронарных артерий. Значение этого метода является по-прежнему под вопросом [141, 142]. По данным некоторых исследований чувствительность, специфичность и надежность этого метода не достаточно высока, чтобы проводить исследование коронарного стеноза у людей с бессимптомным течением заболевания.

В последнее время, при исследовании с помощью МРТ коронарных артерий у бессимптомных пациентов с субклиническими признаками атеросклероза, были получены положительные результаты, что дает возможность использовать данный метод исследования для предупреждения развития ССЗ [143]. С помощью МРТ можно диагностировать бляшку сонной артерии, аорты, и коронарных артерий и дифференцировать с образцами, полученными при аутопсии [144].

Технический прогресс привел к созданию трехмерного изображения, что позволяет рассмотреть стенки кровеносных сосудов с разных сторон и сравнить состояние стенки «нормального» сосуда и того, который изменен [145]. В

настоящее время МРТ является перспективным инструментальным исследованием, но его регулярное использование остается ограниченным, и это не подходит для исследования пациентов с высоким риском развития ССЗ [146].

3.6.2 Кальцинация коронарных сосудов

Наличие кальция в сосудистой стенке указывают на атеросклероз коронарных артерий[147]. С другой стороны, атеросклероз коронарных артерий не всегда подразумевает наличие кальция в стенках сосудов. Степень кальцинирования коррелирует со степенью тяжести коронарной бляшки[147].

Кальцинирование коронарных сосудов не является показателем стабильности или нестабильности атеросклеротической бляшки[148]. У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) степень кальцинирования коронарных сосудов более выражена, чем в контрольной группе с ИБС[149]. Кроме того, воспалительный компонент был более выражен у пациентов с ОКС [150] и оценивался, суммарно, наличием коронарной бляшки и тяжестью поражения кальцием стенки коронарного сосуда[151]. Большинство научных данных по оценке наличия атеросклероза и степени кальцинирования коронарных сосудов, связаны с использованием " Agatston score " [152]. Недавно было высказано предположение, что оценка степени поражения должна производиться с объемными переменными, такими как, общий объем кальция (мм³), масса кальция (мг), или плотность кальция (mg/mm³). Однако, пока неизвестно, входят ли эти новые переменные в " Agatston score " [153]. Возраст и пол, распределение в процентилях, входит в " Agatston score "[153]. В последние годы присутствует недоразумение между поражением коронарных сосудов кальцием и экстраполяции этого процесса на заболевания сердечно-сосудистой системы. Это приводит к путанице в определениях: наличие кальция в коронарных сосудах доказывает наличие "ишемической болезни" (коронарный атеросклероз), но это не обязательное условие, для того чтобы говорить о степени сужения сосуда $\geq 50\%$.

Оценка " Agatston score " – " 0 " имеет отрицательное прогностическое значение, что означает 100% исключение значительных коронарных сужений [154]. Тем не менее, последние исследования ставят под сомнение негативную прогностическую ценность оценки кальция: могут быть значительные стенозы при отсутствии кальцинации коронарных сосудов.

Такое состояние наиболее вероятно в условиях нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда без подъема ST (NSTEMI), чаще у молодых пациентов, по сравнению с состоянием, когда присутствуют стабильные боли в груди[155]. Многие исследования показали, что прогностическая значимость - это количество кальцинированных коронарных сосудов[156].

"Agatston score" является независимым маркером риска в отношении степени развития ССЗ[157] и прогноза их [158]. Rotterdam calcification исследование показало, что наличие верхнего диапазона кальция отражает 12-кратное увеличение риска развития инфаркта миокарда, независимо от классических факторов риска, даже у пожилых людей [159].

Сегодня широко применяется сканирование, но особенно этот метод подходит для пациентов с умеренными факторами риска[137]. Облучение проходит

с правильно подобранными дозами, и составляет ~ 1 mSv. Недавно проведенные исследования показали, что мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с пониженным уровнем излучения является весьма эффективным исследованием в группах пациентов с умеренными и высокими факторами риска [160].

3.6.3 Ультразвук каротидных сосудов.

Выявление заболеваний артерий у практически здоровых людей сосредоточено на исследовании сосудов периферии и на сонных артериях. При исследовании производят измерение толщины интима-медиа (IMT), наличие бляшек и их характеристика.

IMT – характеризует наличие атеросклероза в стенке сосуда, а так же определение состояния гладких мышц, их гипертрофию / гиперплазию. Все вышеперечисленное может быть связано с генетическими факторами, гипертонией и возрастными склеротическими изменениями [132]. Рост сердечно-сосудистых заболеваний связан с ростом IMT, значение >0.9 мм считается повышенным.

Лица, у которых нет в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, или они об этом не знают, но имеют IMT >0.9 мм, относятся к группе с повышенными факторами риска, которые приводят к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, осложнениям и возникновению инсульта. IMT используется для прогнозирования заболеваемости. Риск возникновения инсульта, развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 4-7 лет у пациентов без проявления клиники сердечно-сосудистых заболеваний растет и зависит от увеличения значения IMT [130,131].

При исследовании бляшки учитывается их количество, размер, расположение, плотность, консистенция. Наличие прозрачной бляшки подразумевает повышенный риск цереброваскулярных событий у пациентов по сравнению с пациентами, которые имеют кальцинированную бляшку.

Характеристика налета бляшки, по оценке ультразвука, является предиктором развития ишемического события [131]. Пациентов с эхопрозрачной стенотической бляшкой много. И они имеют высокий риск развития цереброваскулярных событий, по сравнению с другими.

Ультразвуковое исследование сонных артерий - это неинвазивный метод оценки субклинического атеросклероза с помощью которого определяют степень поражения сонных артерий, увеличение жесткости артерий, повреждение артериальной стенки. Все это является независимыми предикторами развития цереброваскулярного, коронарного события [161,162].

Таким образом, данные ультразвукового исследования дают дополнительную информации по поводу оценки факторов риска развития ССЗ.

3.6.4 Лодыжечно-плечевой индекс.

Лодыжечно-плечевой индекс АД (ABI) является простым для выявления атеросклеротических изменений сосудистой стенки. ABI < 0.9 между аортой и дистальными артериями нижних конечностей указывает на $\geq 50\%$ стеноза. Благодаря своей чувствительностью (79%) и специфичности, ABI < 0.90 считается

надежным маркером заболевания периферических артерий (PAD)[133]. Значение ABI свидетельствует о существенных PAD, что дает дополнительную ценную информацию для истории болезни, потому что 50-89% пациентов с $ABI < 0.9$ не имеют типичного проявления изменения в походке[134]. У лиц старше 55 лет с бессимптомным течением заболевания, $ABI < 0.9$ можно обнаружить у 12-27%. У лиц пожилого возраста (71-93 лет), с низким ABI, считается группа с высоким риском развития ССЗ. Уровень ABI является предиктором дальнейшего развития стенокардии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, операции АКШ, инсульта[135]. ABI находится в обратной зависимости от факторов риска развития ССЗ [163].

3.6.5 Офтальмоскопия.

Было показано, что степень атеросклероза артерий сетчатки коррелирует со степенью атеросклероза коронарных артерий и с сывороточным уровнем холестерина, триглицеридов и apoB[164].

Тем не менее, его место в оценке риска заболеваний остается неопределенным.

Наиболее важная новая информация.

- Ультразвуковое исследование сосудов является адекватным для оценки рисков у лиц с бессимптомным течением при наличии умеренных и выраженных факторов риска.
- Измерение степени поражения кальцием коронарных артерий так же является адекватным методом для оценки риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц с бессимптомным течением.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Роль компьютерной томографии для исследования у лиц с бессимптомным течением нуждается в дальнейшем изучении.
- Магнитно-резонансная томография для выявления сосудистых бляшек представляет интерес для оценки риска сердечно-сосудистой системы у лиц с бессимптомным течением, но полученные данные пока не убедительны.

3.7 Другие заболевания, которые приводят к высокому риску развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Атеросклероз является воспалительным заболеванием, при котором иммунные механизмы взаимодействуют с метаболическими факторами риска и приводят к инициированию, распространению и поражению артериального русла[170]. Несколько заболеваний инфекционного или неинфекционного характера, приводят к возникновению воспалительного процесса и появлению клинических проявлений, связанных с сердечно-сосудистой системой. Оптимальной концепцией по предотвращению этих заболеваний нет. Воздействовать на

факторы риска представляется целесообразным, даже при отсутствии данных рандомизированных исследований.

Рекомендации в отношении других заболеваний с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
У пациентов с ХБП факторы риска должны оцениваться так же, как и у лиц с очень высоким риском.	I	C	Сильный	165,166
Все лица, с обструктивным апноэ сна должны пройти медицинское обследование, в том числе стратификацию риска.	IIa	A	Сильный	167,168
Все мужчины с эректильной дисфункцией должны пройти медицинское обследование, в том числе стратификацию риска.	IIa	B	Сильный	169

3.7.1 Грипп.

Эпидемия гриппа приводит к увеличению событий со стороны сердечно-сосудистой системы. Вакцинация населения против гриппа, приводит к сокращению возникновения клинических отрицательных событий[171]. Рекомендуется проводить ежегодную вакцинации против гриппа для пациентов с установленными ССЗ [172].

3.7.2 Хроническая болезнь почек (ХБП)

Гипертония, дислипидемия и сахарный диабет являются сопутствующими заболеваниями у пациентов с ХБП. Они являются основными факторами риска развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, и приводят к прогрессированию почечной недостаточности [165]. Медиаторы воспаления и кальцификации увеличивают повреждение сосудистой стенки[136].Наличие микроальбуминурии увеличивает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2-4 раза. Снижение СКФ является показателем повышенного риска развития ССЗ и смертности от всех причин. В большом популяционном исследовании было доказано, что при наличии у пациентов анемии, сниженной СКФ и микроальбуминурии, отмечается большая распространенность ССЗ и сниженная выживаемость[173].

Существует количественная связь между снижением СКФ и факторами риска развития сердечно-сосудистых риска: пациенты с умеренной степенью снижения почечной функции (стадия 3, СКФ 30-59 мл/мин/1.73 м²) имеют в 2-4 раза больше риск развития негативных событий по сравнению с пациентами, у которых нет проявлений ХБП. Риск увеличивается с 4 до 10 раз в 4-й стадии (СКФ 15 - 29 мл/мин/1.73 м²) и в 10 - 50 раз в стадии 5 почечной недостаточности (терминальная стадия) (СКФ<15 мл / мин / 1,73 м² или диализ) [136].

При назначении гиполипидемических препаратов ежедневно 20мг симвастатина и 10мг эзетимиба пациентам, у которых не было в анамнезе инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации, происходит снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 0,85 ммоль / л (33 мг / дл) и частоты возникновения событий: нефатального инфаркта миокарда, коронарной смерти, ишемического инсульта[174].

3.7.3 Синдром обструктивного апноэ сна.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) характеризуется повторяющимся частичным или полным спазмом верхних дыхательных путей во время сна. Этим страдает 9% взрослых женщин и 24% взрослых мужчин[175].

Симпатическая активность, подъем артериального давления, активация окислительного стресса вызванного болью и эпизодической гипоксемией, способствует повышению уровня медиаторов воспаления, развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза[176]. СОАС приводит к 70% повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [177]. Риск коррелирует у мужчин от 40 до 70 лет с апноэ-гипопноэ индексом [167]. Своевременность исследования и лечение СОАС у больных с хроническими заболеваниями коронарных артерий [178] и гипертонической болезнью может привести к снижению сердечно-сосудистых осложнений и сердечной смертности [168].

3.7.4 Эректильная дисфункция.

Эректильная дисфункция (ЭД) - это неспособность достичь и поддержать эрекцию, удовлетворительную для сексуальной активности. Страдают в той или иной степени 52% взрослых мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. Это может быть результатом психологических, неврологических, гормональных, артериальных, кавернозных нарушений или в результате сочетания этих факторов[179-181]. ЭД часто выявляется при обследовании у лиц, которые имеют несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. ЭД является одним из маркеров наличия сердечно-сосудистых заболеваний, и предиктором будущих событий для мужчин среднего и пожилого возраста, и эти данные не были предложены в перечисленных факторах риска Framingham исследовании [182-184]. Изменение образа жизни и адекватно назначенная терапия являются эффективными в улучшении половой функции у мужчин с ЭД [169].

3.7.5.1 Псориаз.

Псориаз - независимый фактор риска развития инфаркта миокарда. Для патофизиологии псориаза характерно увеличение количества антигенов, активация Т-клеток, а также Т-хелперов 1 типа цитокинов, что приводит к появлению толстой шелушащейся красной бляшке, а у некоторых пациентов, развитию артрита. Псориаз связан также с маркером системного воспаления, таким как повышение уровня СРБ.

Риск возникновения инфаркта миокарда больше всего у молодых пациентов с тяжелыми формами псориаза. Пациенты, у которых псориаз был

классифицирован как тяжелый, имеют более высокий риск развития инфаркта миокарда, чем пациенты с легким течением, что согласуется с гипотезой - высокая активность течения заболевания связана с повышенным риском возникновения инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертностью [185,186].

3.7.5.2 Ревматоидный артрит.

У пациентов с ревматоидным артритом в два раза чаще возникает инфаркт миокарда. Отмечается более высокая смертность, чем у остальных лиц, что может только частично объяснить их сокращение продолжительности жизни (5-10 лет меньше, по сравнению с пациентами у которых нет факторов риска). Риск развития ССЗ увеличивается на ранней стадии заболевания, и этот факт не входит в список традиционных факторов риска, возможно, связанных с системным воспалением.

Изменение образа жизни, коррекция питания, отказ от курения и ежедневное занятие физическими упражнениями, а также наличие соответствующей терапии (еженедельный прием метотрексата в дозах от 10 до 20 мг) приводит к снижению факторов риска у пациентов с псориазом или ревматоидным артритом [187,188].

3.7.5.3 Красная волчанка.

Системная красная волчанка ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, повышенным риском развития ишемической болезни сердца. Хроническое системное воспаление у пациентов с системной красной волчанкой, приводит к микрососудистой дисфункции коронарных артерий, нарушению нормального коронарного кровотока. Микрососудистая дисфункция коронарного кровотока является ранним маркером атеросклероза коронарных артерий и может способствовать увеличению сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у этих пациентов [189].

3.7.6 Периодонтит.

Периодонтит связан с дисфункцией эндотелия. Атеросклероз, низкий социально-экономический статус и курение все это приводит к высокому риску развития инфаркта миокарда и инсульта. Периодонтит можно считать индикатором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а его лечение приводит к положительному воздействию на основные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний[190].

3.7.7 Сосудистые заболевания после радиационного облучения.

Возникновение ишемической болезни сердца и инсульта увеличивается через много лет после облучения, которое используют для лечения лимфомы и рака молочной железы, а также головы и рака шеи [191,192]. В описательных исследованиях показаны типичные черты для атеросклероза: накопление липидов, воспаление и тромбоз, которые появляются у этих пациентов[193]. Больным, после проведенного облучения, необходимо приложить больше усилия, чтобы

уменьшить риск развития негативных событий. Назначение статинов, в данной ситуации, может быть правильным.

3.7.8 Сосудистые заболевания после трансплантации.

Заболевания сосудов после трансплантации являются ведущей причиной заболеваемости и смертности. Это сложный многофакторный процесс, в основе которого лежат иммунные и неиммунные патогенетические механизмы. Неиммунные факторы риска включают гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гипергомоцистеинемию. Статины улучшают функцию эндотелия, замедляют развитие сердечных васкулопатий аллотрансплантата и улучшают выживаемость [194].

Наиболее важная новая информация

- Лечение периодонтита улучшает эндотелиальную дисфункцию, которая может быть проявлением ранних признаков атеросклероза.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Данные проведенных рандомизированных исследований отсутствуют, за исключением больных с сосудистыми заболеваниями после трансплантации.

4. Как проводить профилактику для предупреждения развития сердечно - сосудистых заболеваний?

4.1 Принципы изменения поведения

Основные тезисы

- Когнитивно-поведенческие методы являются эффективными для поддержки здорового образа жизни.

4.1.1 Введение:

Почему люди находят трудным изменить свой образ жизни? "Образ жизни", как правило, основан на поведении при взаимодействии экологических и генетических факторов, а также при поддержке социальной среды человека. Таким образом, можно наблюдать различия в возникновении ССЗ и состоянии здоровья между социальными группами. Кроме того, многие негативные факторы, изменяющие здоровый образ жизни в социальной группе, приводят к затруднению при создании рекомендаций по соблюдению правил, направленных на сохранение здорового образа жизни. Вовремя полученный простой и ясный совет, способствует изменению поведения в дальнейшем.

Рекомендации по изменению образа жизни

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Рекомендуются применять когнитивно-поведенческую стратегию (например, мотивационные беседы) в целях содействия изменению образа жизни.	I	A	Сильный	195, 196
В случае необходимости и целесообразности, должны быть задействованы узкоспециализированные мед. работники (например, медсестеры, диетологи, психологи и т.д.).	IIa	A	Сильный	185, 197, 198
У лиц с очень высоким риском ССЗ рекомендуется мультимодальные мероприятия, проведение образовательных мероприятий по здоровому образу жизни, физической нагрузке, управлении стрессом, а также консультирование по психосоциальным факторам риска.	I	A	Сильный	195, 197, 199, 200

4.1.2 Эффективная коммуникация и когнитивно-поведенческая стратегия, как средство, которое помогает изменить образ жизни.

Дружественное и положительное воздействие является мощным инструментом для повышения индивидуальных способностей человека справиться с болезнью и придерживаться рекомендаций по соблюдению правил образа жизни и приема лекарственных препаратов. Социальная поддержка, оказываемый уход, изучение опыта каждого отдельного пациента, мысли и заботы, предыдущие знания и обстоятельства повседневной жизни, могут играть важную роль в оказании помощи лицам поддерживать здоровый образ жизни и следить за медицинской помощью. Индивидуальное консультирование является основой для мотивации пациента сохранять здоровый образ жизни. Процесс принятия решений должен быть совместным, в том числе и со стороны родственников пациента (супруг(а) и семьи), чтобы в максимально возможной степени, таким образом, обеспечить изменение образа жизни и приверженность к лечению. Принцип взаимодействия будет способствовать лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 7).

Кроме того, на когнитивно-поведенческой модели можно построить стратегии мыслей человека, произвести оценку взглядов и убеждений о восприятии и возможности изменить поведение, а также экологические условия, а затем как сохранить изменения образа жизни. Предыдущие отрицательные, неудачные попытки изменить поведение, часто приводит к более низкой эффективности и к очередным провалам в будущем. Решающим шагом в изменении воздействия отрицательных факторов- это необходимость ставить перед собой реальные цели в сочетании с самоконтролем [196, 201, 202]. Это в

свою очередь увеличивает эффективность для правильно подобранного поведения, после чего, новые цели могут быть установлены. Продвигаясь вперед небольшими последовательными шагами, человек получает ключевые точки в изменении долгосрочного поведения [202]. Способ донесения соответствующей информации должен быть подобран к каждому пациенту. Следующие «Десять стратегических шагов» было показано, что увеличение количества консультаций по вопросам изменения поведения приводит к положительному эффекту (таблица 8) [203].

Таблица 7 Принципы эффективной коммуникации по изменению образа жизни.

• Уделяйте достаточно времени каждому пациенту для создания благоприятных терапевтических отношений, даже несколько минут могут изменить ситуацию.
• Признайте личное мнение человека о его / ее болезни и сопутствующих факторах.
• Стимулируйте к выражению жалоб, беспокойств, озабоченности и к самоанализу для повышение мотивации изменения образа жизни и шансов на успех.
• Говорите с человеком на его / ее родном языке и поддержите каждое улучшение в его жизни.
• Задавайте вопросы, чтобы убедиться, что человек понял рекомендации и имеет основание следовать им.
• Признайте, что пожизненное изменение привычки может оказаться трудным и, что постепенное изменение часто имеет более постоянный характер, чем быстрые изменения.
• Согласитесь, что пациенты могут нуждаться в поддержке в течение длительного времени, и что неоднократные попытки поощрять и поддерживать изменение образа жизни может возникнуть у множества людей.
• Убедитесь, что весь мед. персонал владеет согласованной информацией.

4.1.3 Мультимодальные, поведенческие вмешательства.

Сочетание знаний и навыков врачей (например, врачи, медсестры, психологи и специалисты в области питания, сердечной реабилитации, и спортивной медицины) могут помочь оптимизировать профилактические методы [35, 202, 204, 205].

Мультимодальные, поведенческие вмешательства особенно рекомендуются для лиц с очень высокими факторами риска и для людей с клиническим проявлением сердечно-сосудистых заболеваний. Эти мероприятия направлены на пропаганду здорового образа жизни через изменение поведения, коррекцию питания, физические тренировки, расслабляющие программы обучения, контроль веса и отказ от курения для постоянных курильщиков[204]. Все это позволит справиться с болезнью, а также улучшить соблюдение правил приема

предписанных лекарств [195], и уменьшить количество факторов риска влияющих на развитие ССЗ [197,198]. Уменьшая психосоциальные факторы (стрессы, социальная изоляция, и отрицательные эмоции), уменьшаются границы изменения поведения. Все это должно быть рассмотрено в индивидуальных и\или групповых консультациях[195, 204]. Существует доказательство того, что более глубокое изучение проблемы может привести к улучшению долгосрочных результатов по отношению к изменению поведения и соматическим нарушениям [195, 202]. Лица с низким социально-экономическим статусом, пожилого возраста или женского пола требуют большего внимания к себе в целях удовлетворения их конкретных потребностей в отношении информации и эмоциональной поддержки [202, 206].

Таблица 8 "Десять стратегических шагов", направленных на улучшение консультаций по изменению образа жизни

1. Разработка терапевтического объединения.
2. Консультация всех лиц с риском или наличием ССЗ.
3. Оказание содействия в понимании связи между образом жизни и здоровьем.
4. Помощь лицам в оценке препятствий при изменении образов жизни.
5. Повышение ответственности у пациентов на изменение образа жизни.
6. Привлечение людей в определении и выборе факторов риска, которые следует изменить.
7. Использование комбинации стратегий, включая укрепление потенциала человека для изменения образа жизни.
8. Разработка плана модификации образа жизни.
9. По мере возможности - привлечение других сотрудников здравоохранения.
10. Мониторинг прогресса.

Наиболее важная новая информация:

- Полученные доказательства подтвердили когнитивно-поведенческие стратегии – как важнейший компонент мероприятий, направленных на изменение образа жизни.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Существует мало доказательств, чтобы определить, какие мероприятия являются наиболее эффективными в определенных группах (например, молодой - старый, мужчины и женщины, высокий и низкий социально-экономический статус).

4.2 Курение.

Основные тезисы.

- Прекращение курения ведет к улучшению работы сердечно-сосудистой системы, уменьшению развития ССЗ, повышению здоровья.
- Меры общественного здравоохранения, включая запреты на курение, имеют решающее значение для восприятия курения, как важную опасность для здоровья.

Рекомендации по борьбе с курением.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Курение является сильным и независимым фактором риска ССЗ; оно должно быть устранено.	I	B	Сильный	207, 208
Воздействие пассивного курения повышает риск развития ССЗ и должно быть устранено.	I	B	Сильный	209, 210
Молодые люди должны поощряться в воздержании не начинать курить.	I	C	Сильный	211
Всем курильщикам должны быть даны рекомендации бросить курить.	I	A	Сильный	212, 213

4.2.1 Введение.

Курение является причиной развития множества заболеваний и на 50% отвечает за возникновение смертности от всех причин у курильщиков. Курение связано с повышенным риском развития всех видов сердечно-сосудистых заболеваний - ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, PAD, и аневризма брюшной аорты.

По оценкам SCORE, 10-летнее наблюдение привело к выводам, что фатальный кардиоваскулярный риск примерно в два раза больше у курильщиков. Однако, относительный риск развития инфаркта миокарда у курильщиков в возрасте >60 лет в два раза, относительный риск у курящих < 50 лет в пять раз выше, чем у других курящих [214, 215].

Уровень курения снижается в Европе, однако, он еще остается высоким среди лиц, которые имеют низкий уровень образования – эта тенденция была обнаружена во многих европейских странах в последние годы [214, 216, 217]. В ходе опроса EUROASPIRE III были получены результаты, что 30% респондентов курили до момента развития их коронарного события и этот показатель снижался на половину, в среднем через 1,5 года. Опрос также показал, что научно-обоснованное лечение направленное на прекращение курения было недостаточным [33].

Исторически сложилось, что курильщиками в основном являются мужчины, но за последнее время женщины не уступают или даже превзошли уровень курения среди мужчин во многих регионах. Риск возникновения ССЗ, связанный с курением, пропорционально выше у женщин, чем у мужчин [215, 218]. Это может быть связано с различиями в метаболизме никотина, так как женщины усваивают никотин быстрее, чем мужчины, особенно те, кто принимают оральные контрацептивы [219].

4.2.2 Способ применения и тип.

Риск, связанный с курением, в первую очередь, связан с количеством сигарет выкуриваемых за день, продолжительностью, видом табака, содержанием смол, сигареты с фильтром или без, сигары и трубка-все это показывает четкую зависимость доза-реакция воздействия факторов риска на организм [220, 211].

Табачный дым является более вредным при вдыхании, но курильщики, которые утверждают, что не вдыхают дым (например, курильщики трубки) также подвергаются небольшому, но статистически значимому повышению риска развития ССЗ и развитию инфаркта миокарда [211, 220, 221, 222, 223].

4.2.3 Пассивное курение.

Накопленный опыт показывает, что пассивное курение увеличивает риск развития ИБС, по сравнению с ожидаемыми данными [209, 224, 225]. Некурящий, но живущий с человеком, который курит, на 30% имеет более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, [224] работая в офисе, на рабочем месте, в таких же условиях, имеет такой же риск развития ССЗ [226].

В связи с высокой заболеваемостью ИБС и широким распространением курения, положительным для здоровья будет – уменьшение количества сигарет, выкуриваемых за день, а лучше, полный отказ от курения. Действительно, в последнее время, введенные общественные запреты на курение в различных странах, привели к значительному снижению заболеваемости ССЗ и возникновению инфаркта миокарда [210]. Таким образом, воздействие табачного дыма следует уменьшить лицам, у которых нет симптомов протекания заболевания, так и у лиц с ИБС.

4.2.4 Механизм, по которому курение увеличивает риск.

Точные механизмы, посредством которых курение увеличивает риск развития атеросклероза, не до конца понятны.

Механизмы были выяснены путем наблюдения в экспериментальных и лабораторных исследованиях на людях и животными [225, 227 - 229]. Были получены данные, что курение оказывает воздействие на функцию эндотелия, [230, 231] окислительные процессы, [232] функцию тромбоцитов, [233] фибринолиз, воспаление [234 - 238] и модификацию липидов и вазомоторные функции.

По действию дыма, активные формы кислорода - свободные радикалы, присутствуют во вдыхаемом воздухе. Окисленные ЛПНП вызывают воспалительный процесс в интима артерий, происходит стимуляция моноцитов,

адгезия к стенке сосуда, что приводит к прогрессированию атеросклероза [232, 239 – 242]. В экспериментальных исследованиях было показано, что некоторые из этих эффектов полностью или частично, обратимы в течение короткого времени [243, 244]. Большинство современных наблюдений предполагают, что никотин оказывает незначительный эффект на развитие атеросклеротического процесса [227, 245] и не влияет негативно на результаты лечения у больных с ССЗ [246, 247].

4.2.5 Отказ от курения.

Преимущества отказа от курения широко известны [1, 372, 48].

Отказ от курения после инфаркта миокарда является наиболее эффективным из всех профилактических мероприятий. Систематический обзор и метаанализ 20 популяционных исследований показал данные, полученные в результате отказа пациентов от курения после инфаркта миокарда. Показатели смертности составили 0,64 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,58-0,71] [248, 249] и риск развития ССЗ быстро уменьшался после прекращения курения в течение первых 6 месяцев [250]. Данные рандомизированных исследований так же подтверждают положительный эффект от прекращения курения [251, 252]. Уменьшение количества сигарет в день, для того, чтобы избежать никотиновую абстиненцию, не является альтернативой отказа от курения и это приводит к непропорционально меньшему снижению негативных факторов по сравнению с тем, что предполагалось. Уменьшение количества выкуренных сигарет в день – это не отказ от курения. Для многих решить этот вопрос непросто, так как они не хотят это сделать [11, 253]. Выход - поощрять всех, кто бросил курить (табл. 9). Нет возрастных ограничений при отказе от курения. Меры общественного здравоохранения, такие как запрет на курение, табак, налогообложение, и кампании в СМИ, являются эффективными средствами, которые помогают в дальнейшем, отказаться от курения. Отказ от курения является сложным и трудным процессом.

Таблица 9 “5 А” Стратегия отказа от курения для обычной практикой.

A-sk (вопрос)	Систематически узнать о курении в каждом удобном случае.
A-Advise (совет)	Однозначно призываем всех курильщиков бросить курить.
A-Assess (Оценивать)	Определить степень зависимости и готовность бросить
A-Assist (Помощь)	Согласование стратегии отказа от курения, в том числе установление даты бросание, поведенческое консультирование и фармакологической поддержка.
A-Arrange (Договориться)	Упорядочить график наблюдения.

Наиболее важным прогностическим фактором успешного отказа от курения является мотивация. Она может быть поддержана и увеличена на профессиональном уровне со стороны врача, фирмы и их совместной работы. Результат должен быть направлен на то, что человек должен бросить курить – это играет важную роль в увеличении шансов на успех (OR 1.66, 95% ДИ 1,42-1.94)[225,254]. Курения, в том числе ежедневное потребление табака, степень зависимости, чаще всего оценивается по Fagerstrom тестированию [256]. Импульсом для прекращения курения, особенно сильным, может быть диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с помощью инвазивных методов лечения, таких как АКШ, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, или сосудистая хирургия. При повторной диагностике сердечно-сосудистой системы с указанием других факторов риска для здоровья и наличием желания человека бросить курить, происходит согласование определенного плана и договоренности, что является решающими первыми положительными шагами в клинической практике (рис. 7). Пациент, который бросил курить в стационарных условиях, должен продолжать удерживать это состояние в течение длительного периода после выписки – это увеличивает его успех[255].

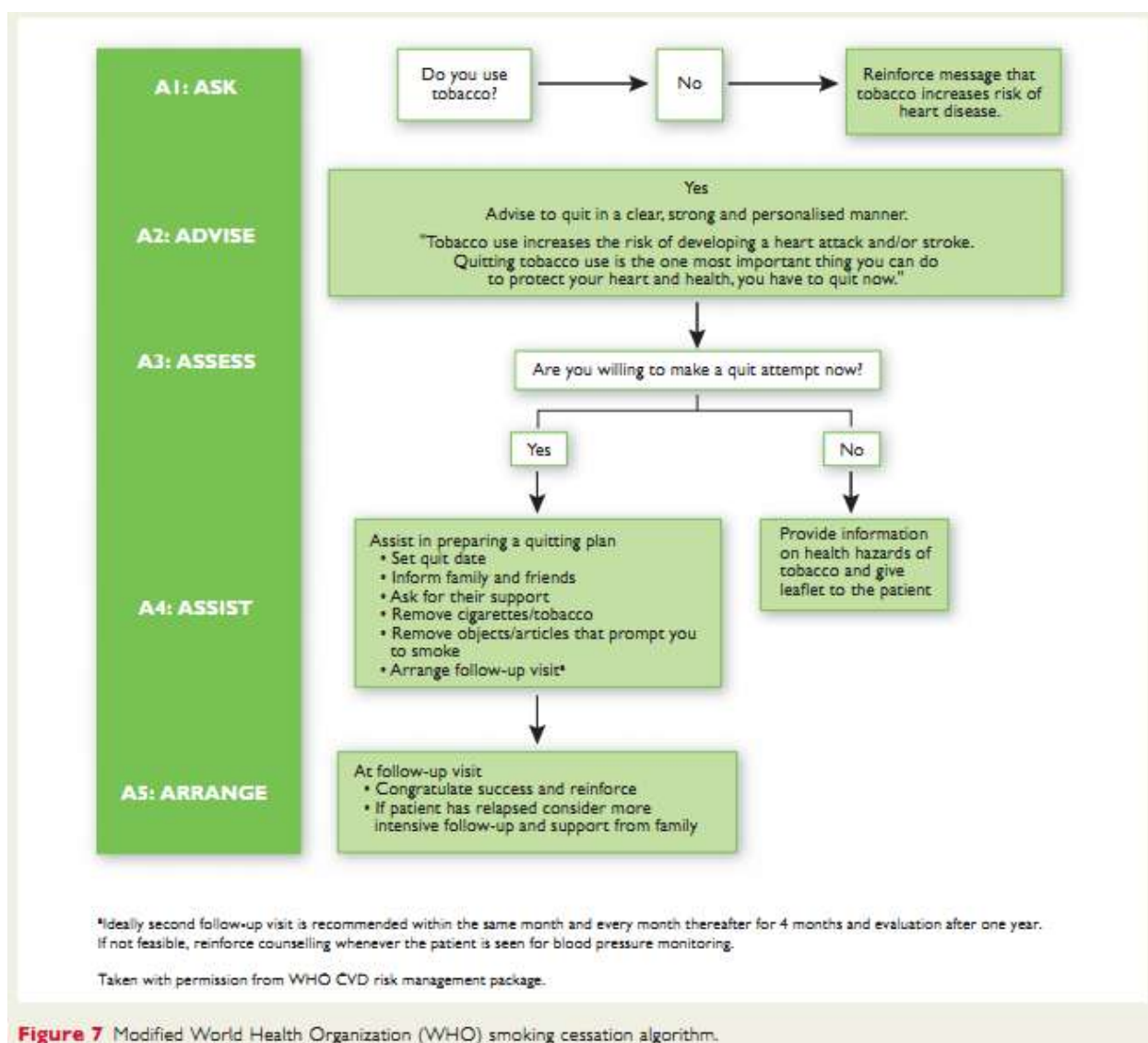


Figure 7 Modified World Health Organization (WHO) smoking cessation algorithm.

Рис. 7.

4.2.6 Фармакологические средства.

Большинство людей, которые хотят бросить курить делают это без посторонней помощи. Фармакологические препараты, варениклин и бупропион, помогают бросить курить. Следовательно, в дополнение к советам и поддержке, никотиновая заместительная терапия (НЗТ) должна быть предложена в помощь тем, кто хочет бросить курить. НЗТ, как правило, назначается в рамках абстинентного лечения, и курильщик берет на себя обязательство отказаться от курения с указанием определенной даты[253]. НЗТ в виде жевательной резинки, трансдермальных никотиновых пластырей, назальных спреев, ингаляторов, и подъязычных таблеток имеют широкое распространение среди лиц, которые хотят бросить курить[225]. Все доступные формы НЗТ являются эффективными. В систематическом обзоре было показано, что удержание от курения с помощью НЗТ по сравнению с контролем было 1,58 (95% ДИ 1.50-1.66)[213].

Использование никотинового пластыря имело успешный опыт применения, без побочных эффектов у пациентов ИБС[257]. Данные метаанализа 36 исследований по оценке долгосрочного прекращения курения с использованием бупропиона по сравнению с контрольной группой показал успех 1,69 (95% ДИ 1.53-1.85)[258]. Воздействие варениклина на никотиновые рецепторы увеличивал в 2-3 раза шанс успешного прекращения курения по сравнению с теми, кто старался отказаться от курения без посторонней помощи, в том числе у пациентов с ССЗ [259, 260]. Некоторые исследования показали среднюю эффективность варениклина и бупропиона как НЗТ[258,261]. В связи с серьезными побочными эффектами, а именно подавленностью настроения, беспокойством, появлением суицидальных мыслей, психиатрический анамнез и оценка риска самоубийства, эти препараты должны продаваться по специальному рецепту. Метаанализ на основе 14 RCTs, в том числе 8216 пациентов показали небольшое, но значительное повышение риска развития сердечно-сосудистых событий, связанных с использованием варениклина[262].

Европейское агентство по лекарственным средствам объявило, что те побочные эффекты, которые приводят к развитию событий со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с применением варениклина, не превышают преимущества препарата помогать людям отказаться от курения[263].

Цитизин - агонист никотиновых рецепторов, доступен в некоторых европейских странах, также увеличивает шанс на отказ от курения, но доказательств, настоящее время не достаточно[264].

Антидепрессанты нортриптилин и антигипертензивный препарат клонидин, так же можно назначать, как помощь тем, кто хочет бросить курить, [258,265], но из-за наличия побочных эффектов, являются препаратами выбора второй линии. Все фармакологические препараты, направленные на возможность отказаться от курения, следует назначать коротким курсом, так как при длительном назначении, безопасность и эффективность терапии – не известна, данные отсутствуют.

4.2.7 Другие мероприятия, направленные на отказ от курения.

Индивидуальные и групповые мероприятия являются эффективными [225, 266 - 268]. Поддержка со стороны партнера и семьи - это очень важно. Поддержка

других членов семьи, которые курят, чтобы бросить вместе с пациентом, имеет большую помощь. Врачи и преподаватели должны подавать пример - не курить. Не существуют убедительные доказательства как влияет иглоукалывание, точечный массаж, лазерная терапия, гипнотерапия, электростимуляция на отказ от курения [269].

Наиболее важная новая информация.

- Новые полученные данные о последствиях для здоровья пассивного курения привели к тому, что рекомендации по пассивному курению были ужесточены.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Более эффективным, безопасным и экономически эффективным средством является отказ от курения.

4.3 Питание.

Основные тезисы

- Характеристики здорового питания:

• Насыщенные жирные кислоты должны составлять <10% от общего потребления энергии, за счет замены на полиненасыщенные жирные кислоты.
Транс-ненасыщенных жирных кислот должно быть, как можно меньше, предпочтительно не в переработанных продуктах, а за счет продуктов природного происхождения и составлять < 1% от общего потребления энергии.
• Соль < 5 г в день.
• Клетчатка из цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей - 30-45 г в день.
• Фрукты - 200 г в день (2-3 порции).
• Овощи - 200 г в день (2-3 порции).
• Рыба, по крайней мере, два раза в неделю, один из которых будет жирная рыба.
• Потребление алкогольных напитков должно быть ограничено до двух стаканов в день (20 г / сут алкоголя) для мужчин и один стакан в день (10 г / сут алкоголя) для женщин.

- потребление еды должно быть ограниченным. Количество должно быть необходимым для поддержки нормального веса, то есть ИМТ <25 кг/м².

Рекомендации по питанию.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Рекомендуется здоровая диета, как краеугольный камень в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.	I	B	Сильный	270–276

4.3.1 Введение

Питание, как известно, влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. На основании данных наблюдательных исследований есть много подтверждений тому, что существует связь между питанием и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние диеты изучается на разных уровнях. Самым подробным образом необходимо изучать рацион питания и каждый элемент, входящие в состав продукта.

Средиземноморская диета - является наиболее изученной. В недавних публикациях EHN представлен широкий обзор диет и их назначение при ССЗ [277].

4.3.2 Питательные вещества.

Питательные вещества, которые приводят к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний это: жирные кислоты (которые, в основном, влияют на уровень холестерина, липопротеинов), минералы (в основном влияют на АД), витамины и клетчатка.

4.3.2.1 Жирные кислоты

На вопросы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний путем коррекции диеты, влиянии жира, содержания и состава жирных кислот в ежедневном рационе, было сосредоточено внимание с 1950 года. Для оценки профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития ССЗ, жирные кислоты является более важным компонентом, при составлении диеты. Наши знания о влиянии подклассов жирных кислот (насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные), а также о конкретных жирных кислотах в этих подклассах (например, n-3 и транс-жирные кислоты) на различные фракции липопротеидов в крови, значительно улучшились.

Насыщенные жирные кислоты

В 1965 году, Keys и др. соавторы[278] описали как заменить в диете насыщенные на ненасыщенные жирные кислоты, которые приводят к снижению уровня общего холестерина. Учитывая влияние уровня холестерина на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, данная информация является необходимой. Однако, после >40 лет исследования, влияние насыщенных жирных кислот на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, по-прежнему обсуждается. В последнее время данные метаанализа популяционных исследований не показали, что относительный риск развития ишемической болезни сердца или сердечно-сосудистых заболеваний связан с высоким потреблением насыщенных жирных кислот [279], хотя по этому поводу могут возникать вопросы[280]. Данные эпидемиологических, клинических и механистических исследований являются последовательными в выводах о том, что риск развития ИБС сократился на 2-3% по сравнению с 1% при замене насыщенных жирных кислот полиненасыщенными жирными кислотами[270]. Снижение насыщенных жирных кислот не более 10%, заменив их

полиненасыщенными жирными кислотами, остается важным в диете для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ненасыщенные жирные кислоты.

Мононенасыщенные жирные кислоты оказывают благоприятное воздействие на ЛПВП уровня, когда они заменяют насыщенные жирные кислоты и углеводы в диетическом питании[281]. Полиненасыщенные жирные кислоты снижают уровень холестерина в крови, и, в меньшей степени уровень ЛПВП, когда они заменяют насыщенные жирные кислоты. Полиненасыщенных жирные кислоты могут быть в значительной степени разделены на две подгруппы: n-6 жирные кислоты, в основном из растительной пищи, и n-3 жирные кислоты, в основном из рыбьего жира и жиров. Жирные кислоты эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, представители n-3 группы, имеют важное значение. Они не оказывают влияние на уровень холестерина, но как было показано, снижают смертность от ИБС и, в меньшей степени смертность от инсульта[271,282]. По данным различных исследований, низкие дозы эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты, связаны со снижением риска развития смертельных ССЗ. Это одна из гипотез – предотвращение фатальных сердечных аритмий[271].

Подкласс ненасыщенных жирных кислот с так называемой «транс-конфигурацией» содержатся в маргарине и хлебобулочных изделиях. Продукты питания, приготовленные на производстве, теряют часть трансгенных жирных кислот, но это еще не все. Небольшое количество трансгенных жиров в рационе остаются, исходя из того, что у жвачных животных, эти жиры находятся в молоке и мясе. Замена 1% трансгенных жирных кислот с насыщенных на мононенасыщенные или полиненасыщенные жирные кислоты, снижают общий холестерин / ЛПВП их соотношение 0.31, 0.54 и 0.67, соответственно[283]. Метаанализ проспективных популяционных исследований показал, что в среднем, повышение трансгенных жирных кислот на 2%, повышает риск развития ишемической болезни сердца на 23%[272]. Рекомендуется употребление до 1% потребления трансгенных жирных кислот, чем меньше, тем лучше.

Диетический холестерин.

Существуют принципы: снижая потребление насыщенных жиров, как правило, приводит к снижению общего холестерина. Некоторые рекомендации (включая эту) направлены на сохранение здорового питания, поэтому, не дают конкретных указания на потребление холестерина; другие рекомендуют 300 мг/сут.

4.3.2. Минералы.

Натрий.

Влияние потребления натрия на АД хорошо известно.

Метаанализ показал, что даже умеренное снижение натрия на прием 1 г / сут снижает АД на 3,1 мм рт.ст. при гипертонической болезни у пациентов, и 1,6 мм рт.ст. у пациентов с нормальным уровнем артериального давления[284]. Исследование DASH показало зависимость доза-реакция между уровнем снижения натрия и снижением АД[285]. В большинстве западных странах потребление соли

является высоким (~9-10 г / сут), в то время как рекомендуемое максимальное потребление составляет 5 г / сут [1]. Оптимальные уровни потребления могут быть ~ 3 г /сут. Обработанные продукты являются важным источником натрия. Недавнее исследование в США показало, что сокращение соли на 3 г / сут может привести к снижению на 5.9-9.6% заболеваемости ССЗ (низкая и высокая оценка, основана на различных предположениях), к снижению на 5.0-7.8% развития инсульта, снижению на 2.6-4.1% смертности от любых причин [286].

Калий

Калий является другим минералом, который влияет на АД. Основными источниками калия являются фрукты и овощи. Чем выше потребление калия, тем меньше АД. Риск развития инсульта значительно варьирует от потребления калия: относительный риск развития инсульта при потреблении калия (в среднем 110 ммоль / день), почти на 40% ниже, чем при среднем употреблении 61 ммоль/день[287].

4.3.2.3 Витаминны.

Витаминны А и Е.

Во многих проспективных обсервационных исследованиях наблюдается обратная связь между уровнем витамина А, Е и риском развития ССЗ. Этот защитный эффект объясняется их антиоксидантными свойствами. Тем не менее, исследования, направленные на уточнение возникновения причин этих связей, не удалось подтвердить результатами наблюдений [288].

Витаминны группы В (В6, фолиевая кислота и В12) и гомоцистеин

Витаминны В6, В12 и фолиевая кислота были изучены как потенциал для снижения уровня гомоцистеина, как фактора риска развития ССЗ[289]. Тем не менее, вопрос остается, является ли гомоцистеин маркером риска или причиной связанных факторов. Снижение гомоцистеина, не снижает риск фатального / нефатального инфаркта миокарда (ОР 1.03, 95% ДИ 0.94-1.13), инсульта (ОР 0.89, 95% ДИ 0.73-1.08), или смерти от всех причин (ОР 1.00, 95% ДИ 0.92-1.09)[290]. Полученные данные трех крупных исследований по вторичной профилактике были завершены и опубликованы[291 – 293]. Все исследования [эффективность при снижении уровня холестерина и гомоцистеина (SEARCH), витаминны для профилактики инсульта (VITATOPS), фолаты, витаминны В6 и В12 и / или омега-3 жирные кислоты (SU.FOL.OM3)] пришли к выводу, что совместный прием с фолиевой кислотой и витамином В6 и / или В12 не обеспечивает защиту от развития сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, В-витаминные добавки снижают уровень гомоцистеина, но при этом не снижает риск развития ССЗ.

Витамин D

Некоторые эпидемиологические исследования показали связь между дефицитом витамина D и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Убедительное доказательство показало, что добавляя витамин D улучшается прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, однако, доказательных данных не хватает, но исследования ведутся[294].

4.3.2.4 Клетчатка.

Потребление клетчатки снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя механизм не выяснен полностью, однако известно, что высокое потребление клетчатки уменьшает количество глюкозы после еды, при употреблении богатыми углеводами блюда, и снижает уровень общего холестерина и ЛПНП [295]. Важным источником клетчатки являются цельнозерновые продукты, бобовые, фрукты и овощи. Американский институт медицины рекомендует потребление 3,4 г / МДж взрослым, что эквивалентно потреблению ~ 30-45 г / сут [296]. Это потребление считается оптимальным профилактическим уровнем.

4.3.3 Продукты питания и пищевые группы.

Фрукты и овощи.

Экспериментальные исследования показали, что употребляя фрукты и овощи мы оказываем профилактическое действие на развития сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что лица, которые потребляют много овощей и фруктов отличаются, от тех, кто ест мало (например, по отношению к другим пищевым привычкам, курению, уровню выполнения физической нагрузки).

Dauchet и соавт. сообщают, что снижению риска ИБС на 4% (ОР 0,96, 95% ДИ 0.93-0.99) приводит каждая последующая съеденная дополнительная порция фруктов и овощей в день[273]. Результаты мета-анализа семи крупных проспективных популяционных исследований показали, что происходит снижение на 5% риска развития инсульта для каждой дополнительной порции фруктов и овощей [273]. Dauchet и соавт. сообщили, что RR 0.89 (95% ДИ 0.83-0.97) для тех, кто ест 3-5 порций фруктов и овощей ежедневно, по сравнению с теми, кто употребляет менее 3 порций, RR 0.74 (95% ДИ 0.69-0.79) для тех, кто ест >5 порций[274]. Одна порция эквивалентна ~80г.

Защитный эффект овощей и фруктов сильнее для профилактики инсульта по сравнению с профилактикой ИБС. Одной из причин этого может быть влияние фруктов и овощей на АД и основано на том, что они являются основным источником калия.

DASH исследование показало, что увеличение потребления фруктов и овощей способствовало наблюдаемому снижению АД[297]. Рекомендуется съедать, по крайней мере, 200 г фруктов (2-3 порции) и 200 г овощей (2-3 порции) в день.

Рыба

Защитный эффект рыбы на сердечно-сосудистые заболевания связано с n-3 жирными кислотами. Обобщенная оценка риска показывает, что есть рыбу, по крайней мере, раз в неделю приводит к 15% снижению риска развития ИБС (RR 0.85, 95% ДИ 0.76-0.96)[271]. Другой метаанализ показал, что есть рыбу 2-4 раза в неделю, приводит к снижению риска развития инсульта на 18% (RR 0,82, 95% ДИ 0.72-0.94) по сравнению с теми, кто рыбу ест меньше, чем 1 раз в месяц[282]. Отношение между потреблением рыбы и риском развития событий со

стороны сердечно-сосудистой системы не является линейным. Незначительное увеличение потребления рыбы на 1-2 порции в неделю, из которых один раз - жирная рыба, позволит сократить смертность ИБС на 36% и смертности от всех причин на 17%[298].

Алкогольные напитки.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о защитном эффекте при умеренном употреблении алкоголя на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний. Благоприятный эффект оказывает красное вино, в частности, что может быть связано с влиянием полифенолов (в частности, ресвератрола)[299].

На основании метаанализа [275] оптимальная доза потребления, оказывающая профилактический эффект, по отношению к смертности от всех причин есть ~ 20(спирта) г /день для мужчин и 10(спирта) г / день (что эквивалентно примерно одному напитку) для женщин.

Безалкогольные напитки

Подслащенные безалкогольные напитки являются самым важным источником пищи калорий в рационе США и Европы. У детей и подростков, напитки могут заменять 10-15% потребляемых калорий. Данные метаанализа показали, поглощая жидкость, компенсация калорий в последующем питании может быть менее полной, чем употребляя твердые продукты[1]. Регулярный прием напитков приводит к развитию избыточного веса и сахарного диабета 2 типа [300].

Кроме того, регулярное употребление подслащенных напитков (например, две порции в день по сравнению с одной порцией в месяц) было связано с увеличением на 35% риска развития ИБС у женщин, даже после того, как другие вредные факторы образа жизни были учтены [301].

4.3.4 Функциональные продукты питания

Пищевые продукты, содержащие фитостеролы (растительные стерины и станола) являются эффективным средством снижения уровня холестерина, ЛПНП, в среднем на 10% при потреблении их в количестве 2 г / сут.

Для снижения уровня холестерина этот эффект дополнительный при употреблении низкого содержания жира или при назначении статинов[302, 303].

4.3.5 Рацион питания

Дополнительные исследования были проведены и направлены на изучение рациона питания, а не на исследование одного компонента в питании.

Данные исследования, проведенного в семи странах показали, что отмечается большая разница в смертности от ССЗ сравнивая северную и южную Европу. Даже при одинаковых показателях уровня холестерина, после корректировки АД и условий курения, разница сердечно-сосудистого риска остается (рис. 8),[304]. Диета сохраняющаяся в популяции средиземноморья из семи обследованных

стран, вероятно, является важным фактором различия, и направлена на предупреждение развития ССЗ.

Концепция средиземноморской диеты заключается в том, что в ее состав входит высокое потребление фруктов, овощей, бобовых, продуктов из цельного зерна, рыбы и ненасыщенных жирных кислот (особенно оливковое масло), умеренное потребление алкоголя (в основном вино), а также низкое употребление (красного) мяса, молочных продуктов и насыщенных жирных кислот. Ряд исследований показали эффективность данной диеты, а недавно проведенный метаанализ по этому вопросу, был закончен[276]. Оценка средиземноморской диеты производилась с помощью системы подсчета очков. Точкой приложения было - потребление выше среднего уровня фруктов, овощей, бобовых, злаков, рыбы, умеренное потребление красного вино и ниже среднего красное и обработанное мясо, молочные продукты.

В зависимости от количества продуктов питания, о которых информация была получена, оценка могла варьироваться от 0 до 7-9.

Метаанализ показал, что большая приверженность к средиземноморской диете, приводит к 10% снижению развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (RR 0.90, 95% ДИ 0.87-0.93), а также 8% уменьшению смертности от всех причин (RR 0.92, 95% ДИ 0.90-0.94).

Заключение.

Доказано, что диета должна стать основой для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые изменения в рационе приводят к уменьшению факторов риска, таких как уровень АД и холестерина. Однако, следует иметь в виду, что пищевая приверженность может влиять на уровень АД и уровень липидов в крови, а также оказывать профилактику развития сердечно-сосудистых заболеваний. Требования для здорового питания приведены в ключевых сообщениях в начале этого раздела.

Задача на ближайшие годы

- Является создание правильных принципов питания (диета), которые будут привлекательными для людей;

- Найти выход, который заставит людей изменить пищевые привычки.

Так как еще не ясно, какие именно вещества вызывают защитный эффект, рекомендуются разнообразные диеты, основанные на вышеупомянутых принципах. В общем, во время еды при здоровом питании, добавки не нужны, но, когда они используются, то они не должны заменять потребление реальных продуктов.

Со стороны законодательства необходима помощь в разработке технологий изготовления продуктов (уменьшения трансгенных жирных кислот, соли).

Наиболее важная новая информация.

- Накопленные новые данные подтверждают мнение, что уровень гомоцистеина не является причинным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

- Появилось больше доказательств о влиянии общего рациона / режима питания, средиземноморской диеты на факторы риска развития ССЗ.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Самая большая проблема в профилактике ССЗ с помощью диеты является разработка более эффективной стратегии, которая будет направлена на то, чтобы заставить людей изменить свое питание (и количественно, и качественно) для нормализации своего веса.
- Исследование вещества в продуктах питания и его влияние на предупреждение возникновения ССЗ продолжается.

4.4 Физическая активность.

Основные тезисы.

- Регулярная физическая активность и / или аэробика снижает кардиоваскулярную смертность.

Рекомендации по физической активности.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Здоровые взрослые всех возрастов должны заниматься по 2,5-5 ч. неделю физической активностью или аэробными тренировками; упражнения должны быть, по крайней мере, умеренной интенсивности. Или 1-2,5 ч. неделю - интенсивные физические упражнения. Субъектам сидячего образа жизни строго рекомендуется начинать с легких упражнений.	I	A	Сильный	305–308
Физическая активность / аэробные упражнения должны выполняться по несколько раз продолжительностью ≥ 10 мин и равномерно распределяться в течение недели, т.е. 4-5 дней в неделю.	IIa	A	Сильный	305–308
Пациенты с ОИМ, АКШ, ЧКВ, стабильной стенокардией или стабильной хронической сердечной недостаточностью в анамнезе должны заниматься аэробными упражнениями умеренной интенсивности ≥ 3 раз в неделю по 30 минут за сеанс. Пациенты сидячего образа жизни должны обязательно начинать выполнять интенсивную программу с легких упражнений после стратификации риска.	I	A	Сильный	309, 310

4.4.1 Введение.

Регулярная физическая активность и аэробные упражнения снижают риск фатальных и нефатальных коронарных событий у здоровых лиц [305 – 307, 311], пациентов с коронарными факторами риска и [312] и кардиологических пациентов

[309, 310] в широком возрастном диапазоне. Сидячий образ жизни является одним из основных факторов риска для ССЗ. [313] Поэтому, физическая активность и аэробные упражнения очень важны, как нефармакологический компонент для первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики.[37, 204, 314] В ЕС менее 50% граждан регулярно проводят досуг, выполняя аэробные нагрузки и / или занимаются профессиональной физической активностью, [315, 316] и наблюдаемое повышение распространенности ожирения связана с сидячим образом жизни. [317,318] Кроме того, менее одной трети пациентам, нуждающимся в кардиологической реабилитации предлагают эти занятия. [33] Таким образом, в Европе существует большой разрыв между необходимой и фактической первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактикой, основанной на физической активности [319], особенно если учесть, что в некоторых странах Восточной Европы, которые недавно присоединились к ЕС смертность от сердечно-сосудистых заболеваний одна из самых высоких в мире. [320]

4.4.2 Биологическое обоснование.

Регулярные аэробные физические упражнения способствуют улучшению физической работоспособности, которая зависит от повышенной способности использовать кислород для получения энергии при нагрузке. Эти эффекты достигаются при регулярной аэробной физической активности с интенсивностью от 40% до 85% VO_2 [максимальный объем (V) кислорода (O_2) в мл] или резервом частоты сердечных сокращений, с более высокой частотой необходимой при выюком уровне физической нагрузки, и наоборот.[321] Аэробные упражнения также способствуют снижению потребности миокарда в кислороде при том же уровне физической нагрузки, о чем свидетельствует снижение в произведении ЧСС $\times$ САД, что уменьшает вероятность ишемии миокарда.[322] Кроме того, перфузия миокарда может быть улучшена путем аэробных упражнений, при увеличении внутреннего диаметра основных коронарных артерий, увеличения микроциркуляции и улучшения эндотелиальной функции.[323, 324] Дополнительные эффекты аэробных упражнений - это антитромботические эффекты, которые могут уменьшить риск окклюзии после разрушения извъязвленной бляшки, такие как увеличение объема плазмы, снижение вязкости крови, снижение агрегации тромбоцитов и повышение тромболитической активности, [325] и уменьшение риска аритмий путем благоприятных модуляций вегетативного баланса.[326]

Физическая активность также оказывает положительное влияние на многие известные факторы риска ССЗ, предотвращение или отсрочку развития гипертензии у нормотензивных пациентов и снижения АД у больных с артериальной гипертензией, повышения уровня холестерина ЛПВП, помогает контролировать массу тела, а также снижает риск развития инсулин-зависимого сахарного диабета.[37, 311] Более того, физические упражнения вызывают ишемическое пре-кондиционирование миокарда, процесс, при котором транзиторные ишемии миокарда во время физических упражнений повышают толерантность миокарда при последующих более длительных ишемических стрессах, тем самым уменьшая повреждение миокарда и риск потенциально

опасных желудочковых тахикардий. Такие кардиопротекторные механизмы включают анатомические изменения в коронарных артериях, индукцию миокардом белков теплового шока, увеличение миокардиальной активности циклооксигеназы-2, увеличение эндоплазматическим ретикулом стрессовых белков и оксида азота, повышение функции сарколеммы и / или митохондриального аденозинтрифосфата (АТФ) - чувствительных калиевых каналов и миокардиальных антиоксидантов на регулирование ключевых антиоксидантных ферментов и индукцию изменений в митохондриального фенотипа, которые защищают от апоптоза.[327]

4.4.3 Здоровые люди.

У здоровых людей увеличение физической активности и кардиореспираторный фитнес, в зависимости от нагрузки, значительно (~ на 20-30%) снижает риск общей и сердечно-сосудистой смертности.[305 – 308, 311, 328, 329] Риск смерти продолжает снижаться при повышении уровня физической активности и при кардиореспираторном фитнесе, как у мужчин так и у женщин не зависимо от возраста. Поскольку эти выводы основаны на результатах наблюдений, погрешности выборки могут быть связаны, с одной стороны с наличием субклинических, недиагностированных заболеваний, которые могут снижать уровень физической активности у некоторых испытуемых до начала исследования, а с другой стороны, тенденция вести здоровый образ жизни (например, отказаться от курения и употреблять здоровую пищу) у физически активных людей. Однако, при контроле исследования за этими дополнительными факторами также наблюдается обратная связь между физической активностью или кардиореспираторным фитнесом и общей и сердечно-сосудистой смертностью.

Наибольший эффект в снижении смертности связан со снижением сердечно-сосудистой и смертности от ИБС, а также регулярная аэробная физическая активность снижает коронарный риск подобно другими факторам здорового образа жизни, таким как отказ от курения. Риск ССЗ (включая ИБС и инсульт) или только ИБС значительно снижен у физически активных или тренированных людей с относительным снижением риска почти вдвое больше при кардиореспираторном фитнесе, чем при физической активности при увеличении всех процентилей > 25. [308, 328 329] Из возможных объяснений, что фитнес более эффективен в снижении риска, чем физическая активность является то, что нагрузку при фитнесе можно вычислить объективно, в то время как физическая активность оценивается по самоотчетам, которые могут привести к неправильной классификации и склонностью к поиску слабой физической активности.

Физическая активность и объем интенсивности.

Физическая активность умеренной интенсивности или аэробные упражнения в течении от 2,5 до 5 ч / неделю могут обеспечить снижение общей и сердечно-сосудистой смертности. [306 – 308, 311, 312] Чем больше общая продолжительность физической активности / аэробных упражнений выполняется в течение недели, тем наблюдается больше преимуществ. Аналогичные результаты могут быть получены путем выполнения 1-1,5 ч / неделю физической активности / аэробной нагрузки высокой интенсивности или, как эквивалент, сочетание

физической активности / аэробной нагрузки умеренной и высокой интенсивности. Кроме того, имеющиеся данные позволяют предположить, что общее количество еженедельной физической активности/аэробной нагрузки может быть получено путем суммации многочисленных ежедневных упражнений продолжительностью ≥ 10 мин, и физическая активность / аэробная нагрузка должны быть распределены на большинство дней в неделю.

Примерами физической активности / аэробных упражнений являются не только спортивные мероприятия, такие как походы, бег, катание на коньках, велосипедный спорт, гребля, плавание, ходьба на лыжах и занятия аэробикой, но и активный образ жизни, включающий в себя ходьбу, подъем по лестнице, выполнение работы по дому, садоводство, участие в активной рекреационной деятельности. К умеренной интенсивности физической активности следует отнести нагрузку, выполненную при резерве VO_2 40-59% или частоты сердечных сокращений (ЧСС), или в размере напряжения 5-6 по шкале Борга CR10, которое соответствует абсолютному энергорасходу $\sim 4.8-7.1$ метаболического эквивалента (МЭ) у молодых, 4.0-5.9 МЭ - у людей среднего возраста, 3.2-4.7 МЭ - у пожилых и 2.0-2.9 МЭ - у стариков.[140] Аналогично, физическая активность высокой интенсивности выполняется при резерве VO_2 60-85% или ЧСС, или в размере напряжения 7-8 шкалы Борга CR10, что соответствует абсолютному энергорасходу $\sim 7.2-10.1$ МЭ - у молодых, 6.0-8.4 МЭ - у людей среднего возраста, 4.8-6.7 МЭ - у пожилых, и 3.0-4.2 МЭ - у стариков.[140]

Оценка риска.

Методики, согласно которым должен оцениваться объем регулярной физической активности / аэробных упражнений у здоровых людей является спорным. В целом, риск основных сердечно-сосудистых событий, связанный с физической нагрузкой у якобы здоровых людей чрезвычайно низкий, начиная от 1: 500 000 до 1 : 2 600 000 пациенто-часов нагрузки. [330, 331] Совсем недавно было предложено людям среднего возраста, которые занимаются спортом в свободное время, [332] точность оценки риска адаптировать к индивидуальному кардиальному риску, проводить более агрессивный скрининг (т.е. нагрузочное тестирование) уровня привычной физической активности и предполагаемого уровня физической активности / аэробных упражнений, возможно щадящий для людей, ведущих сидячий образ жизни и / или при наличии кардиоваскулярных факторов риска и / или не желающих выполнять нагрузку высокой интенсивности. Лица, которые имеют физическую нагрузку лишь изредка, подвержены повышенному риску развития острых коронарных событий и внезапной смерти во время или после нагрузки.[330, 331] Лицам с сидячим образом жизни и пациентам с сердечно-сосудистыми факторами риска рекомендуется начинать физическую нагрузку с низкой интенсивности.

4.4.4 Пациенты с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Аэробная физическая нагрузка у пациентов с известными ССЗ, рассматривается, как начало аэробных упражнений и включена в программу реабилитации. Таким образом, имеющиеся данные оценивают фитнес почти

исключительно с кардиальной, а не с оценкой привычного уровня физической активности. Это связано с необходимостью оценки толерантности к физической нагрузке и риском от нагрузки у пациентов с подтвержденными кардиальными заболеваниями. В связи с этим, влияние физической активности только на сердечно-сосудистый риск не может быть легко различим. Тем не менее, мета-анализ включавший главным образом мужчин среднего возраста, у большинства из которых в анамнезе был острый инфаркт миокарда, АКШ, коронарная ангиопластика или стабильная стенокардия, показали ~ 30%-ное снижение общих сердечно-сосудистой смертности при выполнении аэробной нагрузки не менее 3-х месяцев. Этот показатель возрос до ~ 35%, в отношении смертности от ИБС. [333] Недостаточные данные были получены в отношении воздействия аэробной нагрузки на уровень реваскуляризации, причем, аэробные упражнения не показали никакого влияния на возникновение нефатального инфаркта миокарда. Более широкое использование методов реваскуляризации и медикаментозного лечения за последние годы постепенно привело к сравнительно низкому уровню риска в основной популяции кардиальных больных, у которых значительное улучшение выживаемости при любом дополнительном вмешательстве менее вероятно. В любом случае, последние данные подтверждают существование обратной зависимости дозо-эффекта между кардио-васкулярным фитнесом (оценивается по стресс-тесту на тредмиле и выражается в МЭ - метаболический эквивалент) и смертностью от всех причин в больших популяциях сердечно-сосудистых больных (ангиографически документированная ИБС, инфаркт миокарда, АКШ, коронарная ангиопластика, хроническая сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов, признаки или симптомы, характерные для ИБС во время нагрузочного тестирования), как у мужчин, так и у женщин. Результаты были схожими, независимо от использования бета-блокаторов.[334, 335] Наконец, при использовании аэробных упражнений у пациентов низкого риска, было показано, что они столь же эффективны в улучшении клинического статуса и перфузии миокарда и связаны с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий, по сравнению с инвазивной терапией, такой как ангиопластика.[336]

Влияние аэробной нагрузки на кардиальную смертность у больных с хронической СН были оценены в мета-анализах.[310] В целом, аэробная нагрузка от умеренной до интенсивной способствовала повышению выживаемости у пациентов с хронической СН вследствие систолической дисфункции левого желудочка, и повторные госпитализации были значительно отсрочены. Прогноз улучшения был выше у пациентов с ишемической этиологией, низкой фракцией выброса левого желудочка и высоким классом по NYHA. Соблюдение предписанной интенсивности аэробной нагрузки стала важнейшим вопросом в улучшении прогноза, о чем свидетельствуют результаты последнего исследования по влиянию нагрузки на сердечную недостаточность (HF-ACTION).[337]

Физическая активность и объем интенсивности.

У пациентов с ССЗ, имеющиеся данные не позволяют определить объем еженедельной аэробной нагрузки, как у здоровых людей [309, 310], и рекомендации должны быть адаптированы для каждого клинического случая

индивидуально. Пациентам с низким клиническим риском (связанным с острым инфарктом миокарда в анамнезе, АКШ, коронарной ангиографией, или со стабильной стенокардией и хронической СН) может быть назначена аэробная нагрузка от умеренной до интенсивной по 30 минут 3-5 раз в неделю под наблюдением и с учетом их клинического состояния. Пациенты с умеренным и высоким клиническим риском должны следовать более индивидуализированному назначению, в зависимости от известной метаболической нагрузки, чтобы не спровоцировать ухудшения. Тем не менее, даже у более тяжелых пациентов, небольшая контролируемая физическая активность полезна в обеспечении независимого образа жизни и профилактики депрессии, связанной с болезнью. Информация подтверждена в исследованиях аэробных нагрузок в определенных субпопуляциях кардиальных пациентов.[205]

Оценка риска.

У больных с ССЗ, уровень нагрузки определяется связанным с ней риском. Доступные алгоритмы стратификации риска помогают выявлять пациентов повышенного риска сердечно-сосудистых событий, которые нуждаются в более тщательном кардиоконтроле [338, 339] и безопасности медицинских нагрузочных программ. Возникновение основных сердечно-сосудистых событий во время контролируемых аэробных упражнений кардиологической программы реабилитации встречается редко: от 1 : 50000 до 1 : 120000 пациенто-часов физической нагрузки, с летальностью в диапазоне от 1 : 340000 до 1 : 750000 пациенто-часов физической нагрузки. [340, 341] То же самое справедливо и для пациентов с хронической СН и сниженной функцией ЛЖ, NYHA класс II-IV на оптимальной терапии.[342]

Наиболее важная новая информация.

- Новой информации в этой области за последние годы не было.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

Остается установить, было ли:

- Улучшение прогноза достигнуто с меньшей (продолжительностью / интенсивностью) физической нагрузкой в группах пациентов, которые не в состоянии выполнить рекомендации (пожилые люди, при декомпенсации хронической СН).
- Зависимость дозо-реакции между кардиореспираторным фитнесом и снижением сердечно-сосудистого риска наблюдается, как при первичной, так и при вторичной профилактике.
- Регулярная физическая активность способствует хорошему долгосрочному прогнозу у пациентов с хронической СН.
- Интервальные тренировки высокой интенсивности превосходят непрерывную нагрузку умеренной интенсивности в повышении функциональных возможностей и способствуют благоприятному ремоделированию ЛЖ при хронической СН.

4.5 Управление психосоциальными факторами.

Основные тезисы

- Психологическое воздействие может противодействовать психосоциальному стрессу и стимулировать здоровый образ жизни.

Рекомендации по управлению психосоциальными факторами

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Должны быть назначены мультимодальные воздействия на поведение, образование в области здоровья, физические упражнения, и психологическая терапия для воздействия на психосоциальные факторы риска и борьбы с заболеваниями.	I	A	Сильный	195, 197–200
В случае клинически значимых симптомов депрессии, тревоги и враждебности должны быть рассмотрены психотерапия, медикаментозное лечение и соответствующий уход. Такой подход может улучшить настроение и повысить качество жизни, хотя, данные положительного эффекта на конечные кардиальные точки сомнительны.	IIa	A	Сильный	85, 86, 199, 200, 343–347

4.5.1 Введение

Психологические меры направлены на противодействие психосоциальному стрессу и способствовать здоровому образу жизни. Мероприятия включают индивидуальные или групповые консультации по психосоциальным факторам риска и помогают справиться с болезнью, когнитивно-поведенческая терапия, программы по управлению стрессом, медитация, аутогенная тренировка, дыхание, йога и / или мышечная релаксация.[199, 200]

Психологическое воздействие может оказать дополнительные благоприятные эффекты на физиологические факторы риска и заболевания, даже если добавить к стандартной реабилитации. [199] Два последних мета-анализа и два последних рандомизированных клинических исследования (РКИ) [86, 199, 343, 348], также показали дополнительные воздействия на предотвращение клинических проявлений ИБС, особенно у пациентов которые достигли своих поведенческих целей. [349] Существует доказательство того, что психологические программы должны быть подобраны с учетом индивидуальных рисков и включают в себя гендерные аспекты.[199, 350]

4.5.2 Программы по снижению депрессии, тревожности и стресса.

Было проведено несколько РКИ и один мета-анализ у больных ССЗ с депрессией. Пациентов с ИБС и клинически значимой депрессией можно безопасно и

эффективно лечить при помощи психотерапии [84, 85, 351- 353] или ингибиторами обратного захвата серотонина, [354 – 356], хотя доказательства благоприятного влияния на кардиальные конечные точки являются неубедительными. В то время как большинство исследований не смогли показать значительный положительный эффект, [84, 351 – 356] последние РКИ показали меньше депрессивных симптомов, а также меньше серьезных неблагоприятных кардиальных событий. [85] Вторичный анализ РКИ выявил другие позитивные кардио-васкулярные эффекты только у белых мужчин [344] и у пациентов, которые откликнулись на терапию антидепрессантами. [346] Результаты нерандомизированных исследований показывают, что ингибиторы обратного захвата серотонина также могут иметь потенциал для улучшения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с депрессией и с [345] или без [347] ранее документированных ССЗ.

В отличие от депрессии, до сих пор очень мало исследований в отношении тревожности у больных с ССЗ. Одно РКИ с участием медсестер на дому у пациентов после АКШ показало положительный влияние на тревожность, но исследование было слишком малочисленным, а период наблюдения слишком коротким, чтобы продемонстрировать положительный эффект на кардиальные события.[357]

В ожидании окончательных результатов, чтобы показать, что лечение депрессии или тревожности изменяет прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время пациентам с клинически значимой депрессией или беспокойством назначают сеансы психотерапии и антидепрессанты / анксиолитические препараты. Те, кто не принимает терапию должны быть под тщательным наблюдением и если симптомы сохраняются более 4-6 недель, лечение назначается снова.

В дополнение к лечению симптомов настроения, несколько других подходов к психосоциальной терапии, также являются полезными. Программы по контролю стресса не однократно показывали, что улучшается не только субъективное благополучие, но и уровень факторов риска ССЗ. [199, 200, 358] У пациентов с ИБС и симптомами враждебности, групповые сеансы по контролю враждебности могут привести не только к уменьшению враждебности в поведении, но и снижению уровня депрессии, частоты сердечных сокращений и кардио-васкулярной реактивности на психическое напряжение, а также улучшить социальную поддержку населения и удовлетворение от жизни. [359, 360] Специальные женские группы поведенческой терапии могут быть полезны для снижения стресса. [348, 350, 361] Недавно групповая программа для женщин по снижению стресса продемонстрировала увеличение продолжительности жизни, независимо от других прогностических факторов. [348, 358]

Работа организаций, направленных на повышение самостоятельности и контроля за работой может привести к повышению социальной поддержки и снижению физиологической реакции на стресс. Таким образом, снижение рабочего напряжения на менеджеров и руководителей может оказывать благотворное влияние на здоровье отдельных лиц и поможет ощущать социальную поддержку их подчиненным. [362]

Наиболее важная новая информация:

- Появляются все новые и новые доказательства, что психологическая поддержка помогает противодействовать стрессу, пропаганде здорового образа жизни и способствует профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Доказательства того, что лечение клинически значимой депрессии и тревоги улучшает кардиальные конечные точки - неубедительны.

4.6 Масса тела.

Основные тезисы

- Избыточный вес и ожирение связаны с риском смерти при ССЗ.[363 – 365]
- Существует положительная линейная зависимость ИМТ и смертностью от всех причин.[363]
- Смертность от всех причин самая низкая при ИМТ 20-25 кг/м². [363 – 365]
- Дальнейшее снижение веса не увеличит профилактику ССЗ. [366 – 369]

Рекомендации относительно массы тела.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Рекомендуется снижение веса у тучных людей и пациентов с ожирением, в связи с положительным влиянием на артериальное давление и дислипидемию, что может уменьшить развитие ССЗ.	I	A	Сильный	363-365

4.6.1 Введение.

Во многих странах, уменьшение основных факторов риска, таких как повышенный холестерин крови и АД, курение привело к снижению сердечно-сосудистой смертности. Исключением является повышенная масса тела и сахарный диабет, которые, как правило растут, поскольку другие факторы риска, снизились. Во всем мире ожирение становится эпидемией у детей и взрослых. [370] Ситуация изменилась до такой степени, что в США, если ожирение непрерывно будет расти, то к 2020 году это компенсирует положительный эффект от снижения курения. [371] Недавнее исследование в Европе на почти 360 000 участниках из девяти стран показало, что общее и абдоминальное ожирение связано с повышенным риском смертности. [372]

4.6.2 Повышенная масса тела, как фактор риска.

Не для кого не секрет, что висцеральный жир - метаболически активный эндокринный орган, способный синтезировать различные пептиды и не пептидные соединения, которые могут играть роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. [373] Этот процесс влияет на факторы риска ССЗ - избыточный вес приводит к не

кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Влияние повышенной массы тела на развитие патологии приведено в таблице 10. Интересно, что зависимость между уровнем липидов и риском ССЗ, а также между избыточной массой тела и риском ССЗ различны. Повышенный уровень холестерина в крови и снижение ЛПВП независимо связан с повышенным риском после коррекции других основных факторов риска, в то время как зависимость между весом и риском ССЗ как правило, теряют значение. Это не должно быть истолковано так, что избыточная масса тела не имеет значения; наоборот, это очень важно, поскольку она оказывает свое неблагоприятное воздействие на многие другие факторы риска.

Таблица 10 Потенциально неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты при увеличении массы тела.

• Увеличение резистентности к инсулину (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа).
• Увеличение АД.
• Увеличение системного воспаления и тромбозов.
• Альбуминурия.
• Дислипидемия (повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП, не-ЛПВП холестерина, триглицеридов, апо-липопротеина В, ЛПОНП, снижение холестерина ЛПВП, апо-липопротеина А1).
• Кардиоваскулярные и цереброваскулярные нарушения (дисфункция эндотелия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, инсульт, нарушение геометрии ЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункции).

4.6.3 Какая степень ожирения является лучшим предиктором сердечно-сосудистого риска?

Индекс массы тела [вес (кг) / Длина (м) ²], широко используется для определения степени ожирения. У взрослых, избыточный вес определяется при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², а ожирение по ИМТ ≥ 30 кг/м². Увеличение ИМТ тесно связано с риском ССЗ. Тем не менее, региональное распределение жировой ткани играет более важную роль в определении риска ССЗ, чем общая масса тела. Это привело к увеличению интереса к антропометрическим показателям риска и определенному распределению между жиром и мышечной массой (табл. 11). Большинство данных соотносимы с индексом массы тела и окружностью талии: окружность бедер и талии. Оптимальный уровень для измерения окружности талии по середине между нижним ребром и передним верхним гребнем подвздошной кости в положении стоя. Измерение окружности талии наиболее широко распространено в Европе. По ВОЗ [374] рекомендованы два показателя:

1. окружности талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин являются пороговыми, при которых не желательно дальнейшее повышение веса.
2. окружности талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин являются пороговыми, при которых следует рекомендовать снижение веса.

Таблица 11 Выявление общего ожирения и абдоминального ожирения

Определение общего ожирения.
Индекс массы тела.
Определение абдоминального ожирения.
Окружность талии.
Соотношение окружности талии к окружности бедер.
Соотношение окружности талии к росту.
Прямые измерения жировой массы
Анализ биоэлектрического импеданса
Толщина кожной складки
Измерение общего ожирения и абдоминального
Донситометрия
Ультразвук
КТ
МРТ

Эти пороговые значения были рассчитаны для кавказцев, но различные пороговые баллы антропометрических показателей необходимы и у остальных рас и национальностей.

Некоторые небольшие проспективные исследования нашли доказательства более тесной связи брюшного ожирения с ИБС у женщин [375, 376], по сравнению с ИМТ и ИБС, в отличие от мужчин. Большое контролируемое исследование показало, что соотношение окружности талии к окружности бедер в большей степени связано с инфарктом миокарда, чем индекс массы тела и у мужчин, и у женщин. [377]

Вполне возможно, что окружность талии у женщин, в отличие от мужчин, теснее связана с сахарным диабетом, чем индекс массы тела. Недавно проведенный мета-анализ 32 исследований не выявил существенной разницы между индексом массы тела, окружностью талии и соотношением окружности талии к окружности бедер (ОТ:ОБ) и их связь с развитием диабета. [378] Также не было существенных различий в показателях у мужчин и женщин. Тем не менее, авторы могли исследовать только неоднородности в результатах, связанных с полом, главным образом, из-за небольшого числа исследований в каждой группе. Последние результаты проспективных объединенных исследований, [363] с участием > 900 000 участников, показали положительную линейную зависимость ИМТ с показателями от 22,5 до 25,0 со смертностью от всех причин.

В пересмотре анализа 19 объединенных проспективных исследований (на 1.46 миллионах белокожих взрослых), [364] смертность от всех причин была самой низкой при ИМТ 20.0-24.9. У азиатского населения (на 1,1 млн. работоспособных в 19 когортах), [365] самый низкий риск смерти был отмечен при ИМТ в диапазоне 22.6-27.5. Риск повышался с V-образной зависимостью при ИМТ выше или ниже этого диапазона. В связи с тем, что диапазон оптимального веса, связанный с

низким риском смерти одинаков, как в данном исследовании, так и в предыдущих европейских исследованиях, эксперты выступают против использования особых показателей ИМТ и конечных точек для определения избыточного веса и ожирения у различных рас или этнических принадлежностей. [363]

В многоцентровом когортном Европейском Проспективном Исследовании Рака и Питания (EPIC), ИМТ, окружность талии, и соотношение ОТ:ОБ были независимо связаны с общей смертностью. Авторы рекомендовали использовать окружность талии или соотношение ОТ:ОБ, в дополнение к ИМТ для оценки риска смерти, однако, прямые сравнения показателей сделаны не были. [372] Данные согласуются с результатами четырех когортных исследований на взрослых the British Women's Heart and Health Study, the Caerphilly Prospective Study, the Boyd Orr Study, and the Maidstone–Dewsbury Study. [379] Данные этих исследований более четко объясняют связь центрального ожирения и смертности от всех причин через противоположную причину, которая может повлиять на ИМТ (из-за общей потери мышечной массы и жировой ткани) больше, чем ожирение. [380]

На основании свидетельства о недостаточно точных и недостаточно надежных измерениях окружности талии и окружности бедер [381 – 383], не представляется возможным рекомендовать эти показатели висцерального ожирения, в качестве альтернативы ИМТ в повседневной практике. А также, ИМТ не был более точным предиктором результатов чем другие измерения, в то время как показатели абдоминального ожирения больше связаны со смертностью от всех причин и сахарным диабетом 2 типа. Дополнительный связанный с этим вопрос, повысит ли ценность выявление регионального ожирения для ИМТ в выявлении групп риска ССЗ в будущем. С другой стороны, необходимые более прямые измерения жировой массы, например, путем анализа биоэлектрического сопротивления или на основании толщины кожной складки. Но они могут быть проблематичными в рутинной клинической практике из-за трудностей в точности и надежности измерений. [383 – 386]

Некоторые методы, такие как компьютерная томография, ультразвуковое исследование (особенно эхокардиография), денситометрия и МРТ, были предложены для оценки анатомического распределения жира. Все они могут быть использованы для наблюдения за изменениями внутрибрюшного жира. Однако, это дорого и отнимает много времени, поэтому их следует рассматривать как методы в исследовании, а не повседневной оценке рисков в рутинной практике

В настоящее время, нет убедительных доказательств, что измерение талии или прямое измерение жировой массы должны заменить ИМТ в повседневном государственном санитарном надзоре и клинической практике.

4.6.4 Парадокс ожирения при ИБС.

Получены противоречивые результаты, в отношении связи ожирения с повышенным риском ССЗ в популяции и со смертностью у пациентов с установленной ИБС. Периодически появляются данные о «парадоксе ожирения» у пациентов с ИБС или ЧКВ, когда ожирение защищает от неблагоприятного прогноза. [366 – 369]

4.6.5 Лечение.

Хотя, диета, физические упражнения и изменение образа жизни являются основой для лечения избыточного веса и ожирения (табл. 12), они часто негодятся для длительного лечения. Медикаментозная терапия с орлистатом [388] и / или хирургическое лечение ожирения [389] для пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² или ИМТ ≥ 35 кг/м², при наличии высокого риска сопутствующей патологии, являются единственным вариантом. Этим пациентам следует начинать с традиционных методов: диеты и физических упражнений. У них не должно быть неконтролируемых психических расстройств и они должны быть достаточно здоровым, чтобы позитивный эффект от операции не перевешивал риск. Основные проблемы в области бариатрической хирургии - отсутствие консенсуса в отношении различных процедур и уточнение методов, которые будут развиваться на снижение связанных с этим риском.

Таблица 12 Классификация массы тела в зависимости от индекса массы тела у взрослых

Взрослые (> 18 лет)	Индекс массы тела (кг/м ²)
Пониженная	<18.5
Нормальная	18.5–24.9
Избыточная	25–29.9
Ожирение	≥ 30
Класс 1	30–34.9
Класс 2	35–39.9
Класс 3	≥ 40
Класс 4	≥ 50
Класс 5	≥ 60

Наиболее важная новая информация.

- Не исключено, что избыточный вес и ожирение связаны с риском смерти и ССЗ.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Даст ли в будущем преимущества определение регионального ожирения, в сравнении с ИМТ, в выявлении групп риска ССЗ.
- Определение относительной роли диеты, физических упражнений и модификация способа жизни при избыточном весе и ожирении.

4.7 Артериальное давление.

Основные тезисы

- Повышенное АД является основным фактором риска развития ИБС, СН, нарушение мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Рекомендации по артериальному давлению

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
У всех больных с АГ и у лиц с высоким нормальным АД рекомендуется контроль веса, повышение физической активности, умеренное потребление алкоголя, ограничение натрия, и увеличение потребления фруктов, овощей и молочных продуктов низким содержанием жира.	I	B	Сильный	274, 285, 390–393
Все основные классы антигипертензивных препаратов (например, диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы) существенно не отличаются по своим антигипертензивным эффектам и, следовательно, должны быть рекомендованы на начале и поддержании антигипертензивной терапии.	I	A	Сильный	394
Бета-блокаторы и тиазидные диуретики не рекомендуется у больных с АГ с множественными метаболическими факторами риска, т.к. это приводит к увеличению риска развития диабета.	III	A	Сильный	395, 396
У пациентов с сахарным диабетом рекомендуются ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ренин-ангиотензина.	I	A	Сильный	397–399
Рекомендуется проводить стратификацию риска используя таблицу SCORE в качестве минимального требования у каждого пациента с АГ.	I	B	Сильный	45, 400
Наличие субклинического поражения органов является предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимо от SCORE. Следует поощрять поиск субклинического поражения органов, в том числе у лиц с низким или умеренным риском (SCORE 1-4%).	IIa	B	Слабый	45, 400
Медикаментозное лечение у пациентов с АГ 3-й степени, а также у пациентов 1 или 2 степени, которые имеют высокий или очень высокий общий риск ССЗ рекомендуется начинать сразу.	I	C	Сильный	401
У пациентов с артериальной гипертензией 1 или 2 степени с умеренным сердечно-сосудистым риском медикаментозное лечение может быть отложено на несколько недель, а при 1 степени без других факторов риска - на несколько месяцев, с попыткой изменить образ жизни.	IIb	C	Слабый	401
Систолическое АД должно быть снижено до <140 мм рт.ст. (и диастолическое АД <90 мм рт.ст.) у всех пациентов.	IIa	A	Сильный	402–404
У всех пациентов с АГ, с установленным ССЗ или сахарным диабетом 2-го типа или по оценкам 10-летнего риска сердечно-сосудистой смерти $\geq 5\%$ (на основе показателей таблицы) должны быть рассмотрены статины.	IIa	B	Сильный	405
Антиагреганты, в частности, низкие дозы аспирина, рекомендуются пациентам с АГ, с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе.	I	A	Сильный	398
Антитромбоцитарная терапия может рассматриваться у больных с АГ без ССЗ в анамнезе, но при пониженной функции почек или с высоким сердечно-сосудистым риском.	IIb	A	Слабый	406–408

4.7.1 Введение.

В ряде эпидемиологических исследований, повышение АД было определено как фактор риска развития ИБС, СН, нарушение мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности, а в последнее время, фибрилляции предсердий (ФП). [409, 410] Согласно наблюдений, уровень АД обратно коррелирует с когнитивной функцией, а гипертензия связана с увеличением числа деменции. [411] Данные наблюдения с участием >1 миллиона человек, показали, что смертность от ИБС и инсульта увеличивается постепенно и линейно при систолическом АД >115 мм рт.ст. и диастолическом >75 мм рт.ст. [412]

В некоторых исследованиях было показано, что пульсовое давление (САД минус ДАД) - лучший предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем САД и ДАД в отдельности [413], и его рекомендовано определять у пациентов с повышенным риском при систолической гипертензии. [414] Тем не менее, в крупных мета-анализах 61 исследования (70% из которых были проведены в Европе) [412], пульсовое давление выступало меньшим предиктором, чем САД и ДАД. Этот мета-анализ также подтвердил повышение значения пульсового давления в возрасте старше 55 лет.

Люди с повышенным АД чаще других имеют факторы риска ССЗ (сахарный диабет, инсулинорезистентность, дислипидемия) и повреждение органов-мишеней. Поскольку факторы риска могут взаимодействовать, общий риск у гипертонических больных увеличивается, даже при легком или умеренном повышении АД.

4.7.2 Определение и классификация артериальной гипертензии.

Определение и классификация артериальной гипертензии приведены в Таблице 13.

Таблица 13 Классификация артериального давления.

Категория	Систолическое АД (мм рт.ст.)		Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
Гипертензия 1 ст.	140–159	и/или	90–99
Гипертензия 2 ст.	160–179	и/или	100–109
Гипертензия 3 ст.	≥180	and/or	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	and	<90

Изолированная систолическая гипертензия должна быть оценена (1, 2 и 3) в зависимости от значения САД, при условии, что ДАД < 90 мм рт. Степени 1, 2 и 3 соответствуют классификации легкой, средней и тяжелой артериальной гипертензии, соответственно. Этими условиями пренебрегли, чтобы избежать путаницы с количественной оценкой общего кардио-васкулярного риска.

4.7.3 Диагностическая оценка.

В настоящее время рекомендации Европейского общества артериальной гипертензии [401] предлагают у пациентов с гипертензией в обязательном порядке регулярно контролировать следующие показатели: глюкозу плазмы, общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП, триглицериды, калий, мочевую кислоту, креатинин, клиренс креатинина (с использованием формулы Кокрофта-Голта) или СКФ, гемоглобин, гематокрит; анализ мочи (микроальбуминурии при помощи тест-полосок и осадка, количественной протеинурии, при положительном результате на тест-полоске), а также ЭКГ. Эхокардиография, УЗИ сонных артерий, лодыжечно-плечевой индекс и измерения скорости распространения пульсовой волны приведены в качестве рекомендуемых тестов. Если глюкоза плазмы > 5.6 ммоль / л (100 мг / дл) или гликированный гемоглобин (HbA1c) составляет 5.7-6.4% [согласно Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)], рекомендуется определить толерантность к глюкозе (см. раздел 4.8). Измерение АД в домашних условиях или 24-х суточное мониторирование АД включены в число рекомендованных исследований.

4.7.4 Измерение артериального давления.

Артериальное давление следует измерять у каждого пациента по несколько раз, на разных визитах. Если АД лишь слегка повышено, повторные измерения должны быть сделаны в течение нескольких месяцев, для определения "рабочего" АД и принятия решения о назначении медикаментозного лечения. Если АД значительно повышено или сопровождается повреждением органов-мишеней или сочетается с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, необходимы повторные измерения АД в короткий срок для принятия решения о лечении. Повторные измерения АД в ряде случаев необходимо для выявления лиц, у которых повышенное АД исчезает после первых посещений. У этих людей может возникнуть необходимость в измерении АД чаще, чем у населения в целом, но в медикаментозном лечении у них может отсутствовать необходимость из-за низкого сердечно-сосудистого риска.

У пациентов, перенесших инфаркт миокарда и принимавших антигипертензивную терапию до инфаркта, АД может оставаться намного ниже, или даже вернуться к нормальным показателям без лечения. В таких случаях, АД должно часто измеряться для определения восстановления высоких цифр АД и немедленного назначения антигипертензивной терапии.

4.7.5 Офисное или клиническое измерение артериального давления.

Все большее значение в некоторых европейских странах для измерения АД получают безртутные манометры, с тех пор, как медицинское применение ртутных

манометров было запрещено. Эти устройства должны быть надлежащим образом проверены и утверждены в соответствии со стандартными протоколами на медтехнику. [415] Измерения АД на пальцах или на запястье следует избегать из-за возможной неточности. Аускультативный метод на ртутном сфигмоманометре остается методом выбора для измерений в офисе или клинике.

4.7.6 Амбулаторный и домашний мониторинг артериального давления.

Амбулаторное и домашнее измерение АД тесно связано с прогнозом. [416] Измерения могут быть полезны не только у нелеченных, но и у пациентов, принимающих терапию, с целью мониторинга эффективности лечения и коррекции дозировки медикаментов. Они также помогают в двух клинических ситуациях для постановки диагноза, а именно: гипертензия «белого халата» или изолированная клиническая гипертензия - характеризующаяся более высоким офисным АД, в сравнении с нормальными значениями АД амбулаторно, и "замаскированная" гипертензия - нормальное офисное АД и высокое амбулаторное АД. [417] Пороговые значения АД для определения артериальной гипертензии, при 24-часовом амбулаторном и домашнем мониторинговании АД, отличаются от офисных или клинических (табл. 14).

Таблица 14 Пороговое АД для определения гипертензии.

	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)
Офис или клиника	140	90
24 часа	125–130	80
Днем	130–135	85
Ночью	120	70
Дома	130–135	85

Диагноз артериальной гипертензии и оценка лечения по-прежнему в значительной степени основаны на офисном или клиническом АД.

4.7.7 Стратификация риска при гипертензии.

Решение о начале медикаментозного лечения зависит не только от уровня АД, но и от общего сердечно-сосудистого риска, который учитывает анамнез, физикальное обследование и лабораторные показатели для определения:

- наличия клинически диагностированных сердечно-сосудистых или ренальных заболеваний
- наличия субклинических ССЗ
- наличия других сердечно-сосудистых факторов риска.

Таблица 15 Факторы, влияющие на прогноз АГ

Фактор риска	Повреждение органа-мишени	Сахарный диабет	Установленное ССЗ или заболевание почек
САД и ДАД	На ЭКГ ГЛЖ (Соколов-Лион > 38 мм или Cornell > 2440 мм / мс); или Novacode ИМЛЖ >130 g/m ² (М), >115 g/m ² (Ж).	Глюкоза в плазме натощак ≥ 7.0 ммоль/л (126 мг / дл) или глюкоза после нагрузки >11.0 ммоль/л (198 мг /дл)	Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА.
Пульсовое давление (у пожилых людей)	Эхо-Кг ГЛЖ [ИМЛЖ ≥125 г/м ² (М), ≥110 г/м ² (Ж)]		Сердечно-сосудистые заболевания: ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация, СН.
Возраст (М> 55 лет, Ж> 65 лет)	Утолщение стенки сонной артерии (соотношение интимы/меди > 0,9 мм) или наличие бляшки.		Заболевания почек: диабетическая нефропатия, почечная недостаточность [креатинин > 133 мкмоль / л (1,5 мг / дл) (М), > 124 мкмоль / л (1,4 мг / дл) (Ж)], протеинурия (>300 мг/24 ч).
Курение	Сонно-бедренная скорость распространения пульсовой волны >12 м/с		Заболевания периферических артерий
Дислипидемия: ОХ > 5,0 ммоль / л (190 мг / дл) или ХС ЛПНП > 3,0 ммоль / л (115 мг / дл) или ХС ЛПВП <1,0 ммоль / л (40 мг / дл) (М), <1,2 ммоль / л (46 мг / дл) (Ж), или ТГ > 1,7 ммоль / л (150 мг / дл)	Лодыжечно-плечевой индекс <0.9		Выраженная ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек диска зрительного нерва.
Глюкоза в плазме натощак 5.5-6.9 ммоль / л (100-125 мг / дл)	Незначительное увеличение креатинина в плазме: 115-133 мкмоль / л (1,3-1,5 мг / дл) (М), 107-124 мкмоль / л (1,2-1,4 мг / дл) (Ж)		
Нарушение толерантности к глюкозе	Низкий СКФ (<60 мл/мин/1.73 м ²) или клиренс креатинина (<60 мл / мин)		
Абдоминальное ожирение: окружность талии > 102 см (М), > 88 см (Ж)	Микроальбуминурия 30-300 мг/24 ч или соотношение альбумин / креатинин: ≥ 22 мг / г (≥ 2,5 мг / ммоль) (М), ≥ 31 мг / г (≥ 3,5 мг / ммоль) (Ж)		
Семейный анамнез раннего развития ССЗ: возраст < 55 лет (М), < 65 лет (Ж).			

Подтверждение наличия сердечно-сосудистых и ренальных заболеваний (табл. 15) значительно увеличивает риск последующих сердечно-сосудистых событий, независимо от уровня АД. Это также относится и к связи артериальной

гипертензии с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, в том числе сахарным диабетом.

Дополнительное наличие других факторов риска (курения, повышенного холестерина, сахарного диабета, семейного анамнеза раннего развития ССЗ) значительно увеличивает риск, связанный с мягким повышением АД. [45] Стратификация риска использует таблицу SCORE для каждого пациента с гипертензией.

Учитывая важность поражения органов-мишеней в качестве промежуточного этапа в континууме ССЗ и в качестве общего сердечно-сосудистого риска, следует более тщательно искать признаки органного поражения.

Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), индекс Соколова-Лиона, длительность комплекса QRS по Корнеллу или недавно разработанная оценка Новакода [418] - являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий. ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ могут быть использованы в качестве оценки регрессии ГЛЖ, возможно, связано со снижением заболеваемости ФП. [419] Недавнее проспективное исследование отметило, что высота зубца R в стандартном отведении AVL может выступать в качестве предиктора у больных с артериальной гипертензией без ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка.

Эхокардиография является более чувствительным методом в диагностике гипертрофии левого желудочка и в прогнозировании сердечно-сосудистого риска, чем электрокардиография, и может помочь в более точной стратификации общего риска и в коррекции терапии. Кардиальные нарушения, обнаруженные на эхокардиографии более точно количественно оценивают массу левого желудочка и геометрические модели ГЛЖ и могут быть дополнительными предикторами. [420]

УЗИ сонных артерий с измерением толщины интимы-медии или наличие бляшек, являются предикторами инсульта и инфаркта миокарда. [421] Ультразвуковое исследование ограничено общей сонной артерией (редкое местонахождение атеросклероза), вероятно, для обнаружения гипертрофии сосудов в оценке атеросклероза требует сканирования бифуркации и / или внутренних сонных артерий, где бляшки встречаются более часто. Эти изменения являются общими у нелеченных пациентов с гипертензией без повреждения органов-мишеней при рутинных обследованиях. Таким образом, УЗИ сонных артерий часто помогают обнаружить повреждения сосудов и сделать стратификацию риска более точной.

Повреждение артерий может также подтверждаться при помощи определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) < 0.9 . Низкое соотношение ЛПИ указывает на выраженный атеросклероз [422] в то время как измерение ТИМ сонных артерий способно обнаруживать ранние изменения. [421]

Измерение скорости сонно-бедренной пульсовой волны способствует неинвазивной оценке артериальной жесткости [423] и имеет самостоятельное прогностическое значение для всех причин и ССЗ, коронарных событий и инсульта у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью, а также в популяции. Гипертензия, вызванная поражением почек, основана на выявлении сниженной функции почек и / или обнаружения повышенной экскреции альбумина с мочой.

Почечная недостаточность классифицируется в соответствии с СКФ, рассчитывается по формулам MDRD, Кокрофта-Гоулта или СКD-EPI. Три формулы помогут в выявлении мягкого нарушения функции почек, особенно если уровень креатинина в пределах нормы, низкая масса тела и / или пожилой возраст.

Как сообщается в ряде исследований, гипертоническая болезнь у пациентов с и без диабета, микроальбуминурия, даже с низкими пороговыми значениями, являются предикторами ССЗ. [424] Также прослеживается постоянная взаимосвязь между кардио-васкулярной и не кардио-васкулярной смертностью и белком в моче / креатинином $\geq 3,9$ мг / г у мужчин и $\geq 7,5$ мг / г у женщин. Микроальбуминурия может выявляться в моче (в суточной или ночной моче не рекомендуется, в связи с возможной погрешностью) по индексу концентрации альбумина и креатинина.

В заключение, доказано, что субклиническое поражение органов является предиктором сердечно-сосудистой смерти, независимо от SCORE, и их комбинация может ухудшить прогноз риска, особенно у пациентов с низким или умеренным риском (SCORE 1-4%). [400]

4.7.8 Кого лечить и когда начинать антигипертензивную терапию.

Решение о начале антигипертензивной терапии зависит от уровня АД (Табл. 13) и общего сердечно-сосудистого риска (табл. 15). Все пациенты, у которых при повторных измерениях АД определяется 2 или 3 степень гипертензии, являются кандидатами на терапию. Большое количество плацебо-контролируемых исследования убедительно показало, что у пациентов с таким уровнем АД, при его понижении снижается ССЗ и смертность независимо от уровня их общего риска.

Доказательства в пользу лечения больных с 1 степенью гипертензии, по общему признанию более ограничены, так как раньше в исследованиях в группу легкой гипертензии в основном были включены пациенты высокого риска.

Срочность в иницировании фармакологической терапии зависит от общего сердечно-сосудистого риска. Задержка в достижении целевого АД в группах высокого риска больных гипертонической болезнью связан с худшим результатом. Медикаментозное лечение должно быть начато незамедлительно при 3-й степени гипертензии, а также у пациентов с 1 и 2 степенью гипертензии с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском. У пациентов с АГ 1 или 2 степенью при умеренном общем сердечно-сосудистом риске, медикаментозное лечение может быть отложено на несколько недель, а у пациентов с АГ 1 класса без любых других факторов риска, может отсрочиться на несколько месяцев.

Однако даже у этих пациентов, отсутствие контроля АД после периода немедикаментозного лечения может привести к назначению медикаментозной терапии. Разумной рекомендацией является раннее снижение АД - до развития повреждения органов-мишеней и началом необратимых изменений.

Эсвязано с тем, что в группах пациентов высокого риска с АГ, даже интенсивная сердечно-сосудистая медикаментозная терапия, даже адекватная, не может снизить общий сердечно-сосудистый риск ниже порога высокого риска.

Начало антигипертензивной медикаментозной терапии у больных сахарным диабетом с высоким нормальным АД в проспективных исследованиях не доказано. В настоящее время, рекомендовано начинать лечение у больных сахарным

диабетом при высоком нормальном АД с субклиническим поражением органов-мишеней (в частности, микроальбуминурии или протеинурии).

У пациентов с высоким нормальным АД (САД 130-139 или ДАД 85 - 89 мм рт.ст.), осложненным сахарным диабетом или сердечно-сосудистыми событиями, в исследованиях не подтверждены преимущества терапии, за исключением задержки начала лечения гипертензии.

Оценка способа жизни и тщательный контроль АД должны быть рекомендованы для лиц с высоким нормальным АД, у которых есть низкий или умеренный дополнительный риск. [401]

4.7.9 Как лечить.

4.7.9.1 Стилъ жизни.

Модификация образа жизни сама по себе может быть достаточной для пациентов с умеренным повышением АД, и должна всегда иметь место у пациентов, получающих антигипертензивные препараты, поскольку она может способствовать снижению дозировки гипотензивных средств, необходимых для достижения целевого АД.

Модификация образа жизни включает: снижение веса у лиц с избыточным весом, ограничение в использовании хлорида натрия до 5 г / сут; ограничение употребления алкоголя - не более 20 г / день этанола для мужчин и не более 10 г / день этанола для женщин и регулярная физическая активность у лиц с сидячим образом жизни.

Гипотензивный эффект калия хорошо описан в DASH диете (богатой фруктами, овощами и молочными продуктами с низким содержанием жира). Пациентам с артериальной гипертензией следует употреблять больше фруктов и овощей (4-6 порций в день, т.е. 400 г), а также уменьшить потребление насыщенных жиров и холестерина.

Курение табака оказывает особенно неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистый риск. Большие усилия следует предпринять, чтобы помочь курильщикам с гипертензией бросить курить, заменить никотин на бупропион или варениклин терапию. Поскольку сильный констриктивный эффект от курения может вызвать повышение дневного АД, [425] это может также напрямую снизить АД, по крайней мере у заядлых курильщиков. Долгосрочное соблюдение модификации образа жизни может быть недостаточным, поэтому необходим тщательный контроль АД.

4.7.9.2 Антигипертензивные препараты.

Большое количество рандомизированных исследований антигипертензивной терапии, и по сравнению активного лечения с плацебо, и по сравнению схем лечения, основанных на различных соединениях, убедитесь, что: (!) основные преимущества антигипертензивной терапии происходят за счет снижения АД как такового, и в значительной степени зависят от лекарственного вещества; (!!) тиазидные и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов

ангиотензина могут адекватно понижать АД, а также значительно снижают риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Таким образом, эти препараты рекомендуются для инициирования и продолжения антигипертензивной терапии, либо в качестве монотерапии или в комбинации.

Бета-блокаторы, в качестве препарата первого выбора в антигипертензивной терапии, были поставлены под сомнение в прошлом десятилетии. В последнем мета-анализе [147] рандомизированных исследований [394] выявлено только небольшое значение бета-блокаторов в профилактике инсульта (снижение на 17%, в сравнении с другими препаратами на 29%), но такой же эффект отмечен у других препаратов в профилактике коронарных событий и СН; и более высокую эффективность по сравнению с другими препаратами у больных с недавним коронарным событием. Эти данные согласуются с Проспективным Исследованием Диабета в Великобритании (UKPDS). [426] Они также согласуются с большим исследованием по наблюдению пациентов с различными антигипертензивными схемами лечения, более длительном, чем рандомизированные исследования, в которых ССЗ не были выше на терапии атенолола по сравнению с другими антигипертензивными агентами. [405]

Однако, в связи с тем, что бета-блокаторы вызывают увеличение массы тела, оказывают неблагоприятные влияния на липидный обмен [395] и увеличение (по сравнению с другими препаратами) впервые выявленного сахарного диабета, они не желательны у больных артериальной гипертензией и множественными метаболическими факторами риска (например, абдоминальным ожирением, нарушением натощаковой гликемии и нарушением толерантности к глюкозе), которые повышают риск впервые выявленного сахарного диабета. Это также относится к тиазидным диуретикам, способных вызывать дислипидемию и развитие сахарного диабета, особенно при использовании в высоких дозах. В исследованиях тиазиды, назначенные вместе с бета-блокаторами, показывают относительное повышение впервые выявленного сахарного диабета, в результате чего сложно определить какой из препаратов больше повлиял на этот процес. Тем не менее, это может не относиться к вазодилатирующим бета-блокаторам, таким как карведилол и небиволол, которые имеют меньше выраженный или вообще без дисметаболического эффекта, а также снижают заболеваемость впервые выявленного сахарного диабета по сравнению с остальными бета-блокаторами. Кроме того, по-прежнему неясно имеет ли медикаментозный диабет тот же самый негативный прогноз, как и диабет с естественным происхождением.

Исследования по оценке промежуточных конечных точек выявили отличия в применении различных гипотензивных препаратов или соединений. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина особенно эффективны в снижении ГЛЖ, включая фиброзные компоненты. Они также весьма эффективны в снижении микроальбуминурии и протеинурии, сохранении функции почек и задержке развития конечной стадии заболевания почек. Кроме того, антагонисты кальция, в частности, замедляют прогрессию гипертрофии сонных артерий и атеросклероза.

Доказательства о пользе других классов препаратов более ограничены. Альфа-1-блокаторы, центрального действия [агонисты α_2 -адренорецепторов и агонисты имидазолиновых (I1)рецепторов] и препараты антиальдостерона

эффективно снижают АД. Тем не менее, нет достоверных данных способности этих препаратов уменьшать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при артериальной гипертензии. Однако, все эти препараты, часто используются в качестве дополнительной терапии с доказанной сердечно-сосудистой защитой и, следовательно, могут применяться для комбинированного лечения.

Алискирен, который подавляет действие ренина и про-ренина на специфические рецепторы, эффективно снижает АД при гипертензии [427] и имеет антипротеинурический эффект. Тем не менее, его влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность до сих пор не доказано, в этом направлении ведутся ряд исследований.

Стоимость препарата не должна преобладать над эффективностью, переносимостью и безопасностью для пациента. Следует отдавать предпочтение препаратам с 24-часовой эффективностью. Упрощение лечения повышает приверженность к терапии, а 24-часовой контроль АД является прогностически важным в дополнение к "офисному" контролю АД. Препараты длительного действия также минимизируют вариабельность АД, которая может обеспечить защиту против прогрессирования повреждения органов-мишеней и развитие сердечно-сосудистых событий.

4.7.9.3 Комбинированное лечение.

Комбинация в лечении необходима для контроля АД у большинства пациентов. Кроме того, препараты из другого класса следует рассматривать в качестве рекомендуемой стратегии лечения, если начальная терапия должна быть отменена из-за побочных эффектов или отсутствия снижения АД. Дополнительное снижение АД от комбинации препаратов из двух различных классов примерно в пять раз эффективнее, чем удвоение дозы одного. [428] Комбинация двух препаратов также может предлагаться для начала лечения, особенно у пациентов высокого риска, у которых желателен ранний контроль АД. Фиксированные дозы упростят лечение и, таким образом, могут улучшить комплаенс у пациентов. В исследовании были получены хорошие результаты при сочетании мочегонных средств с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина или антагонистами кальция. [429, 430]

Несмотря на доказанную эффективность в исследовании, комбинация бета-блокатор / диуретик способствует развитию диабета и поэтому ее следует избегать, если не требуется их назначение по другим причинам. Комбинация ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина связана с постоянным увеличением серьезных побочных эффектов. [431] В ряде исследований ожидают подтверждения преимуществ у пациентов при нефропатии с протеинурией (из-за хорошего антипротеинурического эффекта).

У 15-20% больных с гипертонической болезнью необходима комбинация из трех препаратов для достижения целевого АД. Наиболее рационально сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция и диуретика в эффективных дозах.

4.7.9.4 Целевое артериальное давление.

Существует достаточно доказательств для рекомендаций снижения САД < 140 мм (и ДАД < 90 мм рт.ст.) у всех пациентов с гипертензией. Отсутствуют доказательства только у пациентов пожилого возраста с гипертензией, у которых снижение САД до 140 мм рт.ст. не было рассмотрено в рандомизированных исследованиях.

Рекомендации предыдущих исследований, [401] стремящиеся к более низкому целевому САД (130 мм рт.ст.) у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с самым высоким кардио-васкулярным риском (кардио-васкулярных событий), не находят постоянных подтверждений в исследованиях. После специального анализа крупномасштабных исследований (например, ONTARGET, INVEST и VALUE), хотя и ограниченных в сравнении с нерандомизированными группами, показано, что у пациентов с гипертензией высокой степени риска не может быть никаких преимуществ и даже вред при снижении САД ниже 130 мм рт.ст., кроме, возможно, инсульта. Не может быть исключен феномен J-кривой по достижению САД ниже 130 мм рт.ст. [432]

Несмотря на очевидные ограничения и слабые доказательства, после специального анализа данные свидетельствуют о постепенном снижении кардио-васкулярных событий при прогрессивном понижении САД до ~ 120 мм рт.ст. и ДАД до ~ 75 мм рт.ст., [412] хотя дополнительные преимущества при низких значениях АД весьма ограничены.

Исходя из текущих данных, рекомендовано снижать САД / ДАД до 130-139/80-85 мм рт.ст. и ниже с близкими значениями в этой области у всех пациентов с гипертензией. Желательны более точные данные РКИ.

4.7.9.5 Гипертензия при особых случаях.

Сахарный диабет (см. раздел 4.8)

У пациентов с сахарным диабетом антигипертензивная терапия должна быть начата при АД $\geq$ 140/90 мм рт. Начало лечения при высоком нормальном АД в настоящее время не достаточно подтверждено результатами исследований.

Мета-анализ проведенных исследований показывает, что при сахарном диабете все основные классы антигипертензивных препаратов защищают от сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, из-за снижения АД как такового. Таким образом, все они используются в лечении. Для снижения АД при диабете эффективна комбинированная терапия. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов ангиотензина) всегда должны быть включены, так как доказан их защитный эффект против начала или прогрессирования нефропатии.

Гипертензия у пожилых людей.

Большой мета-анализ подтверждает, что лечение гипертензии у пожилых пациентов достаточно оправдано. Преимуществ от лечения у пациентов в возрасте > 65 лет не меньше, чем у более молодых пациентов.

Не было доказано, что медикаменты различных классов антигипертензивных препаратов у пожилых пациентов существенно отличаются в способности снижать АД и оказывать защитные кардиоваскулярные эффекты, как у молодых.

Таким образом, выбор препарата не должен руководствоваться возрастом. Тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-блокаторы могут быть рассмотрены для инициирования и продолжения лечения и у лиц пожилого возраста.

У лиц пожилого возраста, результаты исследований были получены только у пациентов с САД ≥ 160 мм рт.ст., и нет исследований, где было достигнуто среднее САД < 140 мм рт.ст. Таким образом, необходимы исследования с низкими показателями АД вначале и достижении еще более низких показателей при терапии.

Согласно данных исследований, антигипертензивная терапия у пациентов в возрасте ≥ 80 лет также имеет свои преимущества. У 80-летних пациентов лечение гипертензии следует начинать с монотерапии и, если необходимо, добавлять второй препарат. Поскольку пациенты в Исследовании Гипертензии у Очень Пожилых (HYVET), в основном были в хорошем состоянии, [433] в какой степени данные HYVET могут быть перенесены на более хрупких восьмидесятилетних остается неясным. Решение о лечении должно приниматься индивидуально, пациенты должны тщательно контролироваться во время лечения, а также необходимо измерять АД в положении стоя.

4.7.9.6 Продолжительность лечения.

Вообще, антигипертензивная терапия должна продолжаться пожизненно. Прекращать терапию у больных с артериальной гипертензией следует, в основном, при нормализации АД.

4.7.9.7 Гиполипидемическая терапия.

У всех пациентов с артериальной гипертензией с установленными ССЗ или сахарным диабетом 2 типа или, по оценкам 10-летнего риска развития кардиоваскулярной смертности $\geq 5\%$ (на основе шкалы SCORE) следует рассматривать назначение статинов, см. в раздел 4.9.

4.7.9.8 Антитромбоцитарная терапия.

Антиагреганты, в частности, низкие дозы аспирина, следует назначать пациентам с артериальной гипертензией и кардиоваскулярными событиями в анамнезе. Аспирин может также рассматриваться у больных артериальной гипертензией без анамнеза ССЗ, со сниженной функцией почек или с высоким кардиоваскулярным риском. У пациентов, получающих аспирин, особое внимание всегда должно быть уделено повышенной возможности кровотечений, в частности, из желудочно-кишечного тракта.

Наиболее важная новая информация.

- Субклиническое поражение органов-мишеней при гипертензии является предиктором кардиоваскулярной смертности, независимо от SCORE, и

комбинация обоих может повысить риск прогноза, особенно у лиц с низким и умеренным риском (SCORE 1-4%).

- Антигипертензивная терапия рекомендована у пациентов в возрасте ≥ 80 лет.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Всем ли всем ли пациентам с АГ 1 степени назначать антигипертензивную терапию, в том числе, когда их общий кардиоваскулярный риск низкий или умеренный?
- Назначать ли пожилым людям с АГ 1 степени антигипертензивную терапию, и является ли целевое АД у них $< 140/90$ мм рт.ст.?
- Следует ли начинать антигипертензивную терапию у пациентов с сахарным диабетом или с цереброваскулярными и кардиоваскулярными событиями в анамнезе при нормально высоком АД; и должно ли целевое АД быть $< 130/80$ мм рт.ст. у этих пациентов?
- Что является самым низким безопасным АД в различных клинических ситуациях?
- Способна ли модификация образа жизни снижать АД, а также может ли снизить заболеваемость и смертность при артериальной гипертензии?

4.8 Цели лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Основные тезисы.

- Тщательный контроль гипергликемии при сахарном диабете снижает риск микрососудистых осложнений и, в меньшей степени, ССЗ.
- Интенсивное лечение повышенного АД у больных сахарным диабетом снижает риск макрососудистых и микрососудистых осложнений.
- Для достижения целевых показателей, как правило, требуется комбинация нескольких антигипертензивных препаратов.

4.8.1 Введение.

ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности у людей с сахарным диабетом. Агрессивный контроль артериальной гипертензии и снижение уровня холестерина с помощью статинов снижает риск кардиоваскулярных событий, и имеются убедительные доказательства того, что улучшение гликемического контроля значительно снижает риск развития диабетических микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии и нейропатии). Хотя имеющиеся данные указывают на связь между повышением уровня гликемии и кардиоваскулярными событиями, до недавнего времени было мало доказательств того, что жесткий контроль гликемии может снизить частоту кардиоваскулярных конечных точек.

Рекомендации по сахарному диабету

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Больным с сахарным диабетом для профилактики ССЗ рекомендован целевой уровень гликозилированного гемоглобина $< 7,0\%$ (<53 ммоль / моль).	I	A	Сильный	434, 435
Для уменьшения сердечно-сосудистого риска больным с сахарным диабетом рекомендуется назначать статины.	I	A	Сильный	166, 436
Гипогликемии и чрезмерного увеличения массы тела следует избегать, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями необходим индивидуальный подход (как в отношении целевого уровня глюкозы, так и в выборе препарата).	I	B	Сильный	435, 437, 438
Метформин при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний следует назначать в качестве терапии первой линии.	IIa	B	Сильный	439
Дальнейшее снижение ГГ до $<6,5\%$ (<48 ммоль / моль) (минимально возможное) может быть полезным при постановке диагноза. Для пациентов с длительным течением диабета, достижение этого уровня может снизить риск микрососудистых осложнений.	IIb	B	Слабый	435
АД при сахарном диабете рекомендуется $<140/80$ мм рт ст.	I	A	Сильный	440, 441
Целевой уровень ЛПНП $<2,5$ ммоль / л, у пациентов без атеросклероза общий холестерин может быть $<4,5$ ммоль / л, для больных сахарным диабетом с очень высоким риском ССЗ ЛПНП $<1,8$ ммоль / л (с использованием более высоких доз статинов).	IIb	B	Слабый	442
Антитромбоцитарная терапия с аспирином не рекомендуется пациентам с диабетом, которых нет клинических проявлений атеросклероза.	III	A	Сильный	443

4.8.2 Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом.

За исключением контроля глюкозы, профилактика ССЗ проводится по тем же общим принципам, как и для лиц, не страдающих диабетом. Многофакторный подход к лечению и достижению низких уровней АД и низких показателей ЛПНП и общего холестерина, особенно важно у больных сахарным диабетом. Типичный пациент с сахарным диабетом 2 типа имеет несколько факторов кардиоваскулярного риска, каждый из которых должен рассматриваться в соответствии с существующими рекомендациями.

4.8.3 Контроль уровня глюкозы.

В исследовании UKPDS оценивалось влияние улучшения метаболического контроля на риск развития ИБС и других кардиоваскулярных событий. [434, 439] Исследование показало 16% снижение риска инфаркт миокарда, что не было статистически достоверно ($p = 0,052$), при разнице в гликозилированном гемоглобине (HbA1c) в 0,9%, которая была получена в группах интенсивного и традиционного лечения. Средний уровень HbA1c в группе интенсивного лечения составил 7,0% (53 ммоль / моль). У пациентов с избыточным весом, получавших

метформин, было отмечено значительное снижение риска инфаркта миокарда ($P < 0,01$).

Большинство пациентов в UKPDS находились под наблюдением еще 10 лет после окончания исследования. [444] В связи с тем, что ранее назначенное лечение не было продолжено, показатели гликемии в обеих группах быстро сошлись. В группе интенсивного лечения наблюдалось 17% снижение относительного риска смерти, связанного с диабетом ($p = 0,01$), 15% снижение риска инфаркта миокарда ($P = 0,01$) и 13% снижение риска смерти от любой причины ($P = 0,007$). Это так называемый эффект «наследия» у пациентов, получавших метформин, проявившийся в снижении сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами на обычных терапии. Подобные ранние эффекты «наследия» были замечены у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при интенсивном гликемическом контроле в исследованиях DCCT / EDIC. [445]

4.8.4 Целевой уровень глюкозы.

Три последние исследования были проведены для подтверждения, что при более низком целевом уровне HbA1c могут снижаться кардиовакулярные события. [435, 438, 446] В исследовании ACCORD, > 10 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и с анамнезом ССЗ или дополнительными кардиоваскулярными факторами риска были рандомизированы в группу интенсивной терапии, с целевым HbA1c < 6,0% (42 ммоль / моль) или в группу стандартного гликемического контроля (целевой HbA1c 7.0-7.9%, 53-63 ммоль / моль). В интенсивной группе HbA1c снизился быстро, в среднем до 6,7% (50 ммоль / моль) в течение 4 месяцев и до 6,4% (46 ммоль / моль) за 1 год. Исследование было досрочно прекращено на 3,5 лет раньше в связи с существенным увеличением общей смертности в группе интенсивного лечения: 257 против 203 ($p = 0,04$) - смертность от любой причины, и 135 против 94 ($P = 0,02$) - смертность от кардиоваскулярных причин. В группе интенсивного лечения было значительно больше случаев гипогликемии, требующих оказания помощи, и увеличение веса. Причина худших результатов в группе интенсивного лечения не ясна, но возможно она связана с гипогликемией.

В исследование ADVANCE было рандомизировано > 11 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группу стандартного или интенсивного контроля глюкозы. [435] Целевой уровень HbA1c составил 6,5% (48 ммоль / моль) (на 0,5% выше, чем в ACCORD). Конечный средний уровень HbA1c был схож с уровнем в исследовании ACCORD, но в ADVANCE снижение уровня HbA1c в группе интенсивного контроля было достигнуто медленнее, со средним HbA1c 7% (53 ммоль / моль) за 6 месяцев и за ~ 36 месяцев не достигли конечного значения 6,5% (48 ммоль / моль). В группе интенсивного контроля значительно сократилось общее количество основных макрососудистых событий (смерть от кардиоваскулярных причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта) и основных микрососудистых событий (появление или прогрессирующая нефропатия и ретинопатия), но только снижение микрососудистых событий было статистически достоверным. Увеличение веса и гипогликемия были менее частыми, чем в исследовании ACCORD.

В небольшом исследовании VADT был достигнут средний уровень HbA1c - 6,9% (52 ммоль / моль) в группе интенсивного контроля в сравнении с 8,4% (68

ммоль / моль) в группе стандартного контроля. [438] В группах не было никакого существенного различия в первичных конечных точках или смертности от всех причин.

4.8.5 Мета-анализ и систематический обзор.

Мета-анализ интенсивного контроля глюкозы, в том числе данные UKPDS, проспективного Клинического Исследования Макрососудистых События с Пиоглитазоном (PROactive), ACCORD, ADVANCE, и VADT447 показали значительное снижение нефатального инфаркта миокарда и ИБС, но не влияло на инсульт и общую смертность. Этот анализ может быть подвергнут критике, как в исследовании PROactive сравнивали пиоглитазон с плацебо, а не интенсивный контроль глюкозы. [448] В последнее время мета-анализы изучали исследования по сравнению интенсивного гликемического контроля с обычным. Сюда вошли исследования UKPDS, ACCORD, ADVANCE, и VADT; исследование PROactive включено не было. [449] Были получены аналогичные результаты - значительное снижение ИБС и кардиоваскулярных событий, но без уменьшения кардиоваскулярной и общей смертности. Схожие результаты были в другом обзоре с такими же данными. [450]

4.8.6 Артериальное давление.

Артериальная гипертензия чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с общей популяцией. Влияние снижения АД на риск развития ССЗ было изучено в исследованиях, включавших пациентов с диабетом и без, и большая часть существующих доказательства основана на анализе этих комбинированных исследований. Например, в исследованиях SHEP и Syst-Eur, как правило, эффект лечения лучше у больных с сахарным диабетом, чем в группах без диабета. В исследовании HOT, в котором сравнивались различные целевые ДАД, показано эффективное снижению риска кардиоваскулярных осложнений у больных с сахарным диабетом по сравнению без диабета от более агрессивного лечения АД (целевое ДАД: 80 мм рт.ст.). [440]

В субисследовании UKPDS пациенты с гипертензией рандомизированы в группы интенсивной (среднее АД 144/82 мм рт.ст.) или менее интенсивной антигипертензивной терапии. [441] При снижении САД на 10 мм рт.ст. и ДАД на 5 мм рт.ст. выявлено значительное (на 44%) снижение риска развития инсульта и незначительное (на 21%) снижение риска инфаркта миокарда. При постмониторинге UKPDS не были показаны хорошие результаты (т.е. интенсивный контроль АД должен сохраняться для дальнейшего позитивного эффекта). [426] В исследовании ADVANCE, снижение АД до среднего 135/75 мм рт.ст. показало дальнейшее сокращение риска кардиоваскулярных событий и общей смертности. [397]

У больных диабетом, антигипертензивная терапия должна начинаться при АД $\geq$ 140/80 мм рт.ст. Традиционно рекомендации целевого САД при сахарном диабете (например, 130 мм рт.ст.) основываются на эпидемиологических доказательствах, а не на данных рандомизированных исследований. И его было очень трудно достичь у большинства пациентов. В недавнем исследовании ACCORD [451] проверили гипотезу о том, что целевое САД $<$ 120 мм рт.ст. даст дополнительное преимущество в сокращении сердечно-сосудистых событий у

пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Но не было никаких улучшений в отношении первичной конечной точки, с небольшим снижением инсультов - вторичной конечной точки, и увеличением побочных эффектов при низком целевом АД.

Мета-анализ имеющихся исследований показывают, что при сахарном диабете все основные классы антигипертензивных препаратов защищают от кардиоваскулярных осложнений, вероятно, из-за эффекта снижения АД, как такового. Таким образом, все эти препараты могут быть рассмотрены в этой группе пациентов.

Комбинированное лечение обычно необходимо для эффективного снижения АД при сахарном диабете. Ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина всегда должны быть включены в терапию в связи с доказанными защитными эффектами против начала или прогрессирования нефропатии.

4.8.7 Дислипидемии.

Исследование HPS продемонстрировало, что лечение с симвастатином 40 мг снижает риск ИБС и инсульта у больных сахарным диабетом и не страдающих диабетом лиц без инфаркта миокарда или стенокардии. [436] Эффект лечения не зависел от базового уровня холестерина, хотя абсолютный риск и лечебный эффект увеличивается с ростом концентрации холестерина. Исследование CARDS на пациентах с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ССЗ, также показало снижение холестерина при приеме аторвастатина в дозе 10 мг, что уменьшило риск ИБС и инсульта. [166] Мета-анализ подтвердил преимущества гиполипидемической статинотерапии по сравнению с плацебо у пациентов с диабетом. [452]

Анализ подгруппы интенсивной статинотерапии (аторвастатин 80 мг) в исследовании TNT, включавшем 1501 пациента с сахарным диабетом, по сравнению с подгруппой стандартной статинотерапии (аторвастатин 10 мг), показал снижение риска первичных событий, цереброваскулярных событий и всех кардиоваскулярных событий. [442]

Ранней и интенсивной профилактики с применением гиполипидемических препаратов независимо от базального уровня ЛПНП и направленная на нижний целевой уровень липидов, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не требуется. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, с наличием ССЗ или хронической болезни почек и одного или нескольких других факторов риска ССЗ, оптимальный уровень холестерина ЛПНП должен быть $< 1,8$ ммоль / л (~ 70 мг / дл). Тем не менее, следует подчеркнуть, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ЛПНП часто остаются в пределах нормы или умеренно повышены. Один из основных факторов риска ССЗ - диабетическая дислипидемия характеризуется гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина ЛПВП. Результаты исследований по изучению возможных преимуществ снижения уровня липидов при помощи фибратов при сахарном диабете - противоречивы.

4.8.8 Антитромботическая терапия.

Пациенты с сахарным диабетом 1 или 2 типа имеют повышенную склонность к тромбообразованию. Мета-анализ исследований показал преимущества антитромботической терапии у больных сахарным диабетом с клинически подтвержденной ИБС, цереброваскулярными или другими формами атеротромботических заболеваний. [453] Было проанализировано данные ~ 4500 пациентов с сахарным диабетом и сделано заключение, что назначение антиагрегантов (в основном аспирина) привело к значительному (на 25%) снижению риска сердечно-сосудистых событий.

Роль аспирина в первичной профилактике остается недоказанной. Исследование HOT показало, что прием 75 мг аспирина в дальнейшем снижает риск основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом и хорошо контролируемой гипертензией. Но не фатальные большие кровотечения значительно чаще встречались среди пациентов, получавших аспирин. [440] Дальнейший анализ исследований антитромботической терапии продемонстрировал незначительное (на 7%) снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска из-за наличия сахарного диабета. [454] Недавний мета-анализ шести РКИ не обнаружил статистически значимого снижения риска основных сердечно-сосудистых событий или смертности от всех причин при приеме аспирина, по сравнению с плацебо или без приема аспирина, у людей с диабетом и без ранее диагностированных ССЗ. [443] Аспирин значительно снижает риск развития инфаркта миокарда у мужчин, но не у женщин. Доказательства, касающиеся вреда, были противоречивыми.

4.8.9 Микроальбуминурия и многофакторные вмешательства.

Микроальбуминурия (экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг / сут.) предиктор развития диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 или 2 типа, а наличие явной протеинурии (>300 мг/сут) обычно указывает на повреждение почечной паренхимы. В ряде исследований сообщалось, что у пациентов с диабетом и без, при наличии АГ, микроальбуминурия, даже ниже современных пороговых значений, является предиктором ССЗ; а также наличие взаимосвязи между кардиальной / некардиальной смертностью и белка / креатинина в моче. Микроальбуминурия определяется в моче (суточная или ночная моча не рекомендуется в связи с неточностью сбора образцов мочи) по индексу экскреции альбумина и креатинина. Пациентам с микроальбуминурией и протеинурией следует назначать ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензина II, независимо от базового АД.

В исследование Steno-2 были включены 160 пациентов высокого риска с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией, которые были рандомизированы в группу традиционного лечения, как это предусмотрено в общей практике, и группу интенсивного многофакторного вмешательства, включая контроль глюкозы, статинов, назначение ингибиторов АПФ и других антигипертензивных препаратов, аспирина, модификации образа жизни (прекращение курения, повышение физической активности, диетотерапия). [455] Группа интенсивного многофакторного вмешательства продемонстрировала значительное снижение микрососудистых осложнений после

4 лет, и значительное (на 53%) снижение риска макрососудистых осложнений после 8 лет. [455] Еще через 5 лет наблюдалось значительное снижение кардиоваскулярной смертности. [456] Таким образом, в группе высокого риска полифармакологическое многофакторное вмешательство необходимо для получения максимального снижения рисков.

Наиболее важная новая информация.

- Целевой уровень HbA1c при лечении было увеличено от < 6,5% до < 7,0%.
- Аспирин не рекомендуется для первичной профилактики у людей с сахарным диабетом.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Наиболее подходящего способа достижения целевого уровня HbA1c без избыточного веса или гипогликемии не было найдено.
- В настоящее время в РКИ изучаются возможные кардиоваскулярные преимущества новых противодиабетических препаратов с низким риском развития гипогликемии, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы-4, которые не влияют на повышение массы тела, или агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида 1, которые связаны со снижением веса.

4.9 Липиды.

Основные тезисы.

- Повышение уровня холестерина плазмы и холестерина ЛПНП – одни из самых мощных предикторов кардиоваскулярной патологии.
- Гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина ЛПВП – независимые факторы кардиоваскулярного риска.
- Применение статинов успешно при лечении атеросклероза.

4.9.1 Введение.

Генетические и патологические исследования, так же как наблюдательные и интервенционные, доказали решающую роль дислипидемии, в особенности гиперхолестеринемии в развитии кардиоваскулярной патологии. Повышение уровня холестерина ЛПВП оказывает протективный эффект, тогда как повышение уровня ЛПНП и ЛПОНП оказывает атерогенный эффект. Хиломикроны и ЛПОНП – не атерогенны, но высокая концентрация этих богатых триглицеридами липопротеинов может быть причиной острого панкреатита.

4.9.2 Холестерин липопротеидов низкой плотности.

Большая часть холестерина плазмы крови транспортируется в составе ЛПНП и в физиологических условиях. Существует выраженная взаимосвязь между уровнем общего холестерина, холестерина ЛПНП и кардиоваскулярным риском.[457] Эта закономерность характерна для пациентов обоих полов, как без ИБС, так и с установленным диагнозом ИБС. Позитивный эффект при снижении

уровня холестерина ЛПНП очевиден по данным эпидемиологических исследований, а также исследований с ангиографическими или клиническими конечными точками.[42]

Мета-анализ, включавший много трайлов, показал четкое дозозависимое соотношение между снижением холестерина ЛПНП и кардиоваскулярного риска. На каждый 1.0 ммоль/л снижения ЛПНП приходится 20–25% снижения кардиоваскулярной смертности и нефатальных инфарктов миокарда. Более поздние трайлы подтвердили, что снижение уровня холестерина ЛПНП ≤ 1.8 ммоль/л (70 мг/дл) связано с наименьшим риском повторных кардиоваскулярных событий при вторичной профилактике.[459] Следовательно, у индивидуумов высокого риска, целевым уровнем холестерина ЛПНП должен быть 1.8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение на $\geq 50\%$ от первоначального уровня ЛПНП.

Рекомендации по ведению гиперлипидемии.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Рекомендуемые целевые уровни для общего холестерина <5 ммоль / л (менее ~ 190 мг / дл) в плазме и ЛПНП <3 ммоль / л (менее ~ 115 мг / дл) у лиц с низким или умеренным риском.	I	A	Сильный	457,458
Пациентам с высоким риском ССЗ рекомендуется целевой уровень ЛПНП $<2,5$ ммоль / л (менее ~ 100 мг / дл).	I	A	Сильный	459–461
Пациентам с очень высоким риском ССЗ рекомендуемый целевой уровень ЛПНП $<1,8$ ммоль / л (менее ~ 70 мг / дл) или снижение ЛПНП на $\geq 50\%$, если целевой уровень не может быть достигнут.	I	A	Сильный	459, 462, 463
Все пациенты с семейной гиперхолестеринемией должны быть признаны, как пациенты высокого риска и у них должна быть назначена гиполипидемическая терапия.	I	A	Сильный	464, 465
У пациентов с ОКС лечение статинами в высоких дозах должно быть начато еще в стационаре.	I	A	Сильный	466–468
Профилактика не-геморрагического инсульта: лечение статинами должно быть начато у всех пациентов с установленным атеросклерозом и у пациентов с высоким риском развития ССЗ. Пациентам с ишемическим инсультом в анамнезе должны быть назначены статины.	I	A	Сильный	469, 470
Окклюзия артерий нижних конечностей и сонных артерий являются эквивалентом риска ИБС с назначением гиполипидемической терапии.	I	A	Сильный	471, 472
У пациентов с дислипидемией после трансплантации статины следует рассматривать, как препараты первого ряда.	IIa	B	Сильный	473
Хроническая болезнь почек (2-5 стадии, т.е. СКФ <90 мл/мин/1.73 м ²) признана эквивалентом ИБС и целевой уровень ЛПНП у этих пациентов должен быть адаптирован к степени почечной недостаточности.	IIa	C	Сильный	474

4.9.3 Аполипопротеин В.

Уровень аполипопротеина В часто определялся в исследованиях, параллельно с уровнем ЛПНП, поскольку это главный апопротеин из атерогенных липопротеинов,[475] но он не относится к критериям оценки кардиоваскулярного риска. Основываясь на доказательных данных можно сделать вывод, что ароВ – аналогичный, как и уровень холестерина ЛПНП, маркер эффективности гиполипидемической терапии.[476] Так же это более надежный в методологическом плане лабораторный маркер, по сравнению с холестерином ЛПНП, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией, и лаборатории могут достаточно легко и относительно недорого предоставить стандартизированное измерение ароВ. Однако, в настоящее время, ароВ не определяется в большинстве лабораторий. Уровень ароВ должен быть, 80 и 100 мг/дл для индивидуумов с очень высоким или высоким кардиоваскулярным риском, соответственно.

4.9.4 Триглицериды.

Гипертриглицеридемия – значимый независимый фактор кардиоваскулярного риска, но взаимосвязь не такая сильная, как при гиперхолестеринемии.[55] Риск более выражен при умеренном повышении уровня гипертриглицеридемии, чем при очень высоком повышении уровня триглицеридов (10 ммоль/л или 900 мг/дл), что в свою очередь является фактором риска панкреатита. Однако не было рандомизированных трайлов, которые подтвердили бы значимость повышения уровня триглицеридов. В настоящее время целевым уровнем триглицеридов натошак остается 1.7 ммоль/л (150 мг/дл), но концентрация ≤ 1.7 ммоль/л не имеет статистической достоверности для назначения корректирующей терапии. Существуют данные, что уровень триглицеридов не натошак может быть более чувствительным предиктором кардиоваскулярной патологии.[477] Однако, в настоящий момент, не существует рекомендованных стандартизированных целевых уровней триглицеридов натошак.

4.9.5 Холестерин липопротеидов высокой плотности.

Низкая концентрация ЛПВП – независимый фактор кардиоваскулярного риска, который включен в новую шкалу SCORE.[478] Сочетание умеренно повышенного уровня триглицеридов и низкого уровня ЛПВП очень распространено у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, абдоминальным ожирением, инсулиновой резистентностью, низкой физической активностью. Эти клинические проявления часто сопровождаются триадой нарушения липидного обмена: низкий уровень ЛПВП, повышением уровнем триглицеридов, наличием маленьких, плотных и очень атерогенных частичек ЛПНП.

Низкая концентрация ЛПВП может даже конкурировать по значимости с повышенным уровнем ЛПНП в качестве фактора кардиоваскулярного риска. [479]

Однако до сих пор не существует однозначного целевого уровня ЛПВП для терапии, хотя снижение ЛПВП ниже 1.0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1.2 ммоль/л (45 мг/дл) у женщин – общепринятый фактор повышенного кардиоваскулярного риска.

4.9.6 Липопротеин(а)

Липопротеин(а) –липопротеин низкой плотности, к которому присоединен дополнительный липопротеин, называющийся аполипопротеин(а). Высокая концентрация Аро(а) связана с повышением кардиоваскулярного риска, риска ишемического инсульта, хотя не было проведено исследований, которые подтвердили бы редукцию кардиоваскулярного риска при снижении Аро(а) [480], следовательно целевые уровни Аро(а) так же не подтверждены доказательными данными.

4.9.7 Соотношение Аполипопротеин В/аполипопротеин А1.

Аполипопротеин А1 (АроА1) – главный апопротеин ЛПВП. Вне сомнений, что соотношение АроВ:АроА1 – один из наиболее сильных маркеров риска.[475,481] Однако, до сих пор не ясно, должен ли этот показатель использоваться в терапевтических целях. Определение уровня липопротеинов не доступно всем клиницистам Европы, является более дорогостоящим методом, чем рутинное исследование липидного спектра, не вносит кардинально новой информации и его использование не рекомендуется для широкого применения.

4.9.8 Расчетные значения липопротеинов.

Холестерин липопротеинов низкой плотности.

Холестерин липопротеинов низкой плотности может быть измерен непосредственно, и обычно его уровень вычисляется при помощи формулы Фридвольда:[482]

В ммоль/л: Холестерин ЛПНП = общий холестерин – холестерин ЛПВП – $(0.45 \times \text{триглицериды})$

В мг/дл: Холестерин ЛПНП = общий холестерин – холестерин ЛПВП $(0.2 \times \text{триглицериды})$

Расчет действительный только когда концентрация триглицеридов 4.5 ммоль/л (400 мг/дл) так как соотношение триглицериды/холестерин прогрессивно увеличивается в триглицерид-несущих липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронах при выраженном росте триглицеридемии.

Холестерин липопротеинов не высокой плотности.

Холестерин липопротеинов не высокой плотности представлен холестерином ЛПВП, холестерином липопротеинов промежуточной плотности, липопротеинов очень низкой плотности. Холестерин липопротеинов не высокой плотности – такой же предиктор кардиоваскулярного риска, как и холестерин ЛПНП.[483] Уровень холестерина липопротеинов не высокой плотности может быть получен путем добавления 0.8 mmol (30 mg/L) к уровню холестерина ЛПНП. Вычисленный таким образом уровень холестерина липопротеинов не высокой плотности не зависит от концентрации триглицеридов. Однако, прямое измерение все-таки более точное, в особенности у пациентов с высоким уровнем триглицеридов не натошак. Как и ароВ, холестерин ЛП не низкой плотности – позволяет судить о концентрации

атерогенных липопротеинов в плазме, но более доступен, чем определение apoB и apoA1.

4.9.9 Исключение вторичной дислипидемии.

Дислипидемия может быть вторичной к различным состояниям, устранение которых может привести к нормализации липидного обмена без специальной гиполипидемической терапии. В особенности это касается гипотиреоза. Вторичная дислипидемия, так же встречается при злоупотреблении алкоголя, диабете, синдроме Иценко-Кушинга, болезнях почек и печени, при применении некоторых медикаментов (кортикостероидов, изотретиноин и этретинат, циклоспорин). Пациенты, которые могут иметь генетически обусловленную дислипидемию, например семейную гиперхолестеринемию, должны получить специализированную консультацию, включая молекулярную диагностику.

Таблица 16 Стратегия вмешательств в зависимости от общего кардиоваскулярного риска и ЛПНП

Общий кардио- васкулярный риск (SCORE) %	Уровень ЛПНП				
	<70 мг/дл <1.8 ммоль/л	70 <100 мг/дл 1.8 <2.5 ммоль/л	100 <155 мг/дл 2.5 <4.0 ммоль/л	155 <190 мг/дл 4.0 <4.9 ммоль/л	>190 мг/дл >4.9 ммоль/л
<1	Без вмешательства	Без вмешательства	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, рассматривать лечение, если не поддается контролю
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 до <5	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, рассматривать лечение, если не поддается контролю	Изменение образа жизни, рассматривать лечение, если не поддается контролю	Изменение образа жизни, рассматривать лечение, если не поддается контролю
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, или высокий риск	Изменение образа жизни, рассматривать лечение	Изменение образа жизни, рассматривать лечение	Изменение образа жизни, рассматривать лечение немедленно	Изменение образа жизни, рассматривать лечение немедленно	Изменение образа жизни, рассматривать лечение немедленно
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 или очень высокий риск	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, рассматривать лечение немедленно	Изменение образа жизни, рассматривать лечение немедленно	Изменение образа жизни, рассматривать лечение немедленно	Изменение образа жизни, рассматривать лечение немедленно
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

4.9.10 Кого следует лечить и каковы цели?

В основном, общий холестерин плазмы должен быть 5 ммоль/л (190 мг/дл), и холестерин ЛПНП - 3 ммоль/л (115 мг/дл). У субъектов высокого кардиоваскулярного риска терапевтические цели должны быть более жесткими. Целевой уровень холестерина у пациентов самого высокого риска - ЛПНП < 1.8 ммоль/л (менее 70 мг/дл) или $\geq 50\%$ снижение холестерина ЛПНП от начального, когда целевой уровень не может быть достигнут; у пациентов высокого риска целевой уровень холестерина ЛПНП - 2.5 ммоль/л (менее чем 100 мг/дл). У субъектов среднего риска (при оценивании по шкале SCORE уровень риска ≥ 1 до 5%), целевой уровень холестерина ЛПНП - 3.0 ммоль/л (менее чем 115 мг/дл). У асимптомных индивидуумов первый этап – оценка кардиоваскулярного риска и идентификация тех компонентов риска, которые могут быть модифицированы.[42] Оценка риска должна пересматриваться с 5-и летним интервалом, если кардиоваскулярный риск низкий и/или нет существенных изменений относительно оценки больших факторов риска. Оценка риска не целесообразна в отношении семейной гиперхолестеринемии, если общий холестерин 8 ммоль/л (320 мг/дл) и холестерин ЛПНП 6 ммоль/л (240 мг/дл), с определением таких пациентов, как имеющих высокий общий кардиоваскулярный риск. Семейная гиперхолестеринемия характеризуется доминантным типом наследования, с распространенностью 1 на 500 европейского населения, наиболее часто в основе лежит мутация гена рецептора ЛПНП и характеризуется очень высоким уровнем холестерина (обычно 5 - 10 ммоль/л или 200–400 мг/дл).[42] Успех гиполипидемической терапии зависит от уровня начального риска, чем больше риск, тем более выражена эффективность. (Таблица 16). Не наблюдается отличий в эффективности терапии между женщинами и мужчинами, разными возрастными группами, даже в отношении возраста 75 лет, хотя успех гиполипидемической терапии у здоровых женщин не доказан.[485]

Не смотря на то, что низкий уровень ЛПВП – независимый фактор кардиоваскулярного риска, нет специальных целевых уровней терапии, общепринятая концентрация 1.0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1.2 ммоль/л (45 мг/дл) у женщин. Соответственно уровень триглицеридов натощак должен быть 1.7 ммоль/л (150 мг/дл).

4.9.11 Пациенты с заболеваниями периферических артерий.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и сонных артерий – состояния, эквивалентные факторам кардиоваскулярного риска и гиполипидемическая терапия рекомендована этим пациентам, не зависимо от уровня липидов в плазме.[472,486] Однако, увеличенный интимо-медиаальный индекс не является показанием к гиполипидемической терапии у пациентов с отсутствием визуализации атеросклеротических бляшек, недоказанной ишемической болезнью сердца или отсутствием других факторов риска. Хотя аневризма брюшного отдела аорты – также состояние, эквивалентное кардиоваскулярному фактору риска, нет данных, подтверждающих, что статинотерапия в этих случаях приводит к снижению периоперационной

кардиоваскулярной заболеваемости и летальности у таких пациентов.[220,487] Успех гиполипидемической терапии при атеросклеротическом поражении в других артериях (в т.ч. почечных) доказан.[488]

4.9.12 Профилактика инсульта.

В противоположность более ранним исследованиям, последние показали, что высокий уровень холестерина – фактор риска ишемического, но не геморрагического инсульта.[489] Главные исследования эффективности статинов продемонстрировали значительное снижение частоты инсультов у пациентов с кардиоваскулярной патологией в основном благодаря снижению частоты ишемических инсультов.[469] Возрастание концентрации триглицеридов и холестерина ЛПНП также было ассоциировано с увеличением уровня негеморрагического инсульта.[490,491] Таким образом, пациенты с ишемической цереброваскулярной болезнью требуют такого же уровня внимания в отношении контроля липидов плазмы крови, как и пациенты с ИБС. С целью профилактики инсульта терапия статинами должна быть начата у всех пациентов с доказанным атеросклеротическим поражением сосудов и у пациентов высокого риска для предотвращения развития и прогрессирования ИБС. После цереброваскулярных событий, статины должны назначаться пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой для предотвращения дальнейших кардиоваскулярных событий, но с учетом риска геморрагического инсульта, если нет очевидного атеросклеротического поражения сосудов или высокого кардиоваскулярного риска.

4.9.13 Пациенты с хроническим заболеванием почек (ХЗП).

Хроническое заболевание почек характеризуется сочетанием дислипидемии (высокий уровень триглицеридов, высоким уровнем холестерина ЛПНП, низким уровнем ЛПВП).[492] Микроальбуминурия – кардиоваскулярный фактор риска, прогрессивно увеличивается по мере ухудшения функции почек. ХЗП (2–5 стадии т.е. СКФ ниже 90 мл/мин^{1.73} м²) – известный фактор кардиоваскулярного риска, уровень ЛПНП у этих пациентов должен быть адаптирован, в зависимости от уровня почечной недостаточности.[42] Доза статинов должна назначаться в зависимости от СКФ. Терапия статинами эффективна в отношении кардиоваскулярных исходов при 2 и 3 стадиях ХЗП и замедляет снижение почечной функции.[493]

4.9.14 Пациенты после трансплантации.

Дислипидемия характерна для пациентов после трансплантации органов в связи с комбинацией факторов, связанных с исходным заболеванием, образом жизни, лечением, включая иммуносупрессивную терапию. С учетом кардиоваскулярного риска у пациентов этой группы, фармакотерапия назначается достаточно часто и статины – препараты первой линии в рекомендациях. Первоначально назначаются низкие дозы с постепенной титрацией и учетом возможного взаимодействия между лекарствами, в особенности при одновременном назначении циклоспорина. Пациентам с непереносимостью

статинов или тем, у которых наблюдается значительная дислипидемия и высокий резидуальный риск, не смотря на прием максимально переносимой дозы статинов, может быть назначена альтернативная или дополнительная терапия: эзетимиб – у пациентов с преимущественным повышением холестерина ЛПНП, фибраты (в комбинации со статинами) или ниацин - при выраженной гипертриглицеридемии и/или низким уровне ЛПВП.[494]

4.9.15 Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС)

Всем пациентам с ОКС должны назначаться высокие дозы статинов в как можно более ранний период на протяжении госпитального периода с целевым уровнем холестерина ЛПНП 1.8 ммоль/л (70 мг/дл).[466, 467] Ранняя фармакотерапия должна комбинироваться с эффективными изменениями образа жизни, в частности, уделению особого внимания в изменении диеты после выписки из стационара. Липиды крови должны контролироваться через 4 - 6 недель после ОКС, для того, чтобы определить, был ли достигнут целевой уровень показателей с дальнейшей коррекцией дозы.

4.9.16 Препараты.

В настоящее время доступная липидснижающая терапия включает в себя ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины), фибраты, секвестранты желчных кислот (анионнообменные смолы), ниацин (никотиновая кислота), селективные ингибиторы абсорбции холестерина (например эзетимиб). Статины снижают кардиоваскулярную смертность и заболеваемость благодаря снижению уровня холестерина ЛПНП, так же как и интервенция на коронарных артериях.[166,436] Статины в дозировках, которые эффективно (на 50% и более) снижают уровень холестерина ЛПНП, приостанавливают прогрессирование, а по некоторым данным могут даже приводить к регрессу коронарного атеросклероза.[495] Поэтому они должны использоваться как препараты первого выбора у пациентов с гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией. Повышение активности печеночных ферментов плазмы происходит достаточно редко и носит в большинстве случаев обратимый характер. У 5 - 10% пациентов, принимающих статины, развивается миопатия, но рабдомиолиз встречается в единичных случаях.

Риск миопатии может быть минимизирован путем выявления потенциально уязвимых пациентов и/или воздержания комбинации статинов с отдельными препаратами (Таблица 17). Поскольку статины назначаются на долговременной основе, возможные взаимодействия с другими лекарственными средствами заслуживают особого и непрерывного внимания, так как многие пациенты получают фармакологическую терапию сопутствующих заболеваний.[496] В целом, терапия статинами характеризуется достаточно надежным профилем безопасности и более ранние предположения о том, что гиполипидемическая терапия может служить причиной увеличения уровня некардиоваскулярной смертности (например, за счет рака, суицидов, депрессии) или психических нарушения не подтвердились. Существуют данные, указывающие на то, что повышение уровня глюкозы крови и уровня HbA1c, то есть повышение риска

сахарного диабета 2 типа, могут быть в качестве возможного негативного влияния долгосрочной терапии статинами, но выгоды от применения статинов значительно перевешивают риски для подавляющего большинства пациентов.[497,498] Терапия препаратами других групп: селективные ингибиторы абсорбции холестерина не используются в качестве монотерапии с целью снижения уровня холестерина ЛПНП. Секвестранты желчных кислот также снижают концентрацию холестерина ЛПНП, имеют тенденцию к снижению триглицеридов. Фибраты и ниацин используются первично для снижения уровня триглицеридов и повышения уровня ЛПВП, тогда как рыбий жир (омега-3 ненасыщенные жирные кислоты) в дозировке 2 – 4 г/сутки используется для снижения уровня триглицеридов.[479,499] Когда уровень триглицеридов превышает 10 ммоль/л (900 мг/дл), для предотвращения панкреатита следует добиваться снижения уровня не только медикаментозно, но и благодаря воздержанию приема алкоголя, лечению диабета инсулином, отказу от терапии эстрогенами и т.д. В редких случаях, при выраженной первичной гипертриглицеридемии, необходимо полное прекращение приема алкоголя, строгое воздержание от приема жиров, как животного, так и растительного происхождения. Фибраты – препараты выбора у этих пациентов, и назначение омега-3 рекомендуется в дополнение при недостаточном снижении уровня триглицеридов.

Таблица 17 Препараты, которые могут увеличить риск развития миопатии и рабдомиолиза при использовании одновременно со статинами.

Циклоспорин, такролим
Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин)
Противогрибковые препараты группы азолов (итраконазол, кетоконазол, флуконазол)
Антагонисты кальция (мибефрадил, дилтиазем, верапамил)
Нефазодон
Ингибиторы протеазы ВИЧ (ампренавира, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир)
Силденафил
Другие Дигоксин, ниацин, фибраты (особенно гемфиброзил)

4.9.17 Комбинация препаратов.

У пациентов с дислипидемией, особенно с установленным диагнозом ИБС, диабетом, или у асимптомных индивидуумов высокого риска, не всегда удается достигнуть терапевтических целей. Поэтому возникает необходимость в назначении комбинированной терапии. Для более выраженного снижения холестерина ЛПНП рекомендуется комбинация статинов и секвестрантов жирных кислот, или статинов и эзетемиба. Другое преимущество комбинированной терапии – возможность применения статинов в более низких дозировках, что позволяет избежать возможных побочных эффектов. Однако статины должны

назначаться в максимально переносимых дозировках для достижения целевого уровня снижения холестерина перед назначением комбинированной терапии.[500]

Комбинация ниацина и статинов увеличивает уровень холестерина ЛПВП и снижает уровень триглицеридов лучше, чем применение этих препаратов по отдельности, но ощущение приливов – главный побочный эффект применения ниацина, который может быть причиной низкой комплаентности. Добавление ларопипранта к неацину может помочь в уменьшении выраженности этого побочного эффекта. Фибраты, в особенности фенофибрат, могут быть полезны не только в отношении снижения повышенной концентрации триглицеридов и повышении низкой концентрации холестерина ЛПВП, но могут также способствовать снижению холестерина ЛПНП в случае дополнения к назначению статинов. В случае назначения этой комбинации следует избегать назначения других препаратов, которые метаболизируются при помощи системы цитохром Р450. Фибраты должны преимущественно назначаться утром, а статины вечером для того, что бы избежать совпадений пиковых концентраций и предотвратить возможное развитие миопатий. Пациенты должны быть проинструктированы о возможном развитии миопатии, несмотря на то, что этот побочный эффект встречается достаточно редко. Не рекомендовано совместное использование гемфиброзила и статинов. В том случае, если целевые показатели липидного спектра не могут быть достигнуты даже при назначении максимальных доз комбинированной терапии, пациенты все равно должны продолжать прием препаратов для улучшения липидного обмена. У таких пациентов особое внимание следует уделить другим факторам риска для того, чтобы снизить общий риск.

4.9.18 Аферез ЛПНП.

В редких случаях пациенты с выраженной гиперхолестеринемией, особенно индивидуумы с гомозиготным вариантом семейной гиперхолестеринемии, требуют специальной оценки для возможного проведения афереза ЛПНП. При необходимости использования этой дорогой но эффективной технологии, ЛПНП удаляются из плазмы в процессе экстракорпоральной циркуляции раз в неделю или через неделю.

Наиболее важная новая информация.

- Контроль концентрации холестерина ЛПНП рекомендован для скрининговой оценке липидного обмена для оценки риска и контроля терапии
- Контроль холестерина ЛПВП так же рекомендован как чувствительный фактор риска, но нет рекомендованных целевых уровней для терапии.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Нет статистически достоверных данных о том, что уровень триглицеридов или холестерина ЛПВП должен приниматься во внимание как целевой в терапии, для снижения кардиоваскулярного риска.
- Нет статистически достоверной информации, приведет ли снижение липопротеина(а) на фоне терапии статинами к снижению кардиоваскулярного риска.

- Определение ЛПВП не высокой плотности имеет предпочтение, перед расчетным определением уровня холестерина ЛПНП, но нет данных о практическом применении.
- Существуют доказательные данные о том, что некоторые изменения в диете в сочетании с медикаментозной терапией могут оказывать благоприятный эффект в отношении снижения кардиоваскулярного риска.
- Нет доказательных данных о влиянии комбинированной гиполипидемической терапии на кардиоваскулярный риск.

4.10 Антитромбоцитарная терапия.

4.10.1 Антитромбоцитарная терапия у пациентов без повышения кардиоваскулярного риска.

Первичная профилактика у пациентов без повышенного кардиоваскулярного риска исследовалась при длительном назначении аспирина по сравнению с плацебо в шести обзорных трайлах, включавших 95 000 пациентов. Снижение риска с 0.57% до 0.51% в течение года было доказано Рабочей группой по вопросам предотвращения тромбоза Antithrombotic Trialists' Collaboration.[507] Это соответствовало редукции риска на 12% в основном за счет не фатальных инфарктов миокарда. Наблюдалось незначительное увеличение частоты гемморагических инсультов и снижение частоты ишемических инсультов. Эффект применения в отношении ишемических инсультов не был статистически значимым. Наблюдалось увеличение частоты больших гастроинтестинальных кровотечений и экстракраниальных кровотечений на 0.03% в течение года. Частота кардиоваскулярной смертности не менялась на фоне применения аспирина. Следовательно, аспирин не может быть рекомендован для первичной профилактики, что связано с риском увеличения кровоточивости. В исследовании Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance (CHARISMA), которое включало пациентов с несколькими факторами риска клопидогрел не показал преимущества в применении, по сравнению с аспирином. Риск васкулярной смертности не менялся на фоне лечения аспирином.[514]

4.10.2 Антитромбоцитарная терапия у пациентов с повышенным кардиоваскулярным или цереброваскулярным риском.

В случаях острой церебральной ишемии аспирин снижает риск новых васкулярных событий в течение 2 – 4 недель (RR 0.78, 95% CI 0.76–0.80), благодаря предотвращению четырех повторных инсультов и пяти васкулярных смертей на 1000 пациентов.[515] В отношении ведения эпизода острой коронарной ишемии (нестабильной стенокардии, ИМ без подъема сегмента ST [NSTEMI], ИМ с подъемом сегмента ST [STEMI]), двойная антитромбоцитарная терапия, включавшая клопидогрель и аспирин показала снижение риска инфаркта миокарда, инсульта, смертности через 14 дней с 10.1% до 9.2% (P = 0.002) при STEMI [Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)], [504] и с 6.4%

до 4.5% ($P = 0.03$) на протяжении более 8 месяцев у пациентов с NSTEMI [Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)].[505]

Рекомендации по антитромботической терапии

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
При ОКС и в течении следующих 12 месяцев, к двойной антитромбоцитарной терапии с ингибитором P2Y ₁₂ (тикагрелора или прасугрель) рекомендуется назначение аспирина, при отсутствии противопоказаний (например, чрезмерный риск кровотечения).	I	B	Сильный	501–503
Пациентам, которые не могут получить тикагрелор или прасугрель рекомендуется клопидогрель (600 мг -нагрузочная доза, 75 мг - суточная доза)	I	A	Сильный	504, 505
Через 12 месяцев после ИМ для вторичной профилактики рекомендуется аспирин	I	A	Сильный	506, 507
Пациентам с не-кардиоэмболической ТИА или ишемическим инсультом для вторичной профилактики рекомендуется или дипиридамолом + аспирин, или клопидогрель.	I	A	Сильный	508–511
В случае непереносимости дипиридамола (головная боль) или клопидогреля, рекомендуется аспирин.	I	A	Сильный	506, 507
Для пациентов с не-кардиоэмболическими церебральными ишемическими событиями, антикоагулянты не имеют преимуществ в сравнении аспирином и не рекомендуются.	III	B	Слабый	512, 513
Аспирин или клопидогрель не рекомендуется у лиц без сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, из-за повышенного риска кровотечений.	III	B	Слабый	507

У пациентов с ОКС, которым планировалось применение ранней инвазивной стратегии, двойная антитромбоцитарная терапия с использованием ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор или прасугрель) в дополнение к аспирину, показала преимущество перед клопидогрелем и аспирином. При назначении тикагрелора в течение 12 месяцев частота конечных сложных точек, включавших смертность от сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт была 9.8% по сравнению с 11.7% у тех пациентов, которые получали клопидогрель (HR 0.84, 95% CI 0.77–0.92; $P = 0.001$). Не было выявлено значительных отличий в частоте больших кровотечений между двумя группами.[501 – 503]

При назначении прасугреля первичные точки эффективности были 9.9% по сравнению с группой пациентов, принимавших клопидогрель (HR 0.81, 95% CI 0.73–0.90; $P = 0.001$). Риск больших кровотечений увеличивался на фоне применения прасугреля.[501]

Аспирин – наиболее изученный препарат, используемый для долгосрочной вторичной профилактики после инфаркта миокарда, инсульта или поражении периферических артерий. В мета-анализах, включавших 16 трайлов, 17 000 пациентов, было выявлено, что назначение аспирина было связано с серьезными васкулярными событиями у 6.7% пациентов в год по сравнению с 8.2% пациентов в группе контроля. Общий риск инсульта был 2.08% в год против 2.59% ($P = 0.002$) и коронарных событий 4.3% в год против 5.3% ($P = 0.0001$). Назначение аспирина было связано с 10% снижением общей смертности (RR 0.90, 95% CI 0.82–0.99), и было также ассоциировано со значительным увеличением частоты больших кровотечений, тем не менее, успех применения аспирина превышал риск кровотечения. У пациентов, в анамнезе которых был ИМ, инсульт или болезнь периферических артерий, клопидогрел исследовался в сравнении с аспирином в исследовании Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE),[509] которое показало незначительное преимущество клопидогреля, частота серьезных васкулярных событий была 5.32% в год при применении клопидогреля против 5.83% при приеме аспирина ($P = 0.043$). Кровоточивость встречалась немного чаще при применении аспирина. Двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелем плюс аспирином по сравнению с клопидогрелем у пациентов с транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом была связана с увеличением больших кровотечений в исследовании Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke (MATCH),[510] и не рекомендована при церебральной ишемии. У пациентов с предшествующим некардиоэмболическим ишемическим инсультом двойная антитромбоцитарная терапия с дипиридамолом и аспирином показала преимущество перед аспирином.[511] У таких пациентов пероральные антагонисты витамина К не показали преимущества перед монотерапией аспирином, но их применение было ассоциировано с более высоким риском кровотечения.[512, 513] У пациентов с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом, прямое сравнения дипиридамола плюс аспирин против клопидогреля в качестве монотерапии [508] показала схожую частоту повторных инсультов, включая геморрагический инсульт (916 против 898; HR 1.01, 95% CI 0.92–1.11). Наблюдалась более высокая частота больших геморрагических событий на фоне комбинации дипиридамола и аспирина (4.1% против 3.6%). Инсульт, инфаркт миокарда, васкулярная смерть случались одинаково часто – 13.1% в обеих подгруппах.

4.10.3 Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий.

Инсульт – наиболее грозное осложнение фибрилляции предсердий. ФП часто остается не диагностированной и нелеченной патологией, которая является причиной острого ишемического инсульта. Рекомендации по анти тромботической терапии основываются на наличии у пациента факторов риска инсульта и тромбоземболии и мы обращаемся к последним рекомендациям ведения пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов.[516,517]

Наиболее важная новая информация:

- У пациентов с ОКС двойная антитромбоцитарная терапия ингибитор P2Y₁₂ плюс аспирин имеет преимущество по сравнению с клопидогрел плюс аспирин.
- Опыт длительного применения новых антитромбоцитарных препаратов не достаточен

4.11 Приверженность.

Основные тезисы.

- Приверженность к медикаментозной терапии у пациентов высокого риска и пациентов с ИБС остается достаточно низкой. Несколько интервенционных вмешательств оказывают положительное влияние на компленс пациента.

Рекомендации по приверженности пациентов

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Необходимо оценивать приверженность пациентов к лечению и выявлять причины несоблюдения рекомендаций в целях дальнейших мероприятий, направленных на индивидуальные потребности пациента.	I	A	Сильный	518–520
В клинической практике рекомендуется снижать требования к низкому приемлемому уровню. Кроме того, должны проводиться повторные мониторинги и обратная связь. В случае постоянного несоблюдения рекомендаций, если возможно, должны быть предложены мультисессионные или комбинированные поведенческие вмешательства.	IIa	A	Сильный	520

4.11.1 Почему пациенты не принимают назначенную терапию?

Большое количество исследований показало низкую приверженность к приему медикаментов у пациентов высокого риска и у пациентов с ИБС, что является причиной более худших исходов и более высокой стоимости лечения. Например, на протяжении 1 месяца после острого инфаркта миокарда 25–30% прекратило прием по крайней мере одного медикамента. Через год только 50% пациентов постоянно принимает статины, бета-блокаторы, антигипертензивную терапию.[518,519] Причины низкой приверженности различны. Как представлено в таблице 18 существует 5 категорий потенциальных причин низкой приверженности, включая причины связанные системой охраны здоровья, условиями, пациентом, терапией и социо-экономическими факторами.[518]

Причины, связанные со стоимостью медикаментов актуальны во многих системах здравоохранения, особенно в группе пожилых пациентов с низким социо-

экономическим статусом. Например, приверженность гиполипидемической терапии у американских ветеранов падает по мере снижения доплаты за лечение. Депрессия удваивает вероятность низкой приверженности приема медикаментов, даже после контроля возраста, этнической принадлежности, образования, социальной поддержки, и разграничения пациентов по группам в зависимости от степени выраженности кардиальной патологии.[522]

Таблица 18 Причины несоблюдения рекомендаций в лечении, согласно ВОЗ.

Категория несоблюдения	пример
Система здравоохранения	Низкое качество отношений медперсонала и пациента; слабые знания в препаратах и / или плохое соблюдение рекомендаций; низкая коммуникация (например, ограниченные, сложные или запутанные рекомендации), отсутствие доступа к услугам здравоохранения, отсутствие преемственности оказания медицинской помощи.
Состояние	Бессимптомная хроническая болезнь (недостаток явных признаков); сопутствующие психические расстройства (например, депрессия).
Пациент	Физические нарушения (например, проблемы со зрением или нарушение слуха); когнитивные нарушения, психологические / поведенческие факторы (например, отсутствие мотивации, низкая самооценочность, импульсивность); молодой возраст.
Терапия	Сложность схемы, побочные эффекты.
Социально-экономические	Низкая грамотность, высокая стоимость лекарств, плохая социальная поддержка.

Причины неприверженности к терапии могут носить групповой характер, например, индивидуумы с асимптомными проявлениями болезни, множественными факторами риска могут иметь более четкую мотивацию к терапевтическому режиму. Эта ситуация требует пристального внимания клинициста, который должен давать определенные рекомендации пациенту для обеспечения долговременной помощи.[519]

С другой стороны, клиницисты не всегда доносят до пациентов ключевые моменты медикаментозной терапии (в т.ч. возможные побочные эффекты, длительность приема медикаментов, режим и особенности применения).[523] Следовательно, существует необходимость проводить тренинги клиницистов, направленные на обучение выявлению факторов низкой приверженности терапии и их преодолению. Недавние аналитические обзоры выявили несколько типов вмешательств, которые могут быть эффективными в улучшении приверженности при хронических медицинских состояниях, правда их влияние на приверженность было разным, а следовательно, конечные точки отличались.[520] Изолированное снижение дозы приводит к выраженному эффекту (доверительный интервал 0.89–1.20), но другие вмешательства, такие как повторный мониторинг и обратная связь не оказывали столь выраженного влияния (доверительный интервал 0.27–1.2), мультисессионная информация (доверительный интервал 0.35–1.13),

комбинированное воздействие на поведение (доверительный интервал 0.43–1.20) эффективность, колеблющуюся от низкой до сильной.[520] В клинической практике, клиницист должен обращать внимание на приверженность к медикаментозной терапии, выявлять причины возможной низкой приверженности и способствовать укреплению приверженности, согласно установленным принципам (Табл. 19). В дополнение, следует отметить, что приверженность на фоне приема плацебо также продемонстрировала лучшую выживаемость [524], что может быть связано с более ответственным отношением к здоровому образу жизни (см. Раздел 4.1). Нарушение дозирования у пациентов высокого кардиоваскулярного риска можно предотвратить путем назначения комбинированной терапии в составе одной таблетки ‘polypill’.[525,526] В недавно проводившейся II фазе рандомизированного трайла, включавшего индивидуумов среднего возраста без ИБС, было продемонстрировано, что назначение комбинированной терапии в одной таблетке ‘Polycap’ обуславливало снижение множественных факторов риска.[527]

Таблица 19 Рекомендации для содействия приверженности к лечению

• Обеспечить четкие рекомендации о преимуществах и возможных побочных эффектах препарата, продолжительности и сроках приема.
• Рассмотреть привычки и предпочтения пациентов.
• Уменьшить дозу до самого низкого возможного уровня.
• Спрашивать у пациента, как лекарство действует на них, и обсуждать возможные причины несоблюдения (например, побочные эффекты, жалобы).
• Реализация повторных мониторингов и обратной связи.
• В случае нехватки времени, когда это необходимо и возможно, привлекать ассистентов-врачей и / или мед. сестер.
• В случае постоянного несоблюдения врачебных рекомендаций, предложить мультисессионные или комбинированные поведенческие вмешательства.

Наиболее важная новая информация.

- Очевидно предположение, что упрощение режима дозирования, путем назначения комбинированной терапии в одной таблетке – наиболее эффективный подход в достижении лучшей приверженности медикаментозной терапии.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Доказательства о возможном влиянии на приверженность к терапии в различных группах пациентов (в зависимости от возраста, пола, экономического статуса) ограничены

- Возможность рутинного назначения комбинированной терапии в одной таблетки в клинической практике требует дальнейшего изучения.

5. Где должны внедряться программы профилактики?

Основные тезисы

- Кардиоваскулярная болезнь – главная причина смертности, как среди мужчин, так и среди женщин, которая может быть всегда предотвращена.

Рекомендации по профилактике.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должна выполняться в повседневной жизни каждого, начиная с раннего детства и на протяжении зрелости и старения.	IIa	B	Сильный	528

Введение

Как было отмечено в разделе 2, предотвращение ИБС – подход, которому следует придерживаться на протяжении всей жизни, который в идеале должен начинаться с образования молодых родителей, продолжаться в дошкольном возрасте. В течение этих периодов должны быть сформированы предпочтения здорового питания, непосредственная радость и удовлетворение от физической активности, не связанная с тем, что это может предотвратить развитие болезни. В возрасте 11 – 12 лет или даже раньше, в зависимости от окружения, следует пропагандировать здоровый образ жизни без курения. У взрослых, в зависимости от системы здравоохранения, возможны различные варианты программ профилактики кардиоваскулярного риска: программы, связанные с деятельностью медсестер в обществе, превентивная работа врачей общей практики, практикующих кардиологов, госпитальные программы, и социальные программы.

В дополнение очевидна необходимость соответствующий законодательной активности, такой как ограничение использования транс-жиров, защита некурящих от пассивного курения, ограничение выпуска табачных изделий, программы повышения осведомленности о факторах риска негосударственных организаций, которые вместе с медицинскими сообществами, могут оказать существенную поддержку в борьбе за здоровье популяции. Вторичная профилактика кардиоваскулярных событий доказала свою важность и экономическую эффективность в структуре программы реабилитации. Все эти программы – важные компоненты предотвращения ИБС, но для улучшения состояния здоровья населения мало полагаться только на систему здравоохранения, как отметили Brown и O'Connor formulated: ‘Следует организовывать общества здоровья и инкорпорировать профилактику в нашу ежедневную жизнь.[529]

Наиболее важная новая информация.

- Запрет на курение в общественных местах приводит к уменьшению частоты инфарктов миокарда.

5.1 Профилактика кардиоваскулярной болезни – первичная помощь: роль медсестер.

Основные тезисы.

- Программы, координируемые медсестрами эффективны в различных сферах практики.

Рекомендации по скоординированной помощи медсестр

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Программы координации медсестр должны быть хорошо интегрированы в систему здравоохранения.	IIa	B	Сильный	35, 530, 531

Модели помощи медсестер изучались в нескольких рандомизированных трайлах вторичной профилактики и показали значительное положительное влияние на факторы риска, толерантность физической нагрузки, контроль уровня глюкозы, приверженность медикаментозной терапии, вместе со снижением кардиоваскулярных событий и смертности, регрессом коронарного атеросклероза, восприятием пациентов понятия здоровья, в сравнении с группой пациентов, которым оказывалась обычная медицинская помощь.[530,531] Другие исследования продемонстрировали эффективность работы медсестер в первичной помощи с большим успехом во вторичной, по сравнению с первичной профилактикой. [532 – 534]

5.1.1 Программы, координируемые медсестрами эффективны в различных системах здравоохранения.

В исследовании EUROACTION была оценена программа мультидисциплинарной профилактики, которая проводилась медсестрами, как на госпитальном, так и на этапе первичной помощи. В исследование включались пациенты из восьми стран, как с ИБС, так и пациенты высокого кардиоваскулярного риска.[35] Использовался семейный подход, направленный на коррекцию диеты, образа жизни, физической активности не только у пациентов, но и их партнеров, с тщательным контролем артериального давления, по сравнению с группой обычной медицинской помощи. группе с углубленным контролем медсестрами, были продемонстрированы более успешные исходы, включая регресс атеросклероза и снижение кардиальных событий.[535] Исследование

EUROACTION включало в себя восемь визитов с участием мультидисциплинарной команды и посещением групповых занятий в течение 16-недельного периода.

5.1.2 Тесный контакт необходим для изменения образа жизни, поведения.

В более ранних исследованиях использовались различные параметры, такие, как оценка риска, включение в исследование семьи, индивидуальное и групповое обучение, длительность исследования, интервенционные методики, поэтому они плохо сопоставимы. Характер и продолжительность обучения медсестер так же менялся в этих трайлах, так же как и привлечение мультидисциплинарной команды. Но успех такой интервенции был очевиден: не смотря на отличия дизайна исследований, наблюдалось достижение улучшения образа жизни и компленса пациентов. Дальнейшие исследования будут направлены на выявление оптимального формата интервью, для достижения оптимального снижения риска, и адаптации взаимодействия к пациентам различных групп риска, различных потребностей к медицинской помощи.[536,537] Последние нормативные документы, подписанные Preventive Cardiovascular Nurses Association, the Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), и Cardiovascular

Nursing Council of the АНА подчеркивают необходимость более активной позиции медсестер в профилактике кардиоваскулярной патологии.[531]

В данный момент существует очевидность, что программа терапии, включающая активное участие медсестер, мультидисциплинарные программы профилактики – более эффективны, по сравнению с обычной терапией в предотвращении кардиоваскулярного риска, и может быть адаптирована к различным типам систем здравоохранения. Работа медсестер играет большую роль в охране здоровья и во многих странах их подготовка включает в себя акцент на образовании пациентов, которое включает моделирование поведения пациентов

Наиболее важная новая информация:

Программы профилактики кардиоваскулярного риска с активным мультидисциплинарным участием медсестер более эффективны, по сравнению с обычными

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Оптимальная (и наиболее экономически выгодная) интенсивность и продолжительность отдельных компонентов вмешательства, которые должны базироваться на показателях снижения кардиоваскулярного риска в группе пациентов высокого риска или с сосудистой патологией
- Необходимы дальнейшие исследования для выявления знаний и методов, необходимых для разработки эффективных программ профилактики

5.2 Профилактика кардиоваскулярной патологии.

Основные тезисы

- Скрининг кардиоваскулярных факторов риска, включая липидный профиль, должен проводиться в возрасте ≥ 40 лет у мужчин и в возрасте ≥ 50 лет у женщин или постменопаузально.[42]

- Врачи общей практики – ключевые фигуры в инициировании, координировании, обеспечении долговременной профилактики сердечно-сосудистой патологии.[538]

В большинстве стран Европы врачи общей практики обеспечивают 90% общего количества консультаций и объема государственной медицинской помощи (профилактическая работа, скрининг болезней, мониторинг хронических заболеваний и их лечение). В случае предотвращения сердечно-сосудистых болезней они играют важную роль в индивидуальной оценке риска у лиц без диагностированной сердечно-сосудистой патологии, и необходимости дальнейшего вмешательства, на основе расчета индивидуального риска.

5.2.1 Определение индивидуального риска.

Несмотря на огромные затраты на сердечно-сосудистую патологию, значимая часть сердечно-сосудистой патологии остается не выявленной и не леченной. Даже среди пациентов с уже диагностированной патологией, существуют пробелы в терапии. Так среди пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, у 43% не происходит достижения целевого уровня общего холестерина (4.5 ммоль/л, 175 мг/дл) в Европе, 5 недостижение целевого уровня холестерина ЛПНП у 64% в США.[539] Продолжает иметь место вопрос дальнейшего влияния на другие факторы риска сердечно-сосудистой патологии, такие как курение, высокое артериальное давление и ожирение.[540]

Выполнение первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии находится в еще более плачевном состоянии из-за дополнительных трудностей выявления лиц, находящихся в группе высокого риска, и которые могли бы получить выгоду от превентивной терапии. Классический вариант расчета общего сердечно-сосудистого риска по принципу да/нет, присутствие/отсутствие, должен меняться с точки зрения концепции сердечно-сосудистого континуума, пример – шкала SCORE (см. раздел 3.1.3). Большинство настоящих способов расчета сердечно-сосудистого риска относятся к короткому периоду времени (5 или 10 лет), и поэтому неминуемо с большей вероятностью классифицируют пожилых пациентов в группу высокого риска, а молодых – в группу низкого риска.

Разработка методов расчета пожизненного риска необходима для выявления степени риска, не зависимо от возраста пациента. Расчет относительного риска, как противоположность абсолютному риску – другой вопрос в обсуждении сердечно-сосудистого риска у молодых пациентов.

5.2.2 Использование шкал риска в клинической практике

Большое количество исследований доказало пользу использования принципов профилактики и расчета риска в первичной помощи клиническими врачами.

Из наблюдений Европейской ассоциации кардиологов в отношении профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии следует: хотя большинство кардиологов и практикующих врачей (85%) знают о том, что они должны использовать оценку сердечно-сосудистого риска путем учета всех факторов риска, большинство (62%) практических врачей пользуются субъективными методами

оценки риска, и не прибегают к использованию специальных калькуляторов.[541] Наиболее частые причины недостаточного использования – политические предпосылки (40%), комплаенс пациента (36%), недостаток времени (23%). Интуитивная оценка риска, предпочитаемая многими практикующими врачами, которая основывается на опыте врача, обычно приводит к недооценке реального кардиоваскулярного риска.[542,543]

5.2.3 Препятствия рутинной оценки кардиоваскулярного риска.

В дополнение к непосредственному ограничению использования оценки риска, практикующими врачами были выделены некоторые другие причины недостаточного внедрения оценки риска. Опрос среди врачей общей практики и интернистов в двух областях Швеции показал, что 74% врачей никогда или редко пользуются принципами профилактики кардиоваскулярной патологии,[544], что связано с опасениями упрощения оценки риска (58%) или злоупотреблением в медицинской терапии(54%). Более половины клиницистов (57%) считают, что цифровая информация, которой рекомендуется пользоваться с целью организации профилактики, чаще бесполезна в клинической практике.[544] В ходе голландского исследования определялось качество использования таблиц риска, как ключевого компонента оценки степени риска для первичной профилактики, было выявлено, что знания клиницистов таблиц риска и умение донести эту информацию до пациента, влияет на имплементацию принципов профилактики.[545] Пациенты могут обладать неполным пониманием значимости таблиц, и того, как риск связан с развитием болезни.[546] Разработка методик обучения пациентов может помочь развитию понимания этих моментов и может так же привести к укреплению взаимодействия взаимоотношений врач-пациент.

Ограничение времени рутинной консультации пациента – широко известный барьер достижения оптимальной оценки кардиоваскулярного риска.[545,547]

Клиницисты также обеспокоены по поводу недооценки риска популяций, что может приводить к ошибочному назначению терапии.[545,547] Результаты Норвежского исследования говорят о том, что использование Европейской шкалы оценки риска SCORE может привести к двукратному увеличению частоты лиц, которым необходимы препараты для первичной профилактики кардиоваскулярной патологии.[548]

К группе риска с большей вероятностью относятся мужчины и пожилые лица, которым наибольшей вероятностью следует назначать гиполипидемическую терапию. Увеличение количества пациентов, которые получают препараты может привести к увеличению затрат на здравоохранение. Однако, моделирующие стратегии по эффективности использования ресурсов, выявили выгоду в экономических затратах на первичную профилактику ИБС, по сравнению с первичной профилактикой артериальной гипертензии и диабета.[547]

5.2.4 Методы улучшения осведомленности и имплементации шкалы риска.

Повышение осведомленности об общем риске необходимо пациентам, врачам соответствующих специальностей, политикам. Осознание индивидуального

преимущества – побуждающий вопрос для многих пациентов. Улучшение внедрения оценки риска можно достичь двумя подходами: стимуляция и компьютеризация.

Стимуляция доказала свою эффективность в Великобритании, где система качества и исходов (Quality and Outcomes Framework (QOF)) связала эффективность первичной профилактики с конечными точками, характеризующими уровень здравоохранения.[549]

Компьютеризация может происходить тремя путями, и в идеале должна включать все три. Самооценка индивидуального риска может производиться пациентом самостоятельно в режиме он-лайн, с использованием шкал риска, таких как SCORE. Оценка риска он-лайн может использоваться в зависимости от присутствия или отсутствия данных об уровне холестерина, измерения АД. Недостатком этого метода оценки риска – необходимая высокая мотивированность и компьютеризированность пациентов

Выделение пациентов высокого риска может происходить путем использования существующих клинических популяционных данных, путем создания перечня лиц с наиболее вероятно высоким риском кардиоваскулярной патологии, снижением затрат на медицинскую помощь путем обзвона таких пациентов. Этот подход требует формирования надежной базы данных и значительной финансовой поддержки, тем не менее он включает всех пациентов и обеспечивает рациональный подход в отношении выявления пациентов, которые с наибольшей вероятностью нуждаются в назначении терапии в приоритетном порядке. Наконец, встроенный калькулятор кардиоваскулярного риска автоматически рассчитывает риск на основе данных полученных из электронных данных пациента. Например, в Новой Зеландии, улучшение системы первичной помощи была успешной, увеличив выявление кардиоваскулярного риска с 4.7% до 53.5% в течение 12 месяцев ($n = 6570$);[550] интеграция системы веб-поддержки (PREDICT-CVD) в первичную помощь привела к четырехкратному улучшению подтверждения кардиоваскулярного риска в практике первичной медицинской помощи, включающей 3564 пациентов.[551] Недостаток этого подхода – необходимость наличие электронных данных, того факта, что данные часто теряются, отсутствие единого метода оценки.

5.2.5 Улучшение управления факторами риска. Хотя общая практика, в большинстве стран, играет уникальную роль в скрининге и идентификации пациентов, которыми необходима первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний, первичная профилактика играет важную роль в мониторинге и наблюдении за теми пациентами, которые определены в группу высокого риска и требующих вмешательства.

Имплементация стратегий для лучшего понимания советов по изменению образа жизни, и терапевтических мероприятий – общие как для первичной, так и для вторичной помощи.

Наиболее важная новая информация

- Существует несколько преград для внедрения профилактики, связанной с риском: оценка риска занимает время, упрощает сложную ситуацию, может привести к избыточному назначению медикаментов
- При использовании оценки риска, затраты на здравоохранение снижаются

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Применение оценки риска в общей практике не показало уменьшение серьезных событий, по сравнению с индивидуальной оценкой риска.
- Использование оценки риска, основанной на электронных данных пациентов, многообещающе, но требует дальнейшего изучения в общей практике.

5.3 Профилактика кардиоваскулярной патологии: роль кардиолога.

Основные тезисы:

- Практикующий врач-кардиолог должен быть консультантом в тех случаях, когда
есть сомнения по поводу использования профилактического лечения или когда обычные профилактические меры трудно применить
- Практикующий кардиолог должен учитывать рекомендации после выписки пациента из стационара после кардиальных событий или вмешательств.[82,437,552]

5.3.1 Роль кардиолога в общей практике, как консультанта.

Кардиологи, работающие вне стен стационара, вносят значительный вклад в профилактику кардиоваскулярной патологии, выступая в роли консультанта для врачей общей практики и общих интернистов. Практикующие кардиологи играют ключевую роль в оценке пациентов, которые имеют кардиальные проблемы, относительно кардиоваскулярного риска. Тщательное обследование практикующим кардиологом должно включать в себя оценку толерантности физической нагрузки, оценку структуры и функции сердца путем проведения эхокардиографии, оценку преклинического атеросклероза с помощью ультразвукового исследования сосудов. Это часто существенно меняет восприятие того, к какой категории риска относится пациент в сторону более серьезной группы риска. Несмотря на то, что выявление, основное лечение, изменение образа жизни, направленное на модификацию факторов риска производится врачами общей практики, практикующий кардиолог консультирует в спорных ситуациях назначения профилактической терапии, когда обычные методы профилактики тяжело применимы (в случаях никотиновой зависимости, резистентного ожирения, побочных эффектов, недостаточной эффективности медикаментозной терапии). Консультация кардиолога необходима при подборе заместительной гормональной терапии у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, при назначении антиагрегантной терапии у пациентов после ЧТКВ с дополнительной

необходимостью назначения пероральных антикоагулянтов (в т.ч. в случаях хронической ФП или у пациентов с механическими протезами клапанов сердца).

5.3.2 Внедрение доказательной медицины.

Кардиолог – клиницист, который в своей работе должен руководствоваться существующими гайдлайнами, рекомендациями, которые были даны при выписке пациента из стационара после кардиальных событий или вмешательств, для выбора дальнейшей стратегии ведения пациента. Кардиолог также помогает пациенту следовать рекомендациям, предоставляя необходимую письменную информацию о целях, сроках, режиме терапии.[82,552] Этот подход оказывает существенное влияние на среднесрочные прогнозы.[250,437] Более высокий уровень медицинской помощи, основанный на гайдлайнах и выполнении всех необходимых мер, связан с более выраженным влиянием на профилактику и повторные события. [82,437]

5.3.3 Улучшение уровня здравоохранения при помощи ведения электронной медицинской документации.

Распространение использования электронной медицинской документации может оказать позитивный вклад в работе практикующего кардиолога в отношении профилактики кардиоваскулярной патологии. Возможность более полного выявления пациентов с факторами риска, возможные проблемы медицинской помощи, контроль уровня вмешательства в отношении снижения риска, через заданные интервалы могут привести к лучшим исходам. Существует взаимосвязь между точностью распознавания, качеством помощи и приверженность к гайдлайнам.[437]

Наиболее важная новая информация

- Более высокий уровень медицинской помощи, основанного на гайдлайнах и выполнении всех необходимых мер, связан с более выраженным влиянием на профилактику и повторные события.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Позитивный вклад ведения электронной документации в отношении кардиоваскулярной профилактики требует дальнейшего исследования. Должны быть взвешены все «за и против» в отношении возможной утраты контроля над конфиденциальностью информации

5.4 Первичная помощь, основанная на программах самопомощи.

Во многих странах существуют специальные сообщества, которые поддерживают развитие программ самопомощи для кардиологических пациентов, которые организуют группы взаимопомощи. Большинство из этих программ организованы самими пациентами с ИБС, независимо от того, какой диагноз у

них в анамнезе: инфаркт миокарда, ЧТКВ, АКШ или застойная сердечная недостаточность. Информация о необходимости следования гайдлайнам необходима для мотивирования пациентов в следовании оптимальной поддерживающей терапии, поскольку существует общая тенденция отказа от нее в течении 6 месяцев после выписки из стационара после перенесенного инфаркта миокарда, ЧТКВ, АКШ.[250] Регулярные физические упражнения под контролем физиотерапевта или самостоятельно помогают осознанию важности поддержания хорошей физической формы. С другой стороны, нарастающая стенокардия на фоне физических упражнений более высокого уровня, по сравнению с обычным ежедневным, может служить сигналом о необходимости консультации кардиолога.

Рекомендации по программам самопомощи

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Пациенты с кардиоваскулярными заболеваниями могут участвовать в программах самопомощи для повышения или поддержания осведомленности о необходимости управления факторами риска в поддержании физической формы или тщательном самоконтроле приема пероральных антикоагулянтов.	IIa	B	Сильный	553

В группах самопомощи пациентов с застойной сердечной недостаточностью особое внимание уделяется контролю веса с соответствующей диуретической терапией, низкому уровню физической активности, включая дозированную физическую нагрузку, с целью поддержания мышечной силы путем тренировки отдельных групп мышц с целью предотвращения переутомления.[205]

Пациенты с ФП или после замены клапанов на механические протезы, которые требуют пожизненной терапии пероральными антикоагулянтами, должны быть обучены в рамках основной программы рекомендаций самопомощи, а также следить за контролем МНО с интервалом в неделю и соответствующим индивидуальным подбором дозы антагониста витамина К с целью достижения целевого уровня гипокоагуляции при равновесии между профилактикой тромбоэмболических событий и возможной кровоточивостью. Хотя не было разницы по жестким конечным точкам, такие программы приводят к улучшению качества жизни, большей независимости пациента.[553] В дополнение, пациенты с протезированными клапанами могут иметь необходимость в проведении хирургических процедур, таких как хирургия предстательной железы, протезирование тазобедренных или коленных суставов, онкологические операции, экстракция зубов, и другие хирургические процедуры, когда необходимо применение периоперационной антикоагуляции, а также рекомендаций по профилактике бактериального эндокардита. Публикация журналов, ориентированных на пациентов обычно инициируется соответствующими кардиологическими сообществами, способствует осведомленности пациентов о необходимости оптимального лечения, здорового образа жизни для того, чтобы

контролировать факторы риска такие как: поддержание статуса вне курения, увеличения уровня регулярной физической активности, актуальность средиземноморской диеты.[554] Сама идея программ самопомощи направлена на увеличение ответственности пациентов в достижении оптимального лечения, повышения уровня образованности пациентов, как партнеров для более гармоничного взаимодействия.

Наиболее важная новая информация

- Группы самопомощи способствуют повышению независимости и улучшению качества жизни

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- На данный момент нет рандомизированных исследований, которые оценивали бы эффективность работы групп самопомощи, с контролем жестких конечных точек.

5.5 Госпитальные программы.

5.5.1 Рекомендации пациенту при выписке из стационара должны основываться на доказательных принципах.

Гайдлайны по ведению болезни после кардиоваскулярных событий направлены на минимизацию риска дальнейших кардиоваскулярных событий. Однако только около половины всех пациентов было выписано из стационара с оптимальной схемой медикаментозной терапии в наблюдательном исследовании 5353 пациентов с острым инфарктом миокарда, с учетом стандартов, предписываемых гайдлайнами.[555]

Рекомендации по программам в стационаре.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Для минимизации побочных эффектов все пациенты с ССЗ должны быть выписаны из стационара с четкими рекомендациями по лечению.	I	B	Сильный	250, 555

Процент пациентов, выписанных на оптимальной медикаментозной терапии, может колебаться у пациентов с различными диагнозами, возрастом, гендерной принадлежностью, различным видом вмешательств и процедур; 556 пациентов, выписанных на менее оптимальной схеме терапии, имело худший годичный прогноз.[555] В национальной программе АНА—‘Get with the Guidelines’—медикаментозное лечение имело прогностическое значение, включало иАПФ, аспирин, бета-блокаторы, гиполипидемическую терапию, так же как и советы о вреде курения и консультации. Показатели комплайенса были наилучшими у пациентов после ЧТКВ (71.5%), немного хуже у пациентов после АКШ (65.1%),

затем у пациентов без вмешательств (62.1%). Мультифакторный анализ, основанный на 14 клинических исследованиях, подтвердил, что наилучшие показатели комплайенса были у пациентов после ЧТКВ, на втором месте были пациенты после АКШ, и наихудшие – у пациентов без вмешательств.[556] Новые рекомендации ESC предоставляют перечень необходимых мер после выписки из стационара, необходимых для модификации факторов риска, изменения образа жизни, касательно всех пациентов с диагнозом ОКС, включая рекомендации касающиеся кардиоваскулярной профилактики и программ реабилитации.[557]

5.5.2 Необходимость систематического улучшения программ.

Внедрение интенсивных, образовательных, процесс-ориентированных на улучшение качества программ, основывалось на рекомендациях по вторичной профилактике Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца (2001года),[558] привело к улучшению комплайенса в отношении приема аспирина, иАПФ, гиполипидемической терапии, воздержания от курения, следования диете.[559]

Программа улучшения качества низкой интенсивности в рандомизированном национальном исследовании, в котором участвовали пациенты после АКШ из 458 госпиталей, включала в себя стимулирующую информацию для пациентов, образовательные материалы для пациентов, которые подчеркивали важность вторичной медикаментозной профилактики и изменения образа жизни. Значительное улучшение наблюдалось в показателях вторичной профилактики с лучшей приверженностью к гайдлайнам во всех подгруппах пациентов, в особенности у женщин и пожилых, предшествующие пробелы в терапии были практически нивелированы, наблюдалось улучшение в применении гиполипидемической терапии, иАПФ, отказа от курения. По мере обучения в течение двух лет, наблюдался рост приверженности к гайдлайнам клиницистов при назначении терапии после выписки из стационара.560

Наиболее важная новая информация.

- Внедрение программ улучшения качества помощи приводит к оптимизации рекомендаций при выписке из стационара.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Все еще не ясно, какие усилия следует прилагать для оптимального лечения при выписке из стационара для обеспечения лучших показателей вторичной профилактики и снижения риска кардиальных событий.
- Соответственно может быть необходим расчет степени вмешательства

5.6 Госпитальные программы: специализированные центры профилактики.

С целью предотвращения кардиоваскулярных событий, длительная приверженность к медикаментозной терапии имеет такую же весомость, как и

продолжительная модификация образа жизни. В рандомизированных исследованиях с четко обозначенным режимом предписанной терапии, частыми контрольными наблюдениями пациентов после ОКС, частота комплаентности была выше, а частота событий была ниже. [561]

Рекомендации для специализированных центров профилактики.

Рекомендации	Класс	Уровень	Степень	Рекомендации
Все пациенты, требующие госпитализации или инвазивных вмешательств после острого ишемического события для улучшения прогноза должны участвовать в программах реабилитации, путем изменения образа жизни, привычек и повышения приверженности к лечению.	IIa	B	Сильный	205, 250

5.6.1 Центры кардиальной реабилитации помогают в улучшении стиля жизни. При традиционном варианте комплаенс в отношении изменения образа жизни, режима терапии начинает снижаться в течение 6 месяцев после выписки из стационара. Большой акцент на поведенческие изменения (диета, физическая активность, воздержание от курения) после ОКС был связано с существенным снижением риска повторных кардиоваскулярных событий.[250] Кардиальная реабилитация после кардиальных событий или вмешательств в специализированных центрах способствует поддержанию длительной приверженности программам оптимального лечения, благодаря повышению уровня образованности пациентов, неоднократному повторению информации о необходимости следованию программе терапии, изменению образа жизни.

5.6.2 Экономическая обоснованность кардиальной реабилитации.

Кардиальная реабилитация – доказанное экономически целесообразное вмешательство после острых коронарных событий, улучшает прогноз путем снижения повторных госпитализаций и, таким образом, затраты на здравоохранение приводят к увеличению продолжительности жизни.[562] Кардиальная реабилитация после кардиальных событий - относится к доказательному классу I, согласно рекомендаций ESC, АНА, и Американского колледжа кардиологии.[139,205,563,564]

Не смотря на то, что ключевые компоненты и цели кардиальной реабилитации прописаны в соответствующих регламентирующих документах,[205] особенности программ реабилитации очень варьируют в различных странах. Традиции системы здравоохранения и дотации на здравоохранение играют ключевую роль. В ряде европейских стран, программа реабилитации включает в себя 2-3 недельное пребывание пациента, когда он находится вне своего обычного окружения, в идеализированных условиях, со всеми необходимыми медикаментами, и обучением здоровому образу жизни, с последующим

продолжением обучения в амбулаторных условиях, когда он погружен в обычную домашнюю среду. В других странах – большая приверженность к реабилитации в амбулаторных условиях, когда пациент один раз или дважды в неделю в течение нескольких месяцев принимает участие в занятиях по реабилитации, направленных на изменение образа жизни в своем привычном окружении, в том числе и после возврата к работе.

Было проведено 3-х летнее многоцентровое исследование, направленное на сравнение долговременного, усиленного, мультифакториального образовательного и поведенческого вмешательства под контролем кардиолога в сравнение со стандартной программой кардиологической реабилитации (стационарной или амбулаторной) после инфаркта миокарда в центрах кардиологической реабилитации. Усиленная программа показала преимущество в эффективности воздействия на факторы риска и увеличение приверженности к медикаментозной терапии со значительным улучшением в сторону здорового образа жизни (физическая активность, диета, психологический стресс, масса тела). Снижение показателей конечных жестких точек также наблюдалось при интенсивной программе воздействия: снижение частоты кардиоваскулярной смертности, нефатального инфаркта миокарда, инсульта на 33%

($P = 0.02$), и кардиальной смертности плюс нефатального инфаркта миокарда на 36% ($P = 0.02$), общей смертности на 21% (P статистически не достоверно).[565]

5.6.3 Проблемы кардиальной реабилитации: женский пол и сопутствующая коморбидность. Особенные трудности в реабилитации наблюдаются у женщин и пациентов пожилого возраста.[205,566] а также у пациентов со специфической коморбидностью, такой, как транзиторная ишемическая атака или инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая почечная недостаточность. Успех реабилитации и вторичной профилактики зависит от уровня индивидуальной помощи и поддержки с тщательной клинической оценкой кардиоваскулярной функции, включая психологическую оценку и оценку сопутствующих заболеваний.

5.6.4 Повторные занятия улучшают комплайнс.

При проведении большого наблюдательного исследования пришли к выводу, что число реабилитационных тренировок (в т.ч. продолжительность и интенсивность вмешательств и мотивация участников) была связана с лучшим прогнозом.[67] Это было подтверждено результатами Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence

After MI (GOSPEL) исследования, в котором долговременное вмешательство было более эффективным, по сравнению с краткосрочным.[565] Для долговременных показателей не имело особого значения, проводилась ли реабилитация в стационарных условиях или же амбулаторно, гораздо большее значение имели продолжительность программы, образовательный уровень, мотивация пациентов.[205] Уровень вовлечения пациентов в такие программы достаточно низкий: в Европе только 30% пациентов, которым показана реабилитация, принимают участие в таких программах с существенными

отличиями между странами.[5] И хотя программы реабилитации экономически обоснованы, скорее всего процесс внедрения программ будет проблематичным.

Наиболее важная новая информация.

- Кардиологическая реабилитация — экономически выгодна в отношении снижения риска кардиоваскулярных событий.

Оставшиеся пробелы в доказательной базе:

- Оптимальные сроки проведения программ реабилитации.

5.7 Неправительственные программы.

Основные тезисы.

- Неправительственные программы — важные партнеры работников здравоохранения в развитии превентивной кардиологии.

ЕНН — неправительственная европейская организация с координационным центром в Брюсселе, в состав которой входят подразделения из 26 стран. ЕНН играет лидирующую роль в профилактике — в особенности болезней сердца и инсульта — благодаря юридической поддержке, пропаганде профилактики, поддержке пациентов.[568]

Для достижения своей цели, ЕНН посвящает свою деятельность изменению европейской политики в пользу здорового образа жизни, созданию взаимосвязей между организациями, занимающимися сердечнососудистым здоровьем, обработке и распространению информации, относящейся к проблемам здоровья сердечнососудистой системы. В ЕНН работают экспертные группы, работа которых сфокусирована на проблемах здорового питания, политике табакокурения, профессионального здоровья, психологических факторах и физической активности, как естественной части повседневной жизни.

5.8 Действия в Европе на политическом уровне.

Основные тезисы

- Устав европейской ассоциации сердца ознаменовал начало новой эры политического влияния в превентивной кардиологии.

В 2002, совет Европейской ассоциации сердца подчеркнул важность дальнейшего направления деятельности — снижение кардиоваскулярной смертности на 40%. Очевидно, что для медицинского персонала, возникала необходимость тесного взаимодействия с другими неправительственными организациями, в первую очередь с ЕНН, а так же с местными организациями и ЕС. Был сделан вывод, что большинство случаев кардиоваскулярной патологии могут быть предотвращены путем изменения образа жизни, применения адекватной медикаментозной терапии, если такая патология уже существует.

Благодаря успешному сотрудничеству правительства Люксембурга, Австрии, Португалии, совместно с EHN, был принят устав European Heart Health. Этот устав был издан в июне 2007 года в Европейском парламенте, и был подписан Европейской комиссией и WHO Region Europe.[568] Документ обозначает цели кардиоваскулярной профилактики и обозначает действия, которые должны быть предприняты для достижения этих целей.[6]

В июне 2009, ESC приглашает медицинские организации, представляющие проблемы диабета, респираторных болезней и рака для принятия общего курса, вынесения соответствующих рекомендаций и обсуждения дальнейшего взаимодействия. Четыре фактора риска было принято общими и целевыми для борьбы во всех областях: курение, питание, употребление алкоголя, физическая активность. Таким образом, был основан European Chronic Disease Alliance. В настоящее время этот альянс представлен 10 европейскими организациями.

1. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>
2. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
3. Last JM, ed. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, Hunink MG. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? Arch Intern Med 2010;170:27–40
4. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009;373:929–940.
5. O’Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease.
6. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16 Suppl 2:S58–S60.
7. Woolf SH, Dickey LL. Differing perspectives on preventive care guidelines: a new look at the mammography controversy. Am J Prev Med 1999;17:260–268.
8. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. BMJ 1998;317:858–861.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence strength of recommendations. BMJ 2008;336:924–926.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is ‘quality of evidence’ and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336: 995–998.
12. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH. Grading quality of

evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.

13. World Health Organization, Regional Office for Europe. The Prevention and Control of Major Cardiovascular Diseases. Report of a Conference. 1973. Report No. Euro 8214.
14. Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart* 2009;95:740–746.
15. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333–350.
16. Tunstall-Pedoe H (World Health Organization). MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>.
17. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2128–2132.
18. Vander Stichele C, De Bacquer D, De Henauw S, Vannoote P, Gevaert S, Populier N, De Boeck F, De Backer G. Is the decline in coronary attack rates leveling off in Flanders? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15 suppl 1:S1–S31.
19. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32–38.
20. Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, Mustard CA. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ* 2006;332:659–662.
21. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;319:1403–1407.
22. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322–327; quiz 466–327.
23. Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens* 2003;16:549–555.
24. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28:1366–1372.
25. Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23:119–127.
26. Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997;349: 570; author reply 572–573.
27. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical

- care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104:19–24.
28. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med* 2000;343:1772–1777.
 29. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
 30. Capewell S, O’Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752–753.
 31. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2009;30:1027–1029.
 32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of Cardiovascular Disease: Costing Report. 2010. Nice Public Health Guidance 25. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13024/49325/49325.pdf>.
 33. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
 34. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–540.
 35. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
 36. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481–1501.
 37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M,

- Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1–113.
38. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–1331.
 39. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554–572.
 40. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199–270.
 41. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
 42. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. 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;32:1769–1818.
 43. Marmot M. Sustainable development and the social gradient in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2001;22:740–750.
 44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1–S10.
 45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of

ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.

46. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462–1468.
47. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000;29:49–56.
48. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
49. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
50. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
51. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
52. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
53. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11–13.
54. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002;2:325–333.
55. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010;159:612–619 e613.
57. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate ischaemic heart disease sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70:49–55.
58. Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, Ducimetiere P. Relation of heart rate at rest and long-term (.20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009;103:279–283.
59. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011;306:2579–2587.

60. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821.
61. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
62. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–1737.
63. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550–560.
64. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
65. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
66. Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D’Agostino R, O’Donnell C. C-reactive protein reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92–97.
67. Ehrental DB, Jurkowitz C, Hoffman M, Kroelinger C, Weintraub W. A population study of the contribution of medical comorbidity to the risk of prematurity in blacks. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:409 e401–406.
68. Li S, Chen SC, Shlipak M, Bakris G, McCullough PA, Sowers J, Stevens L, Jurkowitz C, McFarlane S, Norris K, Vassalotti J, Klag MJ, Brown WW, Narva A, Calhoun D, Johnson B, Obialo C, Whaley-Connell A, Becker B, Collins AJ. Low birth weight is associated with chronic kidney disease only in men. *Kidney Int* 2008;73:637–642.
69. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/ghodata>
70. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. 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). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:1–44.
71. Botkin JR. Informed consent for genetic research. *Curr Protoc Hum Genet* 2010; Chapter 1:Unit 1 16.
72. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, Ridker PM. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631–637.
73. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:129–135.

74. Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, Szegda K, Dotson WD. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med* 2010;12:228–235.
75. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, Hutten BA. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One* 2010;5:e9220.
76. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165–1172.
77. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2:S43–S47.
78. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
79. Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary age as a risk factor in the modified Framingham risk score. *BMC Med Imaging* 2004;4:1.
80. Weintraub WS, Diamond GA. Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med* 2008;358:1394–1396.
81. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Sex matters: secular, geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001;323:541–545.
82. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation* 2011;123:1243–1262.
83. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE, Liu S, Freiberg MS, Graettinger W, Rosal MC, Cochrane B, Lloyd-Jones D, Robinson JG, Howard BV. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:128–134.
84. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, Mazumdar S, Houck PR, Counihan PJ, Kapoor WN, Schulberg HC, Reynolds CF 3rd. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:2095–2103.
85. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE, Shimbo D, Medina V, Albanese G, Kronish I, Hegel M, Burg MM. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:600–608.
86. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363: 2611–2620.

87. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
88. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303:1159–1166.
89. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005;111:3063–3070.
90. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel riskfactors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619–2626.
91. Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:1063–1072.
92. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med* 2004;164:1514–1518.
93. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med* 2005;67:869–878.
94. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, Theorell T. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009;17:83–97.
95. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, Kivimaki M, Marmot MG. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:513–518.
96. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2007;69:509–513.
97. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000;284:3008–3014.
98. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51–61.
99. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65: 201–210.
100. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763–2774.
101. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802–813.

102. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814–822.
103. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919–1924.
104. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21:1072–1080.
105. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1153–1160.
106. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2009;71:798–804.
107. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62–71.
108. ShibeshiWA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2021–2027.
109. Szekely A, Balog P, Benko E, Breuer T, Szekely J, Kertai MD, Horkay F, Kopp MS, Thayer JF. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery—a 4-year follow-up study. *Psychosom Med* 2007;69:625–631.
110. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 2010;72:9–15.
111. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38–46.
112. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563–569.
113. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:936–946.
114. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;105:1555–1560.
115. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:546–557.
116. Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health* 1999;89:315–321.

117. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 2008;29:640–648.
118. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 637–651.
119. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, Ali S, Dowray S, Na B, Feldman MD, Schiller NB, Browner WS. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379–2388.
120. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002;23:13–25.
121. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108:2–8.
122. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Coupland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ* 2001;323:666–669.
123. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:75–79.
124. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, Zuidersma M, Eze-Nliam C, Lima BB, Smith CG, Soderlund K, Ziegelstein RC. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2161–2171.
125. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169–1177.
126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 132–140.
127. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007;166:867–879.
128. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Bona KH, Spence JD, Nygard O, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Bennett D, Mir F, Peto R, Collins R. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170: 1622–1631.
129. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159–165.

130. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
131. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494.
132. Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol* 2000;35:699–706.
133. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621.
134. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873–883.
135. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465–469.
136. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
137. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijf JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009;95: 1607–1611.
138. Mollmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: or is there really no gender difference in acute coronary syndromes? *Eur Heart J* 2011;32:3070–3072.
139. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
140. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024–2035.
141. Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography—an acceptable alternative? *N Engl J Med* 2001;345:1909–1910.
142. van Geuns RJ, Oudkerk M, Rensing BJ, Bongaerts AH, de Bruin HG, Wielopolski PA, van Ooijen P, de Feyter PJ, Serruys PW. Comparison of coronary imaging

- between magnetic resonance imaging and electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 2002;90:58–63.
143. Miao C, Chen S, Macedo R, Lai S, Liu K, Li D, Wasserman BA, Vogel-Claussen J, Lima JA, Bluemke DA. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1708–1715.
 144. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, Badimon JJ, Harrington M, Harrington E, Fuster V. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2756–2761.
 145. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Threedimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:296–299.
 146. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16–E22.
 147. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002;89:757–760.
 148. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 297–303.
 149. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with ‘healthy’ subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;155:499–508.
 150. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D’Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5–12.
 151. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D’Agostino RB, Wilson PW, O’Donnell CJ. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:1189–1191.
 152. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 2002;82:297–298; author reply 299.
 153. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998;208:807–814.
 154. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451–457.

155. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95: 1056–1060.
156. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1253–1260.
157. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1506–1511.
158. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–411.
159. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;23:1596–1603.
160. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32: 1986–1993, 1993a, 1993b.
161. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011;218: 263–271.
162. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505–511.
163. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848.
164. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004;45:333–337.
165. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121:357–365.
166. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative

- Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
167. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352–360.
 168. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1310–1314.
 169. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171: 1797–1803.
 170. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
 171. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322–1332.
 172. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. 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;29:2909–2945.
 173. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007;167:1122–1129.
 174. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
 175. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328: 1230–1235.
 176. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906–1914.
 177. Moee T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910–1913.

178. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728–734.
179. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence a its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54–61.
180. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:699–709.
181. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802–1813.
182. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328–338.
183. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2613–2614.
184. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, Travison TG, McKinlay JB. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 350–356.
185. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–1741.
186. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31: 1000–1006.
187. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:295–307.
188. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262–267.
189. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1837–1843.
190. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911–920.
191. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256–257.
192. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26: 5119–5125.
193. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:108–110.
194. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:587–598.

195. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999; 18:506–519.
196. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
197. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659–672.
198. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008;117:3109–3117.
199. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2972–2984.
200. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD002902.
201. Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ* 2010;340:c1900.
202. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406–441.
203. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Washington, DC: US Department of Health & Human Services; 1996.
204. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675–2682.
205. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
206. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med* 2002;9:228–242.
207. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309: 901–911.
208. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, Namboodin MM, Calle EE, Flanders WD, Adams SL, Heath CW. Age and the exposure–response relationships between cigarette

- smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implications for Prevention and Control. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1997. 383–413.
209. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920–926.
210. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smokefree laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009;120:1373–1379.
211. Center for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease. A Report of the Surgeon General. 2010. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
212. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000165.
213. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000146.
214. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004;328:217–219.
215. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043–1047.
216. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40: 756–764.
217. Giskes K, Kunst AE, Benach J, Borrell C, Costa G, Dahl E, Dalstra JA, Federico B, Helmert U, Judge K, Lahelma E, Moussa K, Ostergren PO, Platt S, Prattala R, Rasmussen NK, Mackenbach JP. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:395–401.
218. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med* 2006;3: 279–291.
219. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79: 480–488.
220. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:702–706.
221. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation TobReg. Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. 2005.

222. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol* 2010;39:834–857.
223. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3060.
224. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973–980.
225. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006;27:386–392.
226. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 6:859–863.
227. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.
228. Armani C, Landini L Jr, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des* 2009;15: 1038–1053.
229. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5:276–292.
230. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:123–127.
231. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155.
232. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2001;156:109–117.
233. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 1998;14: 1129–1139.
234. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117–1119.
235. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1159–1167.
236. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction impaired endogenous fibrinolysis cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis myocardial infarction. *Circulation* 1999;99: 1411–1415.

237. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA, Boon NA. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936–1941.
238. Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth NA. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol* 1997;97: 208–213.
239. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996;93:1488–1492.
240. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:621–628.
241. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis* 2004; 172:259–265.
242. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005;35: 186–193.
243. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, Blaschke TF. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275:H1040–H1045.
244. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:589–594.
245. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:348–358.
246. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792–1798.
247. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:429–441.
248. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Control: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 11. Lyon: IARC; 2007.
249. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003041.
250. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750–758.
251. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–239.
252. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446–452.

253. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Public Health Guidance 10. Smoking Cessation Services in Primary Care, Pharmacies, Local Authorities and Workplaces, Particularly for Manual Working Groups, Pregnant Women and Hard to Reach Communities. 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>.
254. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000165.
255. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:1950–1960.
256. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119–1127.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–572.
258. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
259. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006103.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221–229.
261. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006103.
262. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359–1366.
263. Hawkes N. Varenicline raises risk of heart problems, analysis indicates. *BMJ* 2011; 343:d4428.
264. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193–1200.
265. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000058.
266. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001007.
267. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001292.
268. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD001188.
269. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000009.
270. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Riserus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in

the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011;93:684–688.

271. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705–2711.
272. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601–1613.
273. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588–2593.
274. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320–326.
275. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613–619.
276. 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. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.
277. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011.
278. Keys A. Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels. *Lancet* 1965;1: 318–319.
279. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535–546.
280. Stamler J. Diet–heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr* 2010;91:497–499.
281. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911–919.
282. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538–1542.
283. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S22–S33.
284. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761–770.
285. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH–Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
286. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599.

287. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: beneficial effects of potassium. *BMJ* 2001;323:497–501.
288. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003;361:2017–2023.
289. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203–1212.
290. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: CD006612.
291. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Sleight P, Peto R, Collins R. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486–2494.
292. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
293. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855–865.
294. Abuannadi M, O’Keefe J. Give me sunshine: vitamin D cardiovascular health. *Prim Care Cardiovasc J* 2011;4:59–62.
295. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr* 2008;138:439–442.
296. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington DC: National Academies Press; 2002.
297. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
298. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885–1899.
299. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007;28:1683–1693.
300. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010;121:1356–1364.
301. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037–1042.
302. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861–864.
303. Schonfeld G. Plant sterols in atherosclerosis prevention. *Am J Clin Nutr* 2010;92: 3–4.

304. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovi S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131–136.
305. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45:169–176.
306. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:239–246.
307. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009; 30:213–224.
308. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:72–78.
309. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–692.
310. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
311. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.
312. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36: 1923–1929.
313. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:879–885.
314. US Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2008. <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.
315. Margetts BM, Rogers E, Widhal K, Remaut deWinter AM, Zunft HJ. Relationship between attitudes to health, body weight and physical activity and level of physical activity in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr* 1999;2:97–103.
316. Afonso C, Graca P, Kearney JM, Gibney MJ, de Almeida MD. Physical activity in European seniors: attitudes, beliefs and levels. *J Nutr Health Aging* 2001;5: 226–229.
317. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc* 2005;64:359–362.
318. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, Manios Y, Moschonis G, Savva S, Zaborskis A, Rito AI, Nanu M, Vignerova J, Caroli M, Ludvigsson J, Koch FS, Serra-Majem L, Szponar L, van Lenthe F, Brug J.

Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010;11:389–398.

319. Vanhees L, McGee HM, Dugmore LD, Schepers D, van Daele P. A representative study of cardiac rehabilitation activities in European Union Member States: the Carinex survey. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:264–272.
320. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the ‘old’ and ‘new’ European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011.
321. Durstine JL, Painter P, Franklin BA, Morgan D, Pitetti KH, Roberts SO. Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Med* 2000;30:207–219.
322. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104: 1694–1740.
323. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:424–432.
324. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009;39:797–812.
11. 325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin*
12. *Thromb Hemost* 2009;35:269–276.
13. 326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden
14. cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ*
15. *Physiol* 2009;297:H1171–H1193.
16. 327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39:
17. 923–935.
18. 328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a
19. meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754–761.
20. 329. Tipton CM. *ACSM’s Advanced Exercise Physiology*. Baltimore, MD: Lippincott
21. *Williams & Wilkins*; 2006.
22. 330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk–protec-
23. tion paradox. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:189–195; quiz 196–187.
24. 331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd,
25. Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA,
26. Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular
27. events placing the risks into perspective: a scientific statement from the Ameri-
28. can Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism
29. and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
30. 332. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M,
31. Heidbuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A,
32. Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals
33. engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of ex-
34. ercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardio-
35. vascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:

36. 446–458.
37. 333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR,
38. Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease.
39. Cochrane Database Syst Rev 2011;7:CD001800.
40. 334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ.
41. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilita-
42. tion. *Circulation* 2002;106:666–671.
43. 335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ.
44. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabili-
45. tation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139–2143.
46. 336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K,
47. Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary
48. angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary
49. artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.
50. 337. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES,
51. Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL,
52. Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. Efficacy and safety of exercise
53. training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized con-
54. trolled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450.
55. 338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines
56. for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. Champaign, IL:
57. Human Kinetics; 2004.
58. 339. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and
59. Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.
60. 340. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised
61. outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest*
62. 1998;114:902–906.
63. 341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically super-
64. vised, community-based program. *Cardiology* 2005;103:113–117.
65. 342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for
66. heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2004;3:CD003331.
67. 343. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, West R, Moxham T,
68. Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart
69. disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;8:CD002902.
70. 344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB,
71. Carney RM, Raczynski JM, Cowan MJ, Berkman LF, Kaufmann PG. Psychosocial
72. treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Cor-

73. onary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med* 2004;66:475–483.
74. 345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM,
75. Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS.
76. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed
77. patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792–798.
78. 346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM,
79. Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS. Depression and late
80. mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary
81. Heart Disease (ENRICHD) study. *Psychosom Med* 2004;66:466–474.
82. 347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative af-
83. finity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circula-*
84. *tion* 2003;108:32–36.
85. 348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T.
86. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm
87. Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Car-*
88. *diovasc Qual Outcomes* 2009;2:25–32.
89. 349. Cossette S, Frasere-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction
90. in
91. psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psycho-
92. social intervention program. *Psychosom Med* 2001;63:257–266.
93. 350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Gender-
94. specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heartdisease need
95. specially tailored programmes? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;
96. 14:163–171.
97. 351. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ,
98. Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P,
99. Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. Effects of treating
100. depres-
101. sion and low perceived social support on clinical events after myocardial infarc-
102. tion: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD)
103. Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106–3116.
104. 352. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT,
105. Baker B,
106. Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC. Effects of
107. citalo-
108. pram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary
109. artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant
- and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367–379.
353. Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Rubin EH, Lustman PJ, Davila-
- Roman VG,
- Steinmeyer BC, Hogue CW Jr. Treatment of depression after coronary artery
- bypass surgery: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:
- 387–396.

110. 354. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr,
111. Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA,
112. Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McLvor M. Sertraline treat-
113. ment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA
114. 2002;288:701–709.
115. 355. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ,
Schins A,
116. Tulner D, van den Berg MP, Ormel J. Effects of antidepressant treatment
follow-
117. ing myocardial infarction. Br J Psychiatry 2007;190:460–466.
118. 356. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lanctot KL. Efficacy
and tol-
119. erability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery
120. disease: a meta-analysis. Can J Psychiatry 2010;55:91–99.
121. 357. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Effects of a home-
based
122. intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary
123. artery bypass grafting: a randomized controlled trial. J Psychosom Res 2007;62:
124. 411–418.
125. 358. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K.
Randomized
126. controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to
127. prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart
128. disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project
129. (SUPRIM). Arch Intern Med 2011;171:134–140.
130. 359. Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-
reduction
131. intervention on male coronary heart disease patients. Health Psychol 1999;18:
132. 416–420.
133. 360. Bishop GD, Kaur D, Tan VL, Chua YL, Liew SM, Mak KH. Effects of a
psycho-
134. social skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in
135. patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am Heart J 2005;150:
136. 602–609.
137. 361. Claesson M, Birgander LS, Lindahl B, Nasic S, Astrom M, Asplund K,
Burell G.
138. Women's hearts—stress management for women with ischemic heart disease:
139. explanatory analyses of a randomized controlled trial. J Cardiopulm Rehabil
140. 2005;25:93–102.
141. 362. Theorell T, Emdad R, Arnetz B, Weingarten AM. Employee effects of an
educa-
142. tional program for managers at an insurance company. Psychosom Med
2001;63:
143. 724–733.

144. 363. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J,
145. Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality
146. in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*
147. 2009;373:1083–1096.
148. 364. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L,
MacInnis RJ,
149. Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL,
150. English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N,
151. Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS,
152. Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ,
153. Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and
154. mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211–2219.
155. 365. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J,
156. Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R,
157. Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo
KY,
158. Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T,
159. Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park
SK,
160. Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD.
Associ-
161. ation between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians.
162. *N Engl J Med* 2011;364:719–729.
163. 366. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ,
Allison TG,
164. Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality
165. and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review
166. of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666–678.
167. 367. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-
Zadeh K.
168. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revasculariza-
169. tion: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:442–450.
170. 368. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD,
171. Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a
172. cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary inter-
173. vention. *Eur Heart J* 2010;31:222–226.
174. 369. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease:
risk factor,
175. paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925–1932.
176. 370. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH.
Obesity,
177. cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an
178. update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on
179. Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nu-
180. trition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.

181. 371. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and
182. smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;361:2252–2260.
183. 372. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad
K, van der
184. Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK,
185. Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J,
186. Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D,
187. Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB,
188. van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinshall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E,
189. Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T,
190. Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and
abdom-
191. inal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–2120.
192. 373. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–1209.
193. 374. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global
Epi-
194. demic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical
195. Report Series, Report No. 894. 1998.
196. 375. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex
differences in
197. the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease:
a
198. population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1775–1781.
199. 376. Freiberg MS, Pencina MJ, D’Agostino RB, Lanier K, Wilson PW, Vasan
RS. BMI vs.
200. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity (Silver Spring)*
2008;16:
201. 463–469.
202. 377. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P,
203. Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr,
204. Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction
205. in 27,000 participants from 52 countries: a case–control study. *Lancet* 2005;
206. 366:1640–1649.
207. 378. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body
mass
208. index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes:
209. a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115–128.
210. 379. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell
JW,
211. Wannamethee SG, Lawlor DA. Comparison of the associations of body mass
212. index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart
213. disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK
214. cohorts. *Am J Clin Nutr* 2010;91:547–556.
215. 380. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle
mass

216. and increased central adiposity are independently related to mortality in older
217. men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1339–1346.
218. 381. Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropomet-
219. ric measurements to detect obesity. *Prev Med* 2008;47:389–393.
220. 382. Nadas J, Putz Z, Kolev G, Nagy S, Jermendy G. Intraobserver and interobserver
221. variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit* 2008;14: CR15–CR18.
222. CR15–CR18.
223. 383. Nordhamn K, Sodergren E, Olsson E, Karlstrom B, Vessby B, Berglund L. Reli-
224. ability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: conse-
225. quences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obes*
226. *Relat Metab Disord* 2000;24:652–657.
227. 384. Kramer MS, Martin RM, Sterne JA, Shapiro S, Dahhou M, Platt RW. The double
228. jeopardy of clustered measurement and cluster randomisation. *BMJ* 2009;339: b2900.
229. b2900.
230. 385. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution—a simple clas-
231. sification based on two circumference measurements. *Int J Obes* 1982;6: 143–152.
232. 143–152.
233. 386. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Refer-*
234. *ence Manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1998.
235. 387. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE,
236. Marceau P, Franklin BA. Cardiovascular evaluation and management of severely
237. obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart
238. Association. *Circulation* 2009;120:86–95.
239. 388. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc*
240. *Health Risk Manag* 2007;3:817–821. 389. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S,
241. McCullough PA, Ren Fielding C, Franklin BA. Bariatric surgery and cardiovascular
242. risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circula-*
243. *tion* 2011;123:1683–1701.
244. 390. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduc-
245. tion on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hyper-*
246. *tension* 2003;42:878–884.

247. 391. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011;58:950–958.
248. 392. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18:276–286.
249. 393. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380–382.
250. 394. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
251. 395. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S. Role of blood pressure other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907–913.
252. 396. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
253. 397. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
254. 398. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419.
255. 399. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672–678.
256. 400. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C,

281. Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of sub-
282. clinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883–891.
283. 401. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G,
284. Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L,
285. Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice
286. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force
287. on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–1762.
288. 402. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment
289. be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A crit-
290. ical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
291. 403. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduc-
292. tion (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese
293. hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.
294. 404. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T,
295. Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A.
296. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treat-
297. ment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051.
298. 405. Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT,
299. Blackburn JL. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational
300. study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007;25:1499–1505.
301. 406. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H.
302. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different
303. baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2301–2307.
304. 407. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H,
305. Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hyper-
306. tensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.
307. 408. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S,
309. Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hyper-
310. tensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a
311. randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
312. 409. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J,
313. Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1,

314. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies cor-
315. rected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
316. 410. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization
for
317. atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for
318. primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–716.
319. 411. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L,
Persson G,
320. Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and
dementia.
321. *Lancet* 1996;347:1141–1145.
322. 412. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific
relevance of
323. usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data
for
324. one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
325. 413. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy
D. Does
326. the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging?
327. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–1249.
328. 414. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere
P,
329. Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in
330. systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in
331. men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680.
332. 415. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden
T, Myers M,
333. Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G,
334. Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations for conven-
335. tional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*
2003;21:
336. 821–848.
337. 416. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of
mortality
338. associated with selective and combined elevation in office, home, and ambula-
339. tory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
340. 417. Verberk W, Kroon AA, de Leeuw PW. Masked hypertension and white-
coat
341. hypertension prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2127; author reply
342. 2127–2128.
343. 418. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ,
Masoudi FA,
344. Dickinson LM, Steiner JF. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mor-
345. tality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008;121:870–875.

346. 419. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S,
347. Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B. Regression
348. of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive
349. treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:
350. 2343–2349.
351. 420. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER,
352. Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival
353. in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis
354. Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007;99:1413–1420.
355. 421. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M,
356. Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T,
357. Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaute E, Woo KS, Zannad F. Mannheim intima-
358. media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346–349.
359. 422. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O,
360. Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The
361. long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle–brachial
362. index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535.
363. 423. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H,
364. Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiff-
365. ness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670.
366. 424. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL,
367. McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L,
368. Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of car-
369. diovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils
370. on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical
371. Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–
372. 2169.
373. 425. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pres-
374. sure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.
375. 426. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up
376. after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:
377. 1565–1576.
427. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Alis-

378. kiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent
 antihyper-
 379. tensive efficacy placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*
 2005;
 380. 111:1012–1018.
 381. 428. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy
 versus
 382. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants
 383. from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
 384. 429. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M,
 Collins R,
 385. Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E,
 386. Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive
 387. regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding
 388. bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac
 Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre
 randomised
 389. controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
 390. 430. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A,
 Gupte J,
 391. Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for
 392. hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
 393. 431. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais
 G,
 394. Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk
 395. for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
 396. 432. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M,
 Caulfield MJ,
 397. Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C,
 398. Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM,
 399. Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J,
 400. Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa
 M,
 401. Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management:
 402. a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*
 2009;27:
 403. 2121–2158.
 404. 433. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D,
 405. Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F,
 406. Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in
 patients
 407. 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
 408. 434. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose
 409. control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment
 410. and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*

411. 1998;352:837–853.
412. 435. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M,
413. Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L,
414. Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B,
415. Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control
416. and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;
417. 358:2560–2572.
418. 436. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart
Protection
419. Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a
420. randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
421. 437. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K,
Ezekowitz MD,
422. Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA,
423. Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardio-
424. vascular disease in the United States: a policy statement from the American
425. Heart Association. *Circulation* 2011;123:933–944.
426. 438. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD,
Zieve FJ,
427. Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek
ME,
428. Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in vet-
429. erans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
430. 439. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose
control
431. with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes
432. (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
433. 440. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S,
Menard J,
434. Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering
435. and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the
436. Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study
437. Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
438. 441. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and
risk of
439. macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.
440. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.
441. 442. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S,
Hsia J,
442. Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol
443. substantially below currently recommended levels in patients with coronary
444. heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes*
445. *Care* 2006;29:1220–1226.

446. G, 443. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G,
447. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people
448. with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:
449. b4531.
450. 444. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year
follow-up of
451. intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–
1589.
452. TJ, 445. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard
453. Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in
454. patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
455. 446. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB,
456. Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL,
457. Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in
458. type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
459. D, 447. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss
460. Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular out-
461. comes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of rando-
462. mised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772.
463. M, 448. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti
464. Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E,
465. Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ,
466. Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A,
467. Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J.
- Secondary
468. prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PRO-
469. active Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular
Events):
470. a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
471. 449. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP,
472. Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC,
473. Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Traver F, Woodward M. Intensive glucose
474. control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:
475. 2288–2298.
476. 450. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J.
- Systematic
477. review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann*
478. *Intern Med* 2009;151:394–403.
479. 451. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr,
Cutler JA,
480. Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L,

481. Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F.
482. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
483. J
484. 452. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J,
485. Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with dia-
486. betes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:
487. 117–125.
488. 453. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: preven-
489. tion of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet
490. therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration.
491. *BMJ* 1994;308:81–106.
492. 454. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of rando-
493. mised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction,
494. and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
495. 455. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial
496. intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J*
497. *Med* 2003;348:383–393.
498. 456. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial
499. intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
500. 457. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J,
501. Wentworth D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in
502. the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention
503. Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490–1500.
504. 458. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration,
505. mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70–76.
506. 459. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R,
507. Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive low-
508. ering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26
509. randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
510. 460. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de
511. Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW.

512. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease
513. but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled
514. trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
515. 461. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary
516. prevention of
517. cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network
518. meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:
519. 1769–1781.
520. 462. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ,
521. Holme I,
522. Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin
523. vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction:
524. the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
525. 463. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto
526. AM,
527. Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with
528. atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:
529. 1425–1435.
530. 464. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed
531. M,
532. Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in
533. statin-
534. treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a
535. prospective
536. registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–2633.
537. 465. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial
538. hyperchol-
539. esterolemia. *Circulation* 1967;36:77–82.
540. 466. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D,
541. Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early
542. recur-
543. rent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a rando-
544. mized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718. 467. Ray KK, Cannon CP,
- McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G,
- Braunwald E. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with
- acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am*
- Coll*
- Cardiol* 2005;46:1405–1410.
468. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD,
- Rouleau JL,
- Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J,
- Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a
- delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syn-
- dromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.

545. 469. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review
546. and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:
547. 453–463.
548. 470. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Re-
549. duction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling
550. (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387–392.
551. 471. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR,
552. Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB,
553. Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM,
554. Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM,
555. Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM,
556. Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC,
557. Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Froncek A,
558. Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined
559. with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a
560. meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
561. 472. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for
562. periph-
563. eral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:
564. CD000123.
565. 473. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF.
566. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients.
567. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD005019.
568. 474. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal
569. outcomes: a
570. meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006–2016.
571. 475. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B,
572. apolipoprotein
573. AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based
574. meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481–492.
575. 476. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J,
576. Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S. Lipids,
577. lipopro-
578. teins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 coun-
579. tries (the INTERHEART study): a case–control study. *Lancet* 2008;372:
580. 224–233.
581. 477. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting
582. triglycer-
583. ides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men
584. and women. *JAMA* 2007;298:299–308.

580. 478. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano
AL,
581. Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L,
582. Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L,
583. Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density
584. lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease:
evidence
585. and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
586. 479. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R,
587. Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T,
588. Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK,
589. Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction
Initiative:
590. a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia.
Am J
591. *Cardiol* 2008;102:p1K–34K.
592. 480. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF,
593. Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT,
594. Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L,
595. Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current
596. status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
597. 481. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen
M,
598. Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk
599. factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the
INTERHEART
600. study): case–control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
601. 482. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration
of
602. low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative
603. ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
604. 483. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the
relationship
605. between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary
606. heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
607. 484. Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe?
Nutr
608. *Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:451–454.
609. 485. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D’Agostino RB Sr., Savage
PJ, Levy D,
610. Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among
women
611. and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study,
612. 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728–1735.

613. 486. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP,
614. Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S,
615. Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H,
616. van Sambeek M, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C,
617. Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J,
618. Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu B, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA,
619. Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Agewall S, Blinc A, Bulvas M,
620. Cosentino F, De Backer T, Gottsater A, Gulba D, Guzik TJ, Jonsson B,
621. Kesmarky G, Kitsiou A, Kuczmik W, Larsen ML, Madaric J, Mas JL,
622. McMurray JJ, Micari A, Mosseri M, Muller C, Naylor R, Norrving B, Oto O,
623. Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U,
624. Sol BG, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van Damme H. ESC Guidelines
625. on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering
626. atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal,
627. upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treat-
628. ment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology
629. (ESC). Eur Heart J 2011;32:2851–2906.
630. 487. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR,
631. Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and
632. perioperative events in patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med
633. 2009;361:980–989.
634. 488. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of
635. atherosclerotic
636. changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. Am J
637. Cardiol 2005;96:1107–1109.
638. 489. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering
639. with
640. statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized
641. trials. JAMA 1997;278:313–321.
642. 490. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-
643. ever is-
644. chemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention
645. (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. Circulation
646. 2001;104:2892–2897.
647. 491. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF,
648. Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and
649. ischemic
650. stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. JAMA 2001;285:
651. 2729–2735.

648. 492. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and
649. lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:
650. 1246–1261.
651. 493. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J,
652. Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R,
653. Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S,
654. Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A,
655. Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and
cardiovascular
656. events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–
1407.
657. 494. Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact
of eze-
658. timibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients
659. receiving statin therapy. *Clin Transplant* 2009;23:249–255.
660. 495. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J,
661. Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K,
662. Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regres-
663. sion of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:
664. 1556–1565.
665. 496. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use
of statins
666. and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijec Vjesn* 2005;127:65–68.
667. 497. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ,
668. Colhoun H, Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with
669. atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*
2011;
670. 57:1535–1545.
671. 498. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM,
672. Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C,
673. Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of
diabetes
674. mellitus in postmenopausal women in the Women’s Health Initiative. *Arch Intern*
675. *Med* 2012;172:144–152.
676. 499. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R,
677. Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T,
678. Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK,

679. Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative:
680. a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc*
681. *Dis Res* 2008;5:319–335.
682. 500. Reiner Z[✓]. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Phar-*
683. *macol* 2010;24:19–28.
684. 501. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S,
685. Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute cor-
686. onary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
687. 502. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R,
688. Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D,
689. Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the
690. ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel
691. in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Cir-*
692. *culation* 2009;120:2577–2585.
693. 503. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C,
694. Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A,
695. Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopi-
696. dogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:
697. 1045–1057.
698. 504. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition
699. of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: ran-
700. domised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–1621.
701. 505. Investigators TCT. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients
702. with
703. acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;
704. 345:494–502.
705. 506. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of rando-
706. mised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction,
707. and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
708. 507. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J,
709. Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A.
710. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collabora-
711. tive meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.

712. 508. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y,
713. Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L,
714. Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V,
715. Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R,
716. Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW.
717. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent
718. stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–1251.
719. 509. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk
- of is-
720. chaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:
721. 1329–1339.
722. 510. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste
- M, Leys D,
723. Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with
- clopidogrel
724. alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk
725. patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*
726. 2004;364:331–337.
727. 511. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke
- and
728. other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst*
729. *Rev* 2007;3:CD001820.
730. 512. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler
- JP,
731. Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A
- comparison
732. of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J*
733. *Med* 2001;345:1444–1451.
734. 513. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing
- recurrence fol-
735. lowing ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst*
- Rev*
736. 2000;2:CD000248.
737. 514. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub
- P,
738. Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW,
739. Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA,
740. Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J,
741. Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of
742. atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
743. 515. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX,
744. Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a
745. combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stro-

746. ketrial the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240–1249.
747. 516. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:p546S–592S.
748. 517. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guide- lines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Manage- ment of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
749. 518. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardio- vascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–3035.
750. 519. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353: 487–497.
751. 520. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167: 540–550.
752. 521. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copay- ment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation* 2009;119:390–397.
753. 522. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2508–2513.
754. 523. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med* 2006;166: 1855–1862.
755. 524. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
756. 525. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*

780. 2005;143:593–599.
781. 526. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, registerability of the polypill.
782. Eur Heart J 2006;27:1651–1656.
783. 527. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K,
784. Eikelboom J, Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N. Effects of a polypill
785. (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular
786. disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009;373:
787. 1341–1351.
788. 528. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman
- LL,
789. Lloyd-Jones D, Pandey DK, Sanchez EJ, Schram AP, Whitsel LP. Value of
- prim-
790. ordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement
791. from the American Heart Association. Circulation 2011;124:967–990.
792. 529. Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the
- United
793. States. N Engl J Med 2010;362:2150–2153.
794. 530. Berra K, Miller NH, Fair JM. Cardiovascular disease prevention and
- disease man-
795. agement: a critical role for nursing. J Cardiopulm Rehabil 2006;26:197–206.
796. 531. Berra K, Fletcher BJ, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular
- disease pre-
797. vention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular
- disease.
798. J Cardiovasc Nurs 2011;26:S1–S2.
799. 532. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW.
- Effective-
800. ness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a ran-
801. domised trial. Br J Gen Pract 2010;60:40–46.
802. 533. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans HG, Rawles JM, Squair JL.
- Secondary
803. prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in
804. primary care. Heart 1998;80:447–452.
805. 534. Koelewijn-van Loon MS, van der Weijden T, Ronda G, van Steenkiste B,
806. Winkens B, Elwyn G, Grol R. Improving lifestyle and risk perception through
807. patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management: a cluster-
808. randomized controlled trial in primary care. Prev Med 2010;50:35–44.
809. 535. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR,
810. Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, Farquhar JW.
- Effects
811. of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clin-
812. ical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stan-
813. ford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). Circulation 1994;89:975–
- 990.

814. 536. Mancia G, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hyper-
815. tension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertens Suppl* 2009;
816. 27:S19–S23.
817. 537. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation:
818. report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:
819. 967–975.
820. 538. Zhao L, Kolm P, Borger MA, Zhang Z, Lewis C, Anderson G, Jurkowitz CT,
821. Borkon AM, Lyles RH, Weintraub WS. Comparison of recovery after mitral
822. valve repair and replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1257–1263.
823. 539. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia
824. and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular co-
825. morbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004.
826. *Am Heart J* 2008;156:112–119.
827. 540. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention in Europe: a comparison of
828. EUROPASPIRE I, II, and III surveys. Paper presented at: The 29th Annual Congress
829. of the European Society of Cardiology. Vienna, Austria. 1–5 September, 2007.
830. 541. Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the implementation of
831. cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the
832. European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:839–
845. 542. Persson M, Carlberg B, Tavelin B, Lindholm LH. Doctors' estimation of cardio-
833. vascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk as-
834. sessment but defensive treatment policy. *J Hypertens* 2004;22:65–71.
835. 543. 1999World Health Organization–International Society of Hypertension Guide-
836. lines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hyper-*
837. *tens* 1999;17:151–183.
838. 544. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular predic-
839. tion rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract* 2007;8:1.
840. 545. van Steenkiste B, van derWeijden T, Stoffers HE, Grol R. Barriers to implement-
841. ing cardiovascular risk tables in routine general practice. *Scand J Prim Health Care*
842. 2004;22:32–37.

843. 546. van Steenkiste B, van der Weijden T, Timmermans D, Vaes J, Stoffers J, Grol R.
844. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: barriers for primary
845. prevention. *Patient Educ Couns* 2004;55:301–307.
846. 547. Marshall T. Estimating the value of information in strategies for identifying
847. patients at high risk of cardiovascular disease. *Inform Prim Care* 2006;14:85–92.
848. 548. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines
849. based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need
850. cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur Heart*
851. *J* 2005;26:2673–2680.
852. 549. Hedback B, Perk J. 5-year results of a comprehensive rehabilitation programme
853. after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8:234–242.
854. 550. Sinclair G, Kerr A. The Bold Promise Project: a system change in primary care to
855. support cardiovascular risk screening. *N Z Med J* 2006;119:U2312.
856. 551. Wells S, Furness S, Rafter N, Horn E, Whittaker R, Stewart A, Moodabe K,
857. Roseman P, Selak V, Bramley D, Jackson R. Integrated electronic decision
858. support increases cardiovascular disease risk assessment four fold in routine
859. primary care practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:173–178.
860. 552. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, Labarthe DR,
861. Limacher MC, Lloyd-Jones DM, Mora S, Pearson TA, Radford MJ, Smetana GW,
862. Spertus JA, Swegler EW. AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures
863. for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the Ameri-
864. can College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force
865. on performance measures (writing committee to develop performance mea-
866. sures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collabor-
867. ation with the American Academy of Family Physicians; American Association of
868. Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular
869. Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine,
870. American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Re-
871. search. *Circulation* 2009;120:1296–1336.
872. 553. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, Vertrees JE,

873. Shih MC, Holodniy M, Lavori P. Effect of home testing of international normal-
874. ized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608–1620.
875. 554. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond
WD.
876. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart
877. Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence.
878. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1690–1696.
879. 555. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E,
880. Tebbenjohanns J, Gohlke H, Senges J, Tebbe U. The effect of optimal medical
881. therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:
882. 604–609.
883. 556. Hiratzka LF, Eagle KA, Liang L, Fonarow GC, LaBresh KA, Peterson ED.
Athero-
884. sclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass
885. graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and non-
886. intervention patients in the Get With the Guidelines database. *Circulation*
887. 2007;116:I207–1212.
888. 557. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P,
Dudek D,
889. Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF,
890. Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V,
891. Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P,
892. McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U,
893. Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L,
894. Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J,
895. Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD,
896. Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L,
897. Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ,
898. Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes
899. in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force
900. for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting
901. without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology
902. (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
903. 558. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K,
Fuster V,
904. Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L,
905. Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA.
906. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart
907. attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001
908. update: a statement for healthcare professionals from the American Heart As-
909. sociation and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:
910. 1577–1579.
911. 559. Yam FK, Akers WS, Ferraris VA, Smith K, Ramaiah C, Camp P, Flynn
JD. Inter-

912. ventions to improve guideline compliance following coronary artery bypass
913. grafting. *Surgery* 2006;140:541–547; discussion 547–552.
914. 560. Williams JB, Delong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson
TB Jr.
915. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a
916. national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation
917. into practice. *Circulation* 2011;123:39–45.
918. 561. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik
M,
919. Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G,
920. Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of
921. highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted
922. therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152–2159.
923. 562. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S.
Exercise-
924. based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*
925. 2001;1:CD001800.
926. 563. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M,
927. Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP,
928. Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management
929. of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A
930. report of the American College of Cardiology/American Heart Association
931. Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999
932. guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction).
933. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
934. 564. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD,
Hochman JS,
935. Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW,
936. Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP,
937. Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA
2002
938. guideline update for the management of patients with unstable angina and
939. non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of
940. the American College of Cardiology/American Heart Association task force
941. on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Un-
942. stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366–1374.
943. 565. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G,
Ceci V,
944. Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S,
945. Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event
946. recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a
multicen-
947. ter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation
Network.
948. *Arch Intern Med* 2008;168:2194–2204.

949. TG, 566. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats
950. Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR,
951. Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC,
952. Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G,
953. Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK.
954. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women:
955. 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1230–1250.
956. 567. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship
between
957. cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction
958. among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121:63–70.
959. 568. European Parliament. Resolution on action to tackle cardiovascular
disease.
960. 2007. Procedure: 2007/2601(RSP). [http://www.europarl.europa.eu/sides/](http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN)
961. [getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//](http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN)
962. [EN&language=EN](http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN).