

## ЕВРОПЕЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ПЕРЕСМОТР 2012 Г.)

Пятый совместный пересмотр клинических рекомендаций рабочей группой Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (составлен представителями девяти обществ и приглашенными экспертами).

Рекомендации разработаны при особом вкладе Европейской Ассоциации Сердечно-сосудистой Профилактики и Реабилитации (EACPR) †.

**Авторы/Члены Рабочей группы:** Joep Perk (Председатель) (Швеция)\*, Guy De Backer<sup>1</sup> (Бельгия), Helmut Gohlke<sup>1</sup> (Германия), Ian Graham<sup>1</sup> (Ирландия), Željko Reiner<sup>2</sup> (Хорватия), Monique Verschuren<sup>1</sup> (Нидерланды), Christian Albus<sup>3</sup> (Германия), Pascale Benlian<sup>1</sup> (Франция), Gudrun Boysen<sup>4</sup> (Дания), Renata Cifkova<sup>5</sup> (Чехия), Christi Deaton<sup>1</sup> (Великобритания), Shah Ebrahim<sup>1</sup> (Великобритания), Miles Fisher<sup>6</sup> (Великобритания), Giuseppe Germano<sup>1</sup> (Италия), Richard Hobbs<sup>1,7</sup> (Великобритания), Arno Hoes<sup>7</sup> (Нидерланды), Sehnaz Karadeniz<sup>8</sup> (Турция), Alessandro Mezzani<sup>1</sup> (Италия), Eva Prescott<sup>1</sup> (Дания), Lars Ryden<sup>1</sup> (Швеция), Martin Scherer<sup>7</sup> (Германия), Mikko Syväne<sup>9</sup> (Финляндия), Wilma J. M. Scholte Op Reimer<sup>1</sup> (Нидерланды), Christiaan Vrints<sup>1</sup> (Бельгия), David Wood<sup>1</sup> (Великобритания), Jose Luis Zamorano<sup>1</sup> (Испания), Faiez Zannad<sup>1</sup> (Франция).

Другие эксперты, которые принимали участие в составлении руководства: Marie Therese Cooney (Ирландия).

**Комитет ЕОК по разработке практических рекомендаций (КПР):** Jeroen Вах (председатель) (Нидерланды), Helmut Baumgartner (Германия), Claudio Sestoni (Италия), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Robert Fagard (Бельгия), Christian Funck-Brentano (Франция), David Hasdai (Израиль), Arno Hoes (Нидерланды), Paulus Kirchhof (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Theresa McDonagh (Великобритания), Cyril Moulin (Франция), Bogdan A. Popescu (Румыния), eljko Reiner (Хорватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), Alec Vahanian (Франция), Stephan Windecker (Швейцария).

**Рецензенты документа:** Christian Funck-Brentano (координатор рецензирования КПР) (Франция), Per Anton Sirnes (координатор рецензирования КПР) (Норвегия), Victor Aboyans (Франция), Eduardo Alegria Ezquerro (Испания), Colin Baigent (Великобритания), Carlos Brotons (Испания), Gunilla Burell (Швеция), Antonio Ceriello (Испания), Johan De Sutter (Бельгия), Jaap Deckers (Нидерланды), Stefano Del Prato (Италия), Hans-Christoph Diener (Германия), Donna Fitzsimons (Великобритания), Zlatko Fras (Словения), Rainer Hambrecht (Германия), Piotr Jankowski (Польша), Ulrich Keil (Германия), Mike Kirby (Великобритания), Mogens

Lytken Larsen (Дания), Giuseppe Mancina (Италия), Athanasios J. Manolis (Греция), John McMurray (Великобритания), Andrzej Pajak (Польша), Alexander Parkhomenko (Украина), Loukianos Rallidis (Греция), Fausto Rigo (Италия), Evangelista Rocha (Португалия), Luis Miguel Ruilope (Испания), Enno van der Velde (Нидерланды), Diego Vanuzzo (Италия), Margus Viigimaa (Эстония), Massimo Volpe (Италия), Olov Wiklund (Швеция), Christian Wolpert (Германия).

Формы незаинтересованности авторов и рецензентов доступны на сайте ЕОК [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Ассоциации:<sup>1</sup> Европейское общество кардиологов (ЕОК);<sup>2</sup> Европейское общество по атеросклерозу (ЕАС); Международное общество поведенческой медицины (ISBM); Европейская инициатива по инсультам (ЕСО);<sup>5</sup> Европейской общество гипертонии (ЕШ);<sup>6</sup> Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (ЕАСД);<sup>7</sup> Европейское общество семейных врачей и врачей общей практики (ЕSGP/FM/WONCA);<sup>8</sup> Международная диабетическая федерация Европы (IDF-Europe);<sup>9</sup> Европейская сеть по изучению сердца (ЕНН).

**Ключевые слова:** Сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, оценка риска, управление риском, курение, питание, физическая активность, психосоциальные факторы.

**Перевод рекомендаций осуществлен Национальным обществом «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» и участниками секции молодых кардиологов Российского кардиологического общества.**

Переводчики: Бродовская Е. П., Германова О. А., Ротарь О. П., Шестерня П. А., Гарькина С. В., Шафранская К. С., Аникеева Е. С., Зверева Т. Н., Кашталап В. В. Малышева А. М.

Куратор перевода: председатель секции Концевая А. В.

**Научное редактирование перевода и подготовка комментариев выполнены Рабочей группой под руководством директора ФГБУ ГНИЦ Профилактической медицины Минздравсоцразвития России проф. Бойцова С. А.**

Члены рабочей группы: Бубнова М. Г., Масленникова Г. Я., Оганов Р. Г., Погосова Н. В., Шальнова С. А.

\* Автор, ответственный за переписку: Joep Perk, School of Health and Caring Sciences, Linnaeus University, Stagneliusgatan 14, SE-391 82 Kalmar, Sweden. Tel: +46 70 3445096, Fax: +46 491 782643, Email: joep.perk@lnu.se

† Другие организации ЕОК, принявшие участие в разработке данного документа:

Ассоциации: Европейская Ассоциация по Эхокардиографии (ЕАЕ), Европейская Ассоциация по Сердечно-сосудистым Чрескожным Вмешательствам (ЕАРС), Европейская Ассоциация по Аритмиям (ЕНРА), Ассоциация по Сердечной Недостаточности (НФА)

Рабочие группы: Acute Cardiac Care, e-Cardiology, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart

Советы: Basic Cardiovascular Science, Cardiology Practice, Cardiovascular Imaging, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Cardiovascular Primary Care

Сведения, которые содержатся в данных Рекомендаций ЕОК, публикуются исключительно для личного использования и в образовательных целях. Применение в коммерческих целях не допускается. Никакая

часть настоящих Рекомендаций ЕОК не может быть переведена или воспроизведена в любой форме без письменного разрешения ЕОК. Разрешение может быть получено после подачи письменного запроса Oxford University Press, издательство European Heart Journal и стороне, уполномоченной управлять подобными разрешениями от имени ЕОК.

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ЕОК отражают точку зрения ЕОК по поводу определенных вопросов и разработаны в результате тщательного рассмотрения данных, полученных на момент составления рекомендаций. Работникам системы здравоохранения рекомендуется в полной мере учитывать данные положения при вынесении клинического заключения. Тем не менее, приводимые Рекомендации не отменяют личной ответственности работников здравоохранения за принятие правильных решений с учетом особенностей каждого конкретного и обсуждение возникающих вопросов с пациентом и, при необходимости, с опекуном или лицом, осуществляющим уход за пациентом. Также ответственностью работников здравоохранения является следование правилам и предписаниям в отношении лекарственных препаратов или изделий медицинского назначения, действующим на момент назначения лечения.

Формы незаинтересованности авторов и рецензентов доступны на сайте ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения и условные обозначения	4	4.2.1. Введение	29
1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	5	4.2.2. Количество и тип курения	29
1.1. Введение	5	4.2.3. Пассивное курение	30
1.2. Разработка рекомендаций	5	4.2.4. Механизм, увеличивающий риск от курения	30
1.3. Методы оценки	6	4.2.5. Отказ от курения	31
1.4. Сочетание методов оценки	7	4.2.6. Фармакологические средства	31
2. Зачем необходима профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?	7	4.2.7. Другие способы отказа от курения	32
2.1. Масштабы проблемы	7	4.3. Питание	32
2.2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: подход в течение всего периода жизни	8	4.3.1. Введение	32
2.3. Окупаемость профилактики сердечно-сосудистых заболеваний	9	4.3.2. Нутриенты	33
2.4. Широкие возможности для совершенствования	10	4.3.2.1. Жирные кислоты	33
3. Кто должен извлечь из этого пользу?	11	4.3.2.2. Минералы	33
3.1. Стратегии и оценка риска	11	4.3.2.3. Витамины	34
3.1.1. Вступление	11	4.3.2.4. Пищевые волокна	34
3.1.2. Стратегии	11	4.3.3. Продукты питания и продуктовые группы	34
3.1.3. Оценка риска	12	4.3.4. Функциональные продукты питания	35
3.2. Генетика	19	4.3.5. Диетические модели	35
3.3. Возраст и пол	19	4.4. Физическая активность	36
3.4. Психосоциальные факторы риска	20	4.4.1. Введение	36
3.4.1. Факторы риска	20	4.4.2. Физиологическое обоснование	37
3.4.2. Сочетание психосоциальных факторов риска и биоповеденческих механизмов	21	4.4.3. Здоровые люди	37
3.4.3. Оценка психосоциальных факторов риска	21	4.4.4. Пациенты с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями	38
3.5. Другие биомаркеры риска	22	4.5. Коррекция психосоциальных факторов	39
3.5.1. Воспаление: высокочувствительный СРБ, фибриноген	22	4.5.1. Введение	39
3.5.2. Факторы тромбоза	23	4.5.2. Специфические вмешательства по коррекции депрессии, тревоги и стресса	40
3.6. Методы визуализации в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний	23	4.6. Масса тела	40
3.6.1. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний методом магнитного резонанса у бессимптомных пациентов	24	4.6.1. Введение	40
3.6.2. Индекс кальцификации коронарных артерий	24	4.6.2. Масса тела и риск	41
3.6.3. Ультразвуковое исследование сонных артерий	25	4.6.3. Какой индекс ожирения является лучшим предиктором сердечно-сосудистого риска?	41
3.6.4. Лодыжечно-плечевой индекс	25	4.6.4. Парадокс ожирения при доказанной коронарной болезни сердца	42
3.6.5. Офтальмоскопия	25	4.6.5. Лечение	42
3.7. Другие заболевания, сопровождающиеся повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний	26	4.7. Артериальное давление	43
3.7.1. Грипп	26	4.7.1. Введение	43
3.7.2. Хроническая болезнь почек	26	4.7.2. Определение и классификация артериальной гипертензии	44
3.7.3. Синдром обструктивного апноэ во сне	26	4.7.3. Диагностическая оценка	44
3.7.4. Эректильная дисфункция	26	4.7.4. Измерение артериального давления	44
3.7.5. Аутоиммунные заболевания	27	4.7.5. Измерение артериального давления в стационаре или амбулаторно	44
3.7.5.1. Псориаз	27	4.7.6. Суточное мониторирование и самоконтроль артериального давления в домашних условиях	44
3.7.5.2. Ревматоидный артрит	27	4.7.7. Стратификация риска при гипертензии	45
3.7.5.3. Системная красная волчанка	27	4.7.8. Кого лечить и когда начинать антигипертензивное лечение	46
3.7.6. Периодонтит	27	4.7.9. Как лечить	47
3.7.7. Сосудистые заболевания после лучевого воздействия	27	4.7.9.1. Образ жизни	47
3.7.8. Сосудистые заболевания после трансплантации	27	4.7.9.2. Антигипертензивные препараты	47
4. Как использовать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний?	27	4.7.9.3. Комбинированная терапия	48
4.1. Принципы изменения поведения	27	4.7.9.4. Целевые значения артериального давления	48
4.1.1. Введение: почему так сложно изменить образ жизни?	28	4.7.9.5. Гипертензия в особых состояниях	48
4.1.2. Эффективная коммуникация и когнитивно-поведенческая стратегия как средства изменения образа жизни	28	4.7.9.8. Антитромбоцитарная терапия	49
4.1.3. Мультимодальные, поведенческие изменения	28	4.8. Мишени терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа	49
4.2. Курение	29	4.8.1. Введение	49
		4.8.2. Доказательства для текущих рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при сахарным диабетом	50
		4.8.3. Гликемический контроль	50
		4.8.4. Целевые уровни глюкозы	50

4.8.5. Мета-анализ и систематические обзоры . . . . .	51	5.1.1. Эффективные программы для обучения медсестер профилактическим мерам в различных системах здравоохранения . . . . .	62
4.8.6. Артериальное давление . . . . .	51	5.1.2. Непрерывное взаимодействие необходимо для изменения образа жизни . . . . .	62
4.8.7. Дислипидемия . . . . .	52	<b>5.2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в общей практике . . . . .</b>	<b>63</b>
4.8.8. Анти тромботическая терапия . . . . .	52	5.2.1. Выявление лиц в группы риска . . . . .	63
4.8.9. Микроальбуминурия и многофакторные вмешательства . . . . .	52	5.2.2. Использование шкал оценки рисков в клинической практике . . . . .	63
<b>4.9. Липиды . . . . .</b>	<b>53</b>	5.2.3. Причины, препятствующие внедрению шкал оценки риска . . . . .	64
4.9.1. Введение . . . . .	53	5.2.4. Методы повышения информированности и внедрения оценочных шкал риска . . . . .	64
4.9.2. Холестерин липопротеинов низкой плотности . . . . .	53	5.2.5. Совершенствование выявления факторов риска . . . . .	65
4.9.3. Аполипопротеин В . . . . .	54	<b>5.3. Сердечно-сосудистая профилактика в первичном звене здравоохранения: роль кардиолога . . . . .</b>	<b>65</b>
4.9.4. Триглицериды . . . . .	54	5.3.1. Кардиолог в общей практики: роль консультанта . . . . .	65
4.9.5. Холестерин липопротеинов высокой плотности . . . . .	54	5.3.2. Реализация доказательной медицины . . . . .	65
4.9.6. Липопротеин (а) . . . . .	54	5.3.3. Улучшение качества медицинских услуг с помощью электронных историй болезни . . . . .	65
4.9.7. Соотношение аполипопротеин В/ аполипопротеин А 1 . . . . .	54	<b>5.4. Первичные программы медицинской помощи, основанной на самопомощи . . . . .</b>	<b>66</b>
4.9.8. Расчетные липидные показатели . . . . .	55	<b>5.5. Программы на базе медицинского учреждения: внутрибольничные услуги . . . . .</b>	<b>66</b>
4.9.9. Исключение вторичной дислипидемии . . . . .	55	5.5.1. Научно обоснованные рекомендации необходимые для оптимальной терапии . . . . .	66
4.9.10. Кого следует лечить и какие цели терапии? . . . . .	55	5.5.2. Необходимое систематическое совершенствование программ . . . . .	67
4.9.11. Пациенты с заболеваниями периферических артерий . . . . .	56	<b>5.6. Программы для больниц: специализированные профилактические центры . . . . .</b>	<b>67</b>
4.9.12. Профилактика инсульта . . . . .	56	5.6.1. Сердечно-сосудистые реабилитационные центры помогают улучшить образ жизни . . . . .	67
4.9.13. Пациенты с заболеваниями почек . . . . .	56	5.6.2. Сердечно-сосудистая реабилитация является экономически эффективной . . . . .	68
4.9.14. Пациенты, перенесшие трансплантацию . . . . .	56	5.6.3. Проблемы сердечно-сосудистой реабилитации: женский пол и сопутствующие заболевания . . . . .	68
4.9.15. Пациенты с острым коронарным синдромом . . . . .	56	5.6.4. Повторные программы улучшают приверженность . . . . .	68
4.9.16. Лекарственные препараты . . . . .	57	<b>5.7 Программы неправительственных организаций . . . . .</b>	<b>68</b>
4.9.17. Комбинации лекарственных препаратов . . . . .	57	<b>5.8. Деятельность на Европейском политическом уровне . . . . .</b>	<b>69</b>
4.9.18. Аферез липопротеинов низкой плотности . . . . .	58	<b>Литература . . . . .</b>	<b>70</b>
<b>4.10. Анти тромботическая терапия . . . . .</b>	<b>58</b>		
4.10.1. Анти тромботическая терапия у пациентов без явных ССЗ . . . . .	58		
4.10.2. Анти тромботическая терапия у больных с явными ССЗ или цереброваскулярными заболеваниями . . . . .	59		
4.10.3. Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий . . . . .	59		
<b>4.11. Строгое соблюдение назначений . . . . .</b>	<b>60</b>		
4.11.1. Почему пациенты строго не придерживаются предписанной терапии? . . . . .	60		
<b>5. Где должны быть предложены профилактические программы? . . . . .</b>	<b>61</b>		
<b>Введение . . . . .</b>	<b>61</b>		
<b>5.1. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения: роль медицинских сестер . . . . .</b>	<b>62</b>		

## Сокращения и условные обозначения

### Сообщества и организации

Американская Ассоциация Сердца (AAC)  
 Ассоциация по Сердечной Недостаточности (HFA)  
 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)  
 Европейская Ассоциация Сердечно-сосудистой Профилактики и Реабилитации (EACPR)  
 Европейская Ассоциация по Эхокардиографии (EAE)  
 Европейская Ассоциация по Сердечно-сосудистым Чрескожным Вмешательствам (EAPCI)  
 Европейская Ассоциация по Аритмиям (EHRA)  
 Европейская сеть по изучению сердца (EHN)  
 Европейский Союз (ЕС)  
 Европейский Союз медицинских специалистов (UEMS)  
 Европейский Совет по аккредитации для послевузовского медицинского образования (EACCME)  
 Европейское Общество Кардиологов (ЕОК)  
 Комитет ЕОК по разработке практических рекомендаций (КПР)  
 Национальный институт здоровья и клинического опыта (NICE)  
 Совет Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС)  
 European Medicines Agency (EMA)  
 Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP)

### Клинические исследования

ADVANCE (The Action in Diabetes and vascular Disease Trial)  
 CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events)  
 CARDS (The Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study)  
 CHARISMA (Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance)  
 COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)  
 CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)  
 DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)  
 EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)  
 EUROACTION (Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme)  
 EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events)  
 GOSPEL (Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI)  
 HF-ACTION (Heart Failure A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training)  
 HOT (Hypertension Optimal Study),  
 HPS (Heart Protection Study)  
 HVERT (Hypertension in the Very Elderly Trial)  
 INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril trial)  
 MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke)  
 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)  
 MONICA (Multinational MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease)  
 ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)  
 PREDICT-CVD (Opportunistic cardiovascular disease risk assessment and management programme in primary care)  
 PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events)  
 SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine)  
 SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)  
 Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)  
 SU. FOL.OM3 (Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids)

TNT (Treating to New Targets)  
 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)  
 VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)  
 VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use)  
 VITATOPS (VITamins TO Prevent Stroke)

### Сокращения

АД – артериальное давление  
 apoA1 – аполипопротеин А1  
 apoB – аполипопротеин В  
 АКШ – аорто-коронарное шунтирование  
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ЗПА – заболевания периферических артерий  
 иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМТ – индекс массы тела  
 Лп (a) – липопротеин (a)  
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
 ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс  
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
 ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
 МКБ – Международная классификация болезней  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 МРТ – магнито-резонансная томография  
 НЗТ – никотин-заместительная терапия  
 ОКС – острый коронарный синдром  
 ОР – относительный риск  
 ОШ – отношение шансов  
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СГС – совместная группа специалистов  
 СКАД – домашних условиях самоконтроль АД  
 СМАД – суточное мониторирование АД  
 СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ТКИМ – толщина комплекса интимы-медиа  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ХС – холестерин  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 ЭД – эректильная дисфункция  
 ЭКГ – электрокардиограмма  
 HbA1c – гликозилированный гемоглобин  
 HR – отношение рисков  
 LpPLA2 – липопротеин-связанная фосфолипаза 2  
 METs – метаболические эквиваленты

Система качества и доходов (Quality and Outcomes Framework, СКД)  
 ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)  
 AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation)  
 DALYs (Disability-adjusted life years)  
 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)  
 SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation Project)

## 1. Что такое профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

### 1.1. Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза — это хронические заболевания развивающиеся скрыто на протяжении всей жизни и прогрессирующие в продвинутой стадии к тому времени, когда появятся симптомы. ССЗ остаются основной причиной преждевременной смерти в Европе, хотя смертность от ССЗ значительно снизилась за последние десятилетия во многих европейских странах. Считается, что > 80% от общего числа смертей от ССЗ в настоящее время приходится на развивающиеся страны.

ССЗ являются причиной инвалидизации населения: в ближайшие десятилетия согласно оценке лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY) ожидается рост нетрудоспособного населения с 80 миллионов в 1990 году до более 150 миллионов в 2020 году во всем мире, тем самым ССЗ остаются ведущей причинной потери трудоспособности [1].

ССЗ тесно связаны с образом жизни, в частности, курением, питанием, физической активностью, а также психосоциальными факторами [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила, что более трех четвертей всей смертности от ССЗ можно предотвратить с помощью соответствующих изменений в образе жизни. Профилактика ССЗ, оставаясь основной проблемой для населения в целом, а так же — политиков и работников здравоохранения, определяется как скоординированный набор действий на общественном и индивидуальном уровне, направленный на искоренение, устранение или минимизацию влияния ССЗ и связанной с ними инвалидности. Основы профилактики базируются на сердечно-сосудистой эпидемиологии и доказательной медицине [3].

Целью рекомендаций 2012 года пятой совместной группы специалистов (СГС) от Европейских Обществ по Профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике является обновление имеющихся знаний в профилактической кардиологии для врачей и других работников здравоохранения. Этот документ отличается от рекомендаций 2007 года несколькими направлениями: большее внимание уделено новой научной информации. Использование классификационных систем [Европейское общество кардиологов (ЕОК) и GRADE] способствуют тому, что научно-обоснованные рекомендации адаптируются к потребностям клинической практики.

Читатель найдет ответы на ключевые вопросы профилактики ССЗ в пяти разделах: что такое профилактика ССЗ, почему она необходима, кто должен извлечь из нее пользу, как можно использовать профилактику ССЗ, и в какой нужный момент действовать, и, наконец, где необходимо вводить профилактические программы.

Поиск литературы для клинических рекомендаций, направленных на сердечно-сосудистую оценку риска в клинической практике, выявил более 1900 публикаций по этому вопросу [4]. Когда они были оценены с использованием AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation), то только семь из них достигли уровня, кото-

рый считается уровнем «значительной точности». Слишком много руководств и слишком малое их внедрение в практику? Разрыв между самыми современными знаниями и их применением в клинической практике остается большим, как показано в последних исследованиях, таких как EUROASPIRE III [5]. Семейные врачи могут «утонуть» в потоке рекомендаций в этой широкой области семейной медицины. Найти время, чтобы читать и выполнять многие руководства может быть непосильной задачей в оживленном центре первичной помощи или региональной клинической больнице.

Группа специалистов в основе рекомендаций 2012 г решила ограничить их размер до уровня резюме предыдущих публикаций СГС. Все соответствующие справочные материалы можно найти на странице, посвященной Рекомендациям по профилактике ССЗ на сайте ЕОК ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)). На одной странице будут представлены резюме всех самых важных рекомендаций, в соответствии с системой GRADE, что может способствовать их использованию в практике; и карманная версия, которая будет доступна для ежедневной клинической практики.

### 1.2. Разработка рекомендаций

Первые совместные рекомендации (1994 г) отражали необходимость согласованного заключения ЕОК, Европейского общества по атеросклерозу и Европейского общества по гипертонии, и отстаивали принцип общей оценки риска для первичной профилактики. Пересмотр был опубликован в 1998 г, вторая СГС с участием этих трех обществ совместно с Европейским обществом Общей практики/Семейной медицины, Европейской сети по изучению сердца (ЕНН) и Международного общества поведенческой медицины.

Принимая во внимание необходимость более широких знаний, третья СГС была расширена, включив в себя уже восемь обществ: Европейскую Ассоциацию по изучению диабета и Международную Федерацию Европы по диабету. Третья СГС расширила руководство от ишемической болезни сердца (ИБС) до ССЗ в целом и ввела понятие общей оценки риска ССЗ с использованием шкалы SCORE.

Специальные шкалы по оценке риска на основе SCORE были созданы для стран как с низким, так и с высоким риском, и получили широкое признание во всех странах Европы. Понятие первичной и вторичной профилактики было заменено на признание того, что атеросклероз представляет собой непрерывный процесс. Приоритеты были предложены на четырех уровнях: пациенты с выявленными заболеваниями; лица с бессимптомным течением, но с высоким риском смертности от ССЗ; родственники первой степени больных с ранними ССЗ и другие лица, выявляемые в повседневной клинической практике.

В 2007 г — обновление, в котором четвертая СГС отражала соглашение девяти научных организаций, так как Европейская Организация Инсульта присоединилась к группе. От имени ЕОК, Европейская Ассоциация по профилактике и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний состояла в сотрудничестве с учеными разных областей — эпидемиологии, профилактики и реабилитации. Новшество было в том, что увеличился вклад общей пра-

Таблица 1. Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка для использования
Клас I	Доказательство и/или общее согласие, что данная процедура или лечение выгодно, полезно, эффективно.	Рекомендуется / обозначены
Класс II	Противоречивые доказательства и/или разногласия во мнениях о полезности/эффективности данного лечения или процедуры.	
Класс IIa	Вес доказательства/мнения в пользу эффективности.	Должны быть рассмотрены
Класс IIб	Полезность/эффективность менее хорошо установлено доказательностью/мнением.	Могут быть рассмотрены
Класс III	Доказательство или общее согласие, что данное лечение или процедура не полезны/не эффективны и в некоторых случаях могут быть вредны.	Не рекомендованы

тики и сердечно-сосудистого патронажа, как ключевых звеньев в реализации профилактики. Консультированию по поводу образа жизни было отдано преобладающее значение, а так же, был пересмотрен подход к оценке сердечно-сосудистого риска у молодых с использованием шкалы относительного риска, основанной на SCORE.

Настоящее обновление от пятой СГС отражает консенсус по более широким аспектам профилактики ССЗ от девяти участвующих организаций. Для получения более подробных рекомендаций дается ссылка на конкретные указания от участвующих обществ, которые полностью соответствуют данной публикации.

Партнерские сообщества осуществляют совместную работу совместного Комитета обществ по Внедрению, целью которого является стимулирование распространения рекомендаций, их принятие на национальных уровнях и формирование национальных союзов для внедрения рекомендаций в клиническую практику. Программа «Призыв к действиям» была одним из действий этого комитета [6].

Реализация была хорошо поддержана Европейским Союзом (ЕС) на политическом уровне после начала программы Европейской хартии по здоровью сердца (the European Heart Health Charter) в Европейском парламенте в июне 2007 г [6]. Эта общественная программа здоровья была одобрена большинством членом-государств ЕС, и определила показатели, к которым должны стремиться люди, чтобы оставаться здоровыми:

- Полный отказ от курения.
- Адекватная физическая активность: как минимум 30 минут пять раз в неделю.
- Здоровое питание.
- Отсутствие лишнего веса.
- Артериальное давление ниже 140/90 мм рт.ст.
- Холестерин (ХС) крови ниже 5 ммоль/л (190 мг/дл).
- Нормальный метаболизм глюкозы.
- Избегание чрезмерного стресса.

Таблица 2. Уровни достоверности

Уровень достоверности А	Данные, полученные от мультицентровых рандомизированных клинических испытаний или мета-анализов.
Уровень достоверности В	Данные, полученные от единичного рандомизированного клинического испытания или больших нерандомизированных исследований.
Уровень достоверности С	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Таблица 3. Качество доказательств, используемых GRADE[9]

Ограничения исследования	Не скрытое распределение, использование не-«слепого» метода (контроль-плацебо), высокий процент выбытия, отсутствие анализа лечения в рандомизированных исследованиях.
Противоречивые результаты	Противоречие из-за различий у исследуемых пациентов, вмешательств, оценки результатов.
Косвенные доказательства	Сравнения неубедительны, вмешательство А по сравнению с контролем Б дает косвенные оценки А и Б.
Неточность	Небольшое количество пациентов в результате широких доверительных интервалов.
Предвзятость публикаций	Исследования, показывающие отсутствие результата, не опубликованы или опубликованы в местных неиндексируемых журналах.

### 1.3. Методы оценки

Хорошие рекомендации являются основным механизмом для улучшения деятельности здравоохранения и улучшения состояния больного [7]. Рекомендации, основанные на убедительных доказательствах, будут более успешно выполняться в клинической практике [8]. Настоящие рекомендации отвечают критериям качества разработки рекомендаций, которые можно найти на сайте [www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules).

В общем, эксперты из девяти организаций провели всесторонний обзор и критическую оценку диагностических и терапевтических процедур, включая оценку соотношения риск/польза. Уровень достоверности и классы рекомендаций определенных вариантов лечения оценивались и классифицировались в соответствии с рекомендациями ЕОК (табл. 1, табл. 2).

Официальные отчеты в письменной форме скрытых конфликтов интересов доступны на сайте ЕОК. Любые изменения конфликта интересов, возникшие в период написания рекомендаций, были доведены до общего сведения.

Подготовка и публикация документа пятой СГС осуществлялась при финансовой поддержке ЕОК без участия фармацевтических компаний. После того как документ был окончательно доработан экспертами пятой СГС, он был представлен на рецензирование независимым внешним экспертам. После данного рецензирования и утверждения Комитетом по Практическим Рекомендациям ЕОК и сотрудничающими организациями в пятой СГС, документ был опубликован.

#### 1.4. Сочетание методов оценки

Важным новшеством в обзоре качества доказательств и принятия рекомендаций является использование и рекомендуемого ЕОК метода оценки и рейтингов системы GRADE [9]. В отличие от рекомендаций 2007 г, СГС решила включить в рекомендации обе системы; так читатели, знакомые со старым методом и те, кто предпочитают GRADE, выберут для себя наиболее подходящие в объединенных рекомендованных таблицах.

СГС ввела GRADE, так как она использует прозрачный и строгий процесс оценки качества доказательств в отношении того, что в дальнейшем исследовании будет или не будет менять конфиденциальность в оценке эффекта вмешательства или диагностической точности [10]. Конкретными показателями качества являются: изучение ограничений, несоответствие выводов; опосредованность доказательств, неточность и предвзятость публикаций (табл. 3). Для каждого результата применимо решающее значение в принятии решений по указанию рекомендованной группы (например, сокращение клинических случаев обычно критично, изменения в биохимических показателях обычно не критичны). Суждения, сделанные по этим показателям, оцениваются по уровню качества доказательств от высокого (например, проведение дальнейших исследований вряд ли изменит доверительность при оценке действия) до среднего, низкого и очень низкого (то есть любая оценка действия является весьма неопределенной). Это решение делается на основе качества доказательств для критических результатов, и не влияет на те, которые не являются критическими для принятия решений.

Ценностью этого нового подхода является то, что, если результат систематического обзора или рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) необъективно, непоследовательно или неточно, то уровень качества доказательств может быть снижен с высокого до умеренного или низкого. Кроме того, данные наблюдения когортного или случай-контроль исследований могут быть изменены с умеренного или низкого (как это характерно для старого подхода к совокупности доказательств) до высокого уровня, если необъективность маловероятна, и данные последовательные и точные. Это очень полезно при оценке доказательств по профилактике ССЗ, где РКИ здорового поведения провести трудно, и они могут ввести в заблуждение.

GRADE также различает качества доказательств и силу рекомендаций [9]. Убедительные доказательства не ведут автоматически к сильным рекомендациям. Рекомендации основаны на качестве данных, степени неопределенности в отношении польза/вред от вмешательства, неопределенности в ценностях и предпочтениях пациентов, и неопределенности в рациональном использовании ресурсов. Есть целый ряд классов рекомендации (например, класс I–III), но GRADE использует только две категории: сильные или слабые (т.е. дискреционные, условные). Результатами внедрения сильных рекомендаций являются: наиболее информированные пациенты будут выбирать рекомендуемые вмешательства (или требовать обсудить, если не было предложено); клинические врачи будут убеждены, что большинство пациентов получают необходимые вмешательства; рекомендации будут приняты в качестве политики в организации системы здравоохранения. С другой стороны,

в слабых рекомендациях некоторые пациенты хотели бы получить вмешательство, а многие пациенты не хотели бы; клинические врачи будут помогать пациентам сделать выбор, в зависимости от их ценностей и предпочтений; политики будут требовать обсуждения между различными заинтересованными сторонами для принятия решения о роли вмешательства.

Подход GRADE может быть применен к диагностическим стратегиям точно так же, с небольшими изменениями используемых критериев качества [9], а также в сочетании с оценками использования ресурсов и экономической эффективности [10]. Однако, так как ресурсы оцениваются по-разному в странах Европы, то не представляется возможным в этих рекомендациях делать суждения о целесообразности использования ресурсов для вмешательства и рассмотрения диагностических стратегий.

## 2. Зачем необходима профилактика сердечно-сосудистых заболеваний?

### Основные положения

- ССЗ атеросклеротического генеза, особенно ишемическая болезнь сердца, остаются основной причиной преждевременной смерти во всем мире.
- ССЗ возникают как у мужчин, так и у женщин; из всех смертей в Европе, произошедших в возрасте до 75 лет, 42% у женщин и 38% у мужчин связаны с ССЗ.
- Смертность от ССЗ меняется: стандартизированные по возрасту показатели снижаются в большинстве европейских стран, но остаются высокими в странах Восточной Европы.
- Профилактика эффективна: снижение смертности от ИБС на 50% связано с воздействием на факторы риска и на 40% с улучшением лечения.
- Профилактические мероприятия должны продолжаться всю жизнь, от рождения (если не ранее) до глубокой старости.
- Стратегии профилактики популяционные и высокого риска должны дополнять друг друга; подход, ограниченный влиянием на лиц высокого риска будет менее эффективным; по-прежнему необходимы образовательные программы для населения.
- Несмотря на имеющиеся проблемы, существует достаточное количество доказательств, чтобы оправдать интенсивное общественное здравоохранение и индивидуальное профилактическое воздействие.
- Имеются широкие возможности для улучшения контроля над факторами риска, даже среди лиц с очень высоким риском.

### 2.1. Масштабы проблемы

«ИБС в настоящее время является ведущей причиной смерти во всем мире, ее уровень постоянно растет и в настоящее время достиг размеров пандемии, не знающей границ». Это утверждение 2009 года, выложенное на сайте ВОЗ [11], не сильно отличается от предупреждения 1969 года,

опубликованного тем же ВОЗ: «Величайшая эпидемия человечества – ИБС достигла огромных масштабов, поражая все больше и больше молодых пациентов. Это приведет в ближайшие годы к тому, что человечество столкнется с самой крупной эпидемией, если мы не сможем переломить тенденцию, сконцентрировавшись на исследовании причин возникновения и профилактики ИБС» [12]. Второе по значимости проявление ССЗ – инсульт – является другой важной причиной смерти и инвалидизации. По этим причинам пятые рекомендации СГС направлены на проблему атеросклеротических ССЗ в целом.

Выбор проблемы ССЗ в целом может создать впечатление, что ничто не изменилось за последние 40 лет, но это не так. Напротив, эпидемия была и остается очень динамичной и находится под влиянием как изменения сердечно-сосудистых факторов риска, так и более широких возможностей для целенаправленных мероприятий по профилактике и лечению ССЗ. Это приводит к взлетам и падениям сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в течение относительно короткого периода с широкой вариабельностью по всему миру, в том числе в развивающихся странах, где в настоящее время происходит основная часть всех сердечно-сосудистых событий. В разных частях мира динамика развития эпидемии сильно различается по структуре, величине и времени [13]. В Европе сохраняется высокая заболеваемость: ССЗ остаются одной из основных причин преждевременной смертности и снижения DALYs – суммы преждевременно умерших и живущих с этим заболеванием. Всеобщее достаточно оценивается то, что ССЗ являются основной причиной преждевременной смерти у женщин: ССЗ вызывают 42% всех смертей у женщин стран Европы и 38% всех случаев смерти у мужчин в возрасте до 75 лет [14]. Тем не менее наблюдалось снижение смертности от ИБС и ССЗ при стандартизации по возрасту во многих европейских странах в период с 1970-х до 1990-х годов, с наиболее ранним и выраженным снижением в развитых странах, что свидетельствует о возможности предотвращения преждевременной смертности и продления периода здоровой жизни. Однако в некоторых странах Восточной Европы уровень смертности от ССЗ и ИБС остается высоким [15].

Политики должны знать динамику основных детерминант заболеваемости и смертности населения от ССЗ. Достоверное и современное описание эпидемии по месту, времени и персональным характеристикам постоянно необходимо, чтобы направлять и поддерживать здравоохранение.

В настоящее время не существует стандартизированного источника общеевропейских данных по заболеваемости ССЗ. Результаты проекта MONICA (интернациональный мониторинг тенденций и детерминант сердечно-сосудистых заболеваний) показали гетерогенные тенденции по заболеваемости ИБС в Европе в 1980-х и 1990-х годах [16]. Эти показатели могли измениться, результаты последних отчетов показали, что заболеваемость и смертность от ИБС выровнялись, особенно в более молодых группах [17, 18]. Следует также понимать, что из-за старения населения и снижения смертности при острых коронарных событиях, общее число людей, имеющих ИБС, возрастает. У большинства таких пациентов заболевание развивается в преклонном возрасте, что приводит к концентрации забо-

леваемости у пожилых пациентов и увеличению периода ожидаемой продолжительности здоровой жизни. В базе данных обсерватории глобального здоровья ВОЗ (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) приводятся данные о нынешних темпах смертности от ССЗ во всем мире.

## 2.2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: подход в течение всего периода жизни

Профилактика ССЗ в идеальном варианте начинается во время беременности и длится до конца жизни. В повседневной практике профилактические мероприятия, как правило, распространяются на мужчин и женщин среднего и пожилого возраста, с установленным у них ССЗ (т.е. проводится вторичная профилактика) или у лиц с высоким риском развития первого сердечно-сосудистого события [например, у мужчин и женщин с комбинацией нескольких факторов риска: курение, повышенное артериальное давление (АД), сахарный диабет или дислипидемия (т.е. первичная профилактика)]; профилактика ССЗ в молодом, старческом возрасте, или у тех лиц, которые относятся к группе низкого или среднего риска, по-прежнему ограничена, но в случае ее проведения польза от такой профилактики очевидна. Профилактику ССЗ традиционно классифицируют на первичную и вторичную, хотя в различие между ними довольно условно, из-за постепенно развивающегося атеросклеротического процесса. Со времен введения рекомендаций Джеффри Роуза (Geoffrey Rose) прошли десятилетия, и появились два подхода к профилактике ССЗ: популяционная стратегия и стратегия высокого риска [19].

Популяционная стратегия направлена на снижение распространенности ССЗ на популяционном уровне посредством изменения образа жизни и улучшения экологии, которые применяются в популяции в целом. Эта стратегия позволяет добиться желаемых результатов путем создания специальной политики и общественных вмешательств. К таким мерам можно отнести запрет курения и снижение потребления соли с пищей. Преимущество заключается в том, что они могут быть полезны населению, хотя эти меры следовало бы применять более индивидуально. Влияние такого подхода на общее количество сердечно-сосудистых событий у населения может быть значительно, поскольку воздействие направлено на всех и большинство событий происходит в значительной группе людей умеренного риска.

При стратегии высокого риска превентивные меры направлены на снижение уровня факторов риска, в группе очень высокого риска, в которую входят лица без ССЗ, но относящиеся к верхней части кривой распределения общего сердечно-сосудистого риска или людьми с установленными ССЗ. Несмотря на то, что лица, на которых направлена данная стратегия получают пользу от профилактического вмешательства, влияние этих мер на уровне всей популяции ограничено, просто потому, что людей с таким высоким риском немного. В течение долгого времени популяционная стратегия считалась более эффективной и экономически выгодной, чем стратегия высокого риска. Однако с появлением высокоэффективных гиполлипидемических препаратов, улучшением программ по отказу



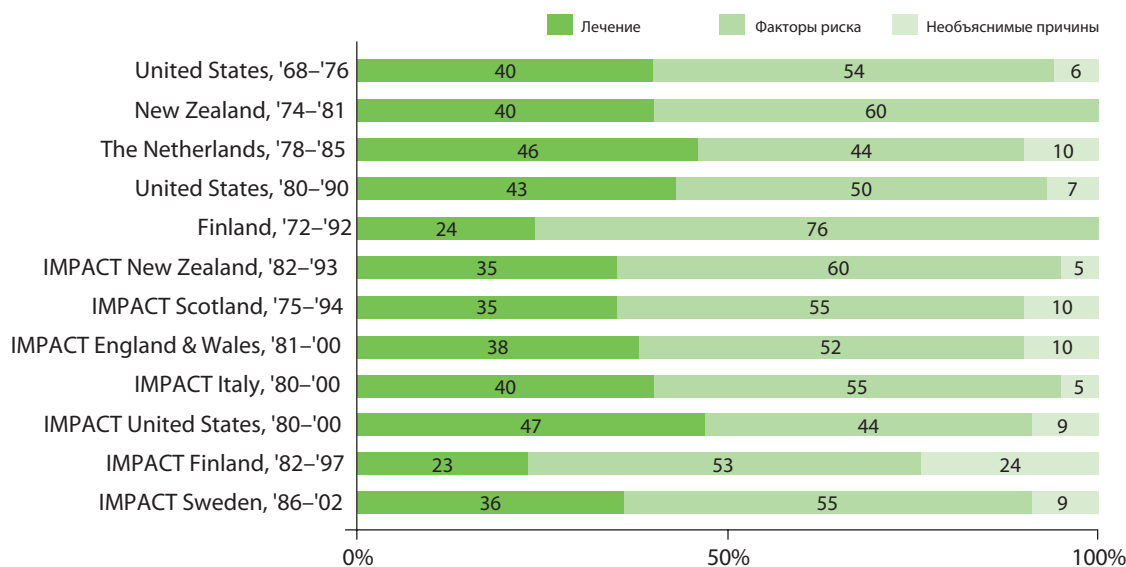


Рис. 1. Процент снижения смертности от ИБС в различных популяциях в различных популяциях, в зависимости от лечения и факторов риска (Di Chiara и др.) [31].

от курения, снижением стоимости антигипертензивных препаратов, эффективность стратегий высокого риска возросла [20]. Считается, что максимальный профилактический эффект достигается, когда обе эти стратегии применяются одновременно.

Важно отметить, что в последние десятилетия накоплено достаточно доказательств того, что увеличился риск ССЗ в молодом и очень молодом возрасте. Даже воздействие факторов риска еще до рождения может влиять впоследствии на риск ССЗ [21], как было показано в исследованиях потомства женщин, которые были беременны во время голода в Голландии во время Второй мировой войны [22]. Хотя дети и находятся в группе очень низкого абсолютного риска развития ССЗ, те из них, которые имеют относительно высокий риск по сравнению со своими сверстниками, остаются в группе повышенного риска развития ССЗ в более позднем возрасте из-за «сцепления отслеживания» факторов риска (например, если они находятся в верхней части распределения факторов риска в раннем возрасте, то остаются в верхней части распределения и впоследствии) [23].

Таким образом, здоровый образ жизни в молодом возрасте имеет решающее значение, хотя по этическим и другим соображениям до сих пор не проводились рандомизированные исследования, с оценкой влияния на развитие ССЗ, например, школьные программы по санитарному просвещению и действия по отказу от курения. Кроме того, неоправданно уделено мало внимания профилактике ССЗ у пожилых людей. Исследования показали, что превентивные меры (например, достижение целевых цифр АД и отказ от курения) эффективны до пожилого возраста [24, 25]. Эти факты свидетельствуют о том, что профилактика ССЗ должна проводиться на протяжении всей жизни, в то же время положительный эффект, например, по влиянию на снижение фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий или улучшение качества жизни, всегда должен перевешивать потенциальный вред, который могут вызвать специфические меры (в том числе побочные эффекты лекарственных препаратов и психологических

последствий гипердиагностики) и расходы, связанные с ним.

### 2.3. Окупаемость профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

Для того, чтобы правильно интерпретировать динамику развития эпидемии ССЗ, важно различать эффект снижения летальности и изменений, связанных с предотвращением клинических событий. Некоторые авторы предлагают более широкое использование научно-обоснованных медицинских методов лечения, таких как тромболизис, применение аспирина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аорто-коронарное шунтирование (АКШ) [26, 27]. В тоже время другие авторы отдают предпочтение управлению основными факторами риска, такими как курение, артериальная гипертензия и дислипидемия [28].

В рамках проекта MONICA, выполненного в течение 1980-х и 1990-х гг, было показано, что только часть изменений динамики возникновения сердечно-сосудистых событий может быть предсказана путем учета динамики факторов риска [16]. Взаимосвязь между изменениями факторов риска и развитием сердечно-сосудистых событий существенна. Так, изменением факторов риска можно объяснить почти половину вариабельности в частоте сердечно-сосудистых событий у мужчин, но в меньшей степени у женщин.

Кроме того, существует значимая связь между изменением лечения и летальностью. Таким образом, первичная профилактика и лечение ССЗ влияют на уровень заболеваемости. Во многих MONICA центрах были зафиксированы значительные колебания частоты развития сердечно-сосудистых событий за период наблюдения 10 лет, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Единственное разумное объяснение состоит в том, что изменения окружающей среды, особенно связанные с образом жизни, а также улучшения контроля, действительно важны.

**Таблица 4. Руководство для пациентов с установленной ИБС (EUROASPIRE III)**

Рекомендации	Процент достижения цели
Прекращение курения	48
Регулярные физические нагрузки	34
ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	18
Окружность талии: < 94 (мужчины) < 80 (женщины)	25 12
АД < 140/90 мм рт.ст.	50
Общий холестерин < 4,5 ммоль/л	49
ЛПНП < 2,5 ммоль/л	55
Среди больных со 2 типом сахарного диабета: Гликемия на тощак < 7,0 ммоль/л HbA <sub>1c</sub> < 6,5%	27

**Сокращения:** ИМТ – индекс массы тела, HbA<sub>1c</sub> – гликолизированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеин низкой плотности.

Другим подходом к пониманию изменений в динамике заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий является применение таких моделей, как модель смертности IMPACT [29]. Основываясь на информации об изменениях коронарных факторов риска и о лечении, полученной по результатам РКИ, в отношении эффективности различных методов лечения, она оценивает ожидаемое влияние на смертность от ИБС в зависимости от возраста и пола. Эта модель была применена в различных странах. Результаты этих исследований описаны довольно подробно и схожи с теми, которые были получены в других похожих исследованиях, как показано на рисунке 1. Значительное снижение основных факторов риска, в частности, курения, нормализация уровня АД, уровня ХС составляет более половины снижения случаев смерти от ИБС, хотя они и были нивелированы ростом распространенности ожирения и сахарного диабета 1 и 2 типов. Около 40% случаев снижения смертности от ИБС связано с улучшением лечения острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других ССЗ. Результаты клинических исследований и лабораторных экспериментов также показывают, что снижение смертности от ИБС может произойти быстро после индивидуальных или популяционных мер по изменениям в диете или отказу от курения [30].

Основа профилактики – здоровый образ жизни, снижение влияния традиционных факторов риска, а также избирательное применение кардиопротекторной терапии. Человеческие и экономические аргументы в пользу профилактики ССЗ были недавно установлены Национальным институтом здоровья и клинического опыта (NICE) [32], и в подавляющем большинстве они положительные. Многие комитеты других стран солидарны с их мнением [33]. Согласно докладу NICE, популяционный подход может принести многочисленные выгоды и сокращения расходов:

- Сокращение разрыва в области неодинакового оказания медицинской помощи.
- Экономические выгоды в результате не произошедших сердечно-сосудистых событий.
- Профилактика других состояний, таких как рак, легочные заболевания и сахарный диабет 1 и 2 типов.

- Экономические выгоды, связанные с ССЗ, такие как расходы на препараты, первичный прием у врача, амбулаторное лечение.

- Экономические выгоды в мировой экономике как результат сокращения случаев инвалидности у лиц трудоспособного возраста, снижение платежей и общего количества пенсий и субсидий по инвалидности.

- Увеличение продолжительности и улучшение качества жизни.

## 2.4. Широкие возможности для совершенствования

В рамках обширной программы по профилактике ССЗ Европейского общества кардиологов, исследования, которые были проведены, показали, насколько теория применяется в клинической практике. Эти программы, получили название EUROASPIRE. Так, результаты EUROASPIRE III (2006–2007 гг.), у 8966 пациентов с установленными ССЗ из 22 европейских стран, продемонстрировали, что большой процент пациентов до сих пор не улучшает образ жизни, не снижает уровень факторов риска и не достигает целей лечения, установленных в 2003 г СГС. Соотношение больных, которые выполняли различные рекомендации по борьбе с факторами риска, приведено в таблице 4. В идеальном варианте 100% пациентов должно придерживаться всех рекомендаций, но в реальности их число составляет менее половины.

Более того, сравнение результатов EUROASPIRE I (1996 г) и EUROASPIRE III выявило, что процент курящих людей не изменился и контроль АД не улучшился, несмотря на более широкое применение антигипертензивных средств, тогда как число больных с ожирением продолжает расти. С другой стороны, значительно улучшился контроль уровня липидов в крови [5]. В EUROASPIRE III в группу первичной профилактики были включены лица высокого риска с бессимптомным течением ССЗ. Показатели приверженности к рекомендованному образу жизни, достижения целевых цифр АД, уровня липидов, глюкозы в крови даже ухудшились [34].

Эти результаты потребовали разработки единых комплексных программ с участием самих пациентов и содействием семьи. Эффективность и безопасность таких программ показал проект EUROACTION – демонстрационный проект ЕОК, показывающий, что рекомендации по изменению образа жизни и целевая работа с факторами риска вполне могут применяться в ежедневной клинической практике, как в первичной, так и во вторичной профилактике [35].

### Основные нерешенные проблемы:

- Наше понимание причин изменения образа жизни, как отдельного человека, так и в популяции в целом остается недостаточно изученным.

- До сих пор остаются невыясненным, как перемены образа жизни влияют на изменение характера течения заболеваний.

- Аудит и изучение наиболее эффективных профилактических мер остается проблемой.

- Необходимо продолжение дальнейших исследований по профилактике ССЗ, которые необходимо начинать с самого раннего возраста или даже до рождения.

- Неясно, можно ли полностью избежать развития ССЗ с помощью профилактических мер или же только отсрочить начало их развития.

- Существует необходимость тщательного и достоверного описания заболеваемости, смертности от ССЗ и общей смертности во всем мире.

### 3. Кто должен извлечь из этого пользу?

#### 3.1. Стратегии и оценка риска

##### Ключевые положения

- У практически здоровых людей риск развития ССЗ определяется суммарным влиянием факторов риска.
- Система прогнозирования риска, такая как SCORE, поможет в принятии наиболее оптимального решения, а также поможет избежать недолечивания или избыточного назначения препаратов.
- Некоторых людей можно отнести к высокой группе риска развития ССЗ без необходимости выстраивания шкалы риска, что приведет к необходимости коррекции всех факторов риска.
- В молодом возрасте низкий абсолютный риск может маскировать очень высокий относительный риск, и использование шкалы относительного риска или суммирование «возрастных рисков» поможет в решении вопроса о необходимости изменения образа жизни у этой категории лиц.
- Женщины имеют более низкий риск развития ССЗ по сравнению с мужчинами, развитие этих заболеваний оказывается отсрочено у них на 10 лет, но полностью их избежать не удастся.
- Все системы прогнозирования риска являются неидеальными, и необходимо их внимательное применение квалифицированными специалистами.
- Дополнительные факторы, влияющие на риск, учтены в электронной системе расчета рисков, такой, как HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)).
- Общий метод расчета рисков достаточно гибкий: если абсолютной элиминации какого-то фактора риска не удастся добиться, то снижение общего риска может быть достигнуто путем уменьшения других.

#### Рекомендации по снижению факторов риска

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
Общий риск с использованием многих факторов риска (как SCORE)- рекомендован для взрослых без проявлений ССЗ.	I	C	Сильная	36
Высокий риск может быть установлен при диагностированном ССЗ, сахарном диабете, ХБП средней или тяжелой степени тяжести, очень высоких уровнях индивидуальных факторов риска, или высоком риске по SCORE	I	C	Сильная	36, 37

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности.

**Сокращения:** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХБП – хроническая болезнь почек.

##### 3.1.1. Вступление

Внедрение использования систем подсчета общего риска как ключевого метода для ведения пациентов – это краеугольный камень для Рекомендаций со времени первого издания [38]. Это связано с тем, что клиницисты лечат больных по общим схемам (а не выделяют индивидуальные факторы риска), в то время как сердечно-сосудистый риск обычно складывается из нескольких факторов риска, которые могут суммироваться и преумножаться. В этом контексте, имеется в виду, что оценка общего риска, по логике, связана с улучшением клинических исходов, тогда как другие стратегии не исследованы в достаточной степени.

Несмотря на то, что клиницисты часто рассматривают эти методы как отправную точку для дальнейшего лечения, проблема остается, поскольку риск представляет собой непрерывный процесс, и нет определенной точки отсчета, с которой следует начать применение какого-то определенного препарата, и нет такого образа жизни, хуже которого необходимо начать его изменение. Возникает необходимость конкретизировать рекомендации. Следует увеличить информированность молодых людей с низким абсолютным, но высоким относительным риском. Пожилые люди окажутся в итоге в группе высокого риска и могут быть подвержены длительному медикаментозному лечению.

Приоритеты, предложенные в этом разделе, призваны помочь врачам в индивидуальном лечении пациентов. Таким образом, они будут осведомлены, что пациенты с высокими уровнями риска достигают лучшего результата при управлении факторами риска. Однако следует отметить, что большинство случаев смертности в обществе происходит за счет тех людей, которые были отнесены в группу более низкого риска, просто потому, что число их значительно больше.

##### 3.1.2. Стратегии

Сердечно-сосудистый риск в контексте данных Рекомендаций означает вероятность развития у человека сердечно-сосудистого события атеросклеротического генеза в течение определенного промежутка времени.

«Суммарный риск» подразумевает риск, обусловленный взаимодействием многих факторов: возраст, пол, курение, величина артериального давления, уровень липидов. Этот термин имеет широкое применение. Однако суммарный риск – это не исчерпывающее понятие, поскольку другие факторы риска при этом не учитываются.

Важность прогноза суммарного риска проиллюстрирована в таблице 5 и на рисунке 2. На рисунке показано, что влияние уровня липидов в крови является незначительным для женщин, которые принадлежат к группе низкого риска. Также преимущество женского пола в плане прогноза нивелируется комбинацией у них курения и мягкой артериальной гипертензией. В таблице 5 показано, что у человека с уровнем ХС 8 ммоль/л (310 мг/дЛ) риск может быть в 10 раз ниже, чем у того, чей уровень ХС не превышает 5 ммоль/л (190 мг/дЛ), если он является курящим мужчиной с артериальной гипертензией. Прогнозирование отдельных факторов риска не вносит значительных корректировок в прояснение этой проблемы. В тоже время, тщательные исследования, такие как EUROASPIRE [5, 38, 39], предлагают недостаточное управление факторами риска у лиц с очень высоким риском, так же, в контексте субъек-

**Таблица 5. Возможные комбинации факторов риска развития фатальных ССЗ в течение 10 лет по SCORE**

Пол	Возраст (лет)	Холестерин (ммоль/л)	Систолическое АД	Курение	Риск, % <sup>а</sup>
Ж	60	8	120	Нет	2
Ж	60	7	140	Да	5
М	60	6	160	Нет	8
М	60	5	180	Да	21

Примечание: <sup>а</sup> – 10-летний риск по SCORE: 5 ммоль/л – 190 мг/дЛ, 6 ммоль/л – 230 мг/дЛ, 7 ммоль/л – 270 мг/дЛ, 8 ммоль/л – 310 мг/дЛ,

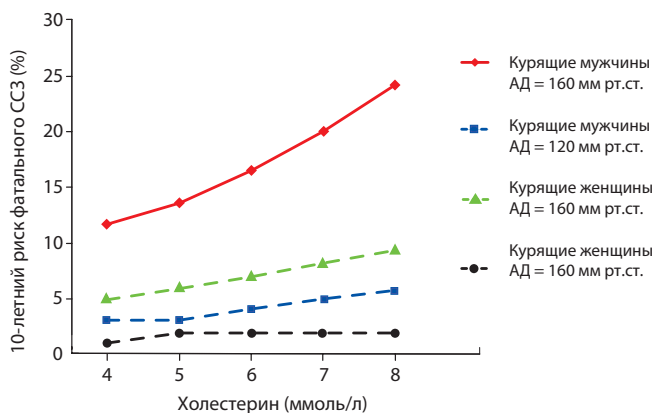
тов низкого риска, у которых не было сосудистых событий, существует потенциальная тенденция избыточного использования лекарственных средств и связанные с этим с неблагоприятные исходы, которые в большинстве случаев отмечаются у мужчин высокого риска, в меньшей степени у лиц с низким риском. В общем, женщины, молодые и пожилые люди были недостаточно представлены в классических исследованиях применения препаратов.

Для клиницистов необходимо быстрое и точное определение риска для принятия логичного решения о дальнейшей тактике. Это осуществляется благодаря развитию концепции, использовавшейся в Рекомендациях 1994 и 1998 гг [38, 40]. Эта схема, являющаяся продолжением концепции Anderson и соавт. [41], в которой учитывались возраст, пол, курение, уровень общего ХС и систолическое АД (САД) для прогнозирования риска развития первого фатального или нефатального события ИБС. Однако у этой концепции были недостатки, которые были подчеркнуты СГС четвертым пересмотром Рекомендаций по профилактике [37], что в настоящее время привело к рекомендации использования системы SCORE в оценке риска.

### 3.1.3 Оценка риска

*Когда я могу применять понятие общего риска?*

Как отмечалось в разделе «приоритеты», лица с установленными ССЗ уже находятся в группе очень высокого риска дальнейших событий и нуждаются во вмешательстве во все факторы риска. Для практически здорового человека общий риск оценивается с помощью системы SCORE.



**Рис. 2.** Соотношение между холестерином/ЛПНП и разброс 10-летнего фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин 60 лет без факторов риска и с факторами риска, основанное на шкале SCORE.

В то время как идеальным сценарием была оценка риска ССЗ для всех взрослых, но осуществить это на практике повсеместно – невозможно. Решение должно приниматься каждой страной в индивидуальном порядке и зависит от возможностей государства. Рекомендуются, чтобы скрининг факторов риска, включающий липидный профиль, проводился у взрослых мужчин >40 лет, у женщин >50 лет или после менопаузы [42].

Большинство людей должно посещать семейного врача не реже одного раза в течение 2-х лет, тогда врач имеет возможность оценки риска. Общие базы данных могут быть полезны для хранения сведений о факторах риска, а также для выявления лиц высокого риска. Предполагается, что общая оценка риска быть предложена в ходе консультации, если:

- Человек просит об этом.
- Имеется один или несколько факторов риска, таких как курение, избыточный вес, или гиперлипидемия.
- Отягощен семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям и основным факторам риска, таким, как гиперлипидемия.
- Есть симптомы сердечно-сосудистых заболеваний.

Особые усилия должны быть направлены на оценку риска в социально неблагополучных людей, которые, скорее всего, имеют тяжелые факторы риска [43].

В Рекомендациях 2003 г [44] начали использовать 44 шкалу SCORE для оценки риска [45], которая была основана на данных 12 европейских когортных исследований; в него вошли 205 178 человек, обследованных в период между 1970 и 1988 гг с 2,7 миллиона лет наблюдения и 7934 сердечно-сосудистой смерти. Функция риска в SCORE была рассчитана [46].

Шкалы рисков, таких как SCORE, предназначены для облегчения оценки риска у практически здоровых лиц. Пациенты, которые имели клинические события, такие как острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт автоматически определялись на интенсивное воздействие на факторы риска и управление ими.

SCORE отличается от предыдущих систем оценки риска в некоторых разделах, и была несколько изменена для настоящих рекомендаций. Подробная информация об этих изменениях будет описана ниже.

Шкала оценки SCORE оценивает 10-летний риск развития первого фатального события атеросклеротического генеза: инфаркт миокарда, инсульт, аневризмы аорты и других. Все коды МКБ (Международная классификация болезней), которые могут быть связаны с атеросклеротическим процессом, включены в шкалу. Большинство других систем оценки риска рассматривает только риск развития ИБС.

Выбор в пользу анализа смертности от ССЗ, а не общей (с летальным исходом + без него) был преднамеренным, хотя и не повсеместным. Частота нефатальных сердечно-сосудистых событий в большой степени зависит от методов их диагностики. Значительные изменения в методах диагностики и лечения, произошли со времени, когда начала применяться шкала SCORE. Чрезвычайно важно проводить повторную калибровку смертности, чтобы не отставать от тенденции в смертности от ССЗ, сформировавшейся за это время. Любая система оценки рисков будет завышена в странах, где морбидность упала и занижена в тех, в которых он вырос. Повторная калибровка для соответствия изменений может быть принята, если доступны достоверные сведения о смертности и распространенности факторов риска. Качество данных не позволяет сделать это для нефатальных событий. По этим причинам, графики смертности от ССЗ были заново откалиброваны для ряда европейских стран. Графики смертности для Кипра, Чехии, Германии, Греции, Польши, Словакии, Испании и Швеции, а также для Боснии и Герцеговины, Хорватии, Эстонии, Франции, Румынии, России, Турции можно найти [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org). Тем не менее, существенной задачей является снижение общего риска.

В Рекомендациях 2003 г [44], 10-летний риск смертности от ССЗ  $\geq 5\%$  считался высоким риском. Тем не менее, это означает 95% шанс не умереть от ССЗ в течение 10 лет, поэтому это не пугает пациента. Новая редакция Рекомендаций в 2007 г определила, что каждый человек с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти  $\geq 5\%$  имеет повышенный риск. Очевидно, что риск от общего числа смертельных и несмертельных событий выше, и врачи заинтересованы, чтобы это было выражено количественно. Огромный вклад в графики SCORE высокого риска внесли финские данные из MONICA, FINRISK, которые содержат данные о нефатальных событиях, определенных в соответствии с проектом MONICA [44]. При расчете общего коэффициента события FINRISK предполагает, что на уровне (5%), на котором управление рисками может быть усилено, общий риск событий составляет ~ 15%. Это в три раза меньше, чем у пожилых людей, у которых первое сердечно-сосудистое событие, скорее всего, приведет к летальному исходу. Фремингемское исследование по оценке риска общего числа ССЗ пришло к аналогичным выводам: 5% SCORE риска смертности от ССЗ приравнивается к 10–25% по Фремингемской шкале оценки риска от общего числа ССЗ, в зависимости от того, какие факторы риска выбраны. Нижняя часть диапазона относится к пожилым людям.

Таким образом, аргументами для необходимости сохранения системы, которая оценивает фатальные, в отличие от фатальных + нефатальных ССЗ являются:

- Смерть как конечная точка; нефатальное событие является переменным понятием и зависит от определения, критериев диагностики, а также диагностических тестов, каждый из которых может изменяться с течением времени. Таким образом, риск «20% от общего числа ССЗ (или ИБС)» используется для обозначения высокого риска с учетом, и, вероятно, будет изменяться с течением времени.
- Высокий риск смерти от ССЗ автоматически указывает на высокий риск общего числа событий.

- Коэффициент фатальных осложнений от общего числа ССЗ является неустойчивым и часто меньше, чем ожидаемый врачами, так как последующие события во всех предшествующих системах не учитывались, независимо от того, привели они к смертельному исходу или были нефатальными.

- Использование ССЗ в качестве конечной точки позволяет точно выполнить повторную калибровку в различных странах и культурах для корректировки временных тенденций смертности и распространенности факторов, что важно в рамках рассмотрения национального разнообразия в Европе.

Как было отмечено во введении, использование конкретной определенной схемы проблематично, так как риск — это комплексное понятие, и нет четких критериев, при которых, например, назначался бы какой-то определенный препарат. Особую проблему составляют молодые люди с высоким уровнем факторов риска: низкий абсолютный риск может скрывать высокий относительный риск, что требует проведения интенсивных мер по изменению образа жизни. В Рекомендациях 2003 г [44] было предложено экстраполировать риск до 60 лет, чтобы подчеркнуть, что высокий абсолютный риск может произойти, если превентивные меры не были приняты. Эта часть текста была изменена, и родственный риск добавляется к абсолютному риску в качестве иллюстрации того, что, в частности, у молодых людей изменение образа жизни может существенно снизить риски, а также снижение роста риска того, что будет происходить со временем. Новый подход, освещаемый в этих Рекомендациях, — проблема возраста сердечно-сосудистого риска, который исследуется далее в этом разделе.

Еще одна проблема связана с пожилыми людьми. В некоторых возрастных категориях большинство, особенно мужчин, будет иметь риск сердечно-сосудистой смерти, превышающий уровень 5–10%, который зависит только от пола и возраста, когда другие сердечно-сосудистые уровни факторов риска являются относительно низкими. Это может привести к чрезмерному употреблению препаратов в пожилом возрасте. Этот вопрос рассматривается далее в этом разделе.

Роль липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в оценке риска систематически пересматриваются с помощью SCORE [48, 49]. Данная работа показала, что ЛПВП может существенно влиять на оценку риска, если вводится как независимая переменная. Например, ЛПВП изменяет риск на всех уровнях шкалы при оценке по SCORE [50]. Более того, этот эффект наблюдается у обоих полов и во всех возрастных группах, в том числе у женщин пожилого возраста [51]. Это особенно важно на уровне риска чуть ниже порога для интенсивной модификации риска 5%. Многим из этих людей понадобятся интенсивные консультации, если уровень их ЛПВП низкий [50]. Электронные, интерактивные версии SCORE-HeartScore (на [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)) в настоящее время адаптируются, с поправкой на влияние ХС-ЛПВП на общий риск.

Роль повышения уровня триглицеридов плазмы как предиктор ССЗ дискутировалась на протяжении многих лет. Ненасыщенные триглицериды относятся к факторам риска при одномерном анализе, но их эффект ослабляется влиянием других факторов, особенно ХС-ЛПВП. После

внесения поправок на ХС-ЛПВП, выяснилось, что не существует значимой связи между триглицеридами и развитием ССЗ [52]. В последнее время внимание сосредоточено на насыщенных триглицеридах, которые могут быть более тесно связаны с риском, независимо от влияния ХС-ЛПВП [53–55].

Частота сердечных сокращений является независимым фактором риска ССЗ в общей популяции [56, 57]. Внезапная коронарная смерть была тесно связана с частотой сердечных сокращений (ЧСС), повышенной в покое [52]. Измерение ЧСС в покое должно быть сделано в положении сидя через 5 минут отдыха и является частью рутинного медицинского обследования при оценке сердечно-сосудистого риска.

Два крупных исследования выявили повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц, у которых в покое периодически увеличивалась ЧСС [58, 59]. Однако только в одном из этих исследований было доказано, что лица, чья ЧСС снизилась с течением времени, имеют более низкий риск развития ССЗ [58].

На сегодняшний день не проведено исследований по снижению ЧСС для профилактики ССЗ у здоровых людей, поэтому фармакологическое снижение ЧСС в первичной профилактике не может быть рекомендовано.

Было показано, что повышенная ЧСС связана с увеличением риска дальнейших сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с установленными ССЗ [60, 61]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда и с сердечной недостаточностью, использование бета-блокаторов в тщательно подобранных дозах приводит к улучшению отдаленных результатов [62, 63]. Более вероятно у пациентов с ЧСС покоя > 70 ударов в минуту и снижением сократительной функции левого желудочка (или с ИБС и сердечной недостаточностью), исследования по изолированному снижению ЧСС показали улучшение [64, 65]. Существует недостаточно доказательств, в настоящее время рекомендовать плановое достижение определенной ЧСС.

Работа с воздействием дополнительных факторов риска, таких как ХС-ЛПВП, вес, семейный анамнез, а также новых маркеров риска трудно вместить в рамках кратких рекомендаций. Электронная версия SCORE-HeartScore – является более расширенной. Она в настоящее время повторяет SCORE в электронном виде, но будет использоваться для размещения результатов новых анализов SCORE, такие, как те, которые касаются ХС-ЛПВП по мере накопления новых научных данных. Следует подчеркнуть, что, хотя некоторые дополнительные факторы риска были выявлены [такие, как С-реактивный белок (СРБ) и гомоцистеин], их вклад в оценку абсолютного сердечно-сосудистого риска у отдельных пациентов (в дополнение к традиционным факторам риска), как правило, скромнее [66].

Влияние диабета было пересмотрено. Несмотря на неоднородность между когортами, в целом, влияние диабета на риск проявляется больше, чем в системах оценки рисков, основанных на когорте Фремингемского исследования, с относительным риском ~ 5 у женщин и 3 у мужчин.

Некоторые из преимуществ использования шкалы для оценки риска можно просуммировать:

### Преимущества использования шкалы риска

- Интуитивно понятный и простой в использовании способ.
- Принимает во внимание многофакторный характер сердечно-сосудистых заболеваний.
- Достаточно гибкий: если идеальный уровень какого-то из факторов риска не может быть достигнут, общий риск все еще может быть уменьшен за счет сокращения других факторов риска.
- Возможность более объективной оценки риска с течением времени.
- Устанавливает общие стандарты риска для врачей.
- Показывает, как риск увеличивается с возрастом.
- Новый график относительного риска помогает показать, как молодой человек с низким абсолютным риском может иметь достаточно высокий относительный риск.
- Расчет «риск возраста» для человека также может быть полезным в этой ситуации.

Графики SCORE риска показаны на рисунках 3–5, в том числе диаграммы относительных рисков. Инструкции по их применению будут описаны ниже.

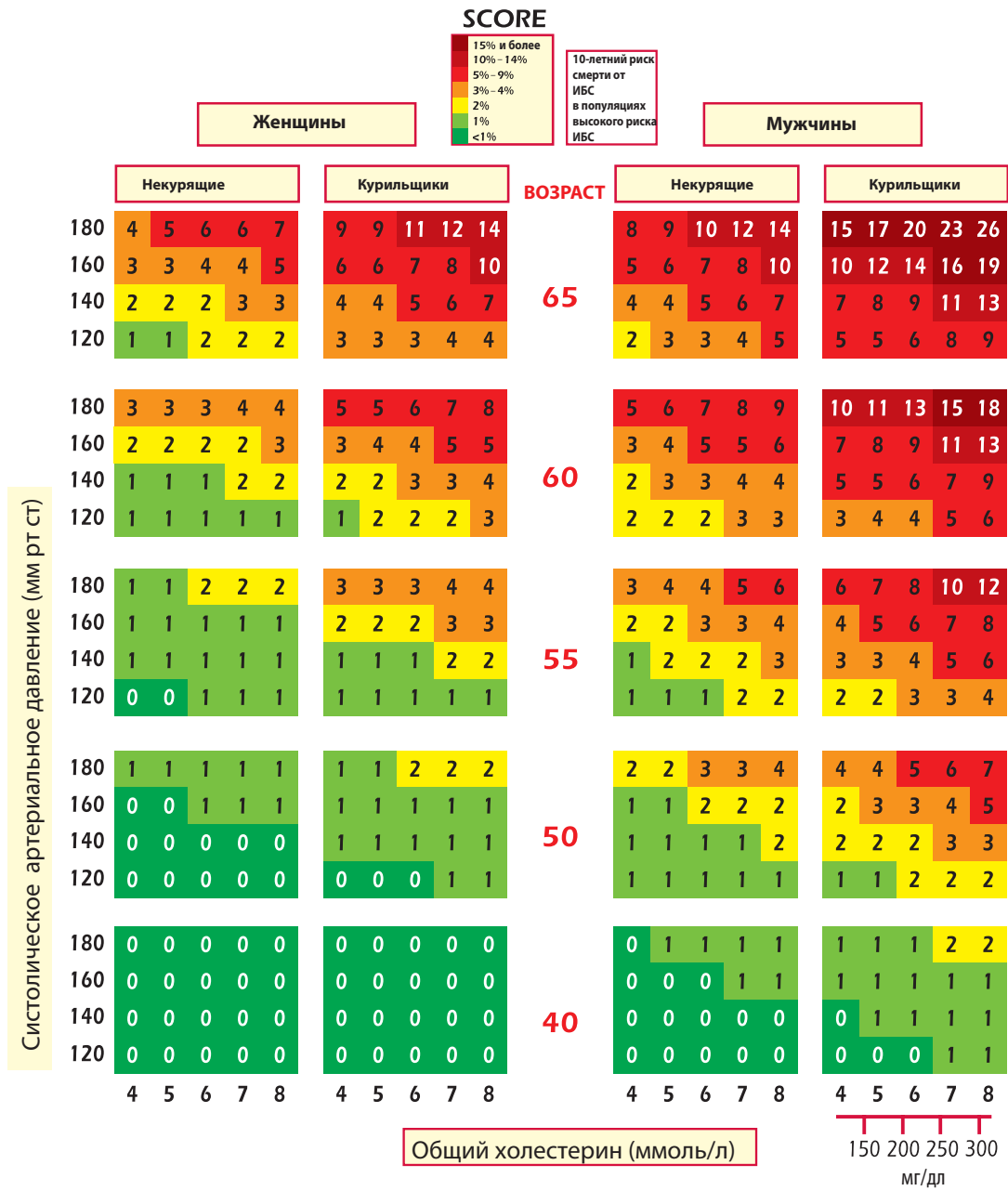
Обратите внимание, что на рисунке 5 показан относительный, а не абсолютный риск. Таким образом, в правом верхнем окне риск в 12 раз выше, чем в левом нижнем. Это может быть полезным при консультировании молодого человека с низким абсолютным и высоким относительным риском при необходимости изменения образа жизни.

#### *Возраст сердечно-сосудистого риска*

Возрастной риск человека с несколькими факторами сердечно-сосудистого риска – это возраст человека с таким же уровнем риска, но с идеальным уровнем факторов риска. Таким образом, человек 40 лет группы высокого риска может иметь такой же риск, как у человека ≥ 60 лет. Возраст как фактор риска интуитивным и понятным способом иллюстрирует сокращение ожидаемой продолжительности жизни, которое ожидает молодого человека с низким абсолютным, но высоким относительным риском развития ССЗ, если превентивные меры не будут приняты. Возраст как фактор риска можно оценить визуально, глядя на график SCORE (как показано на рисунке 6). В этой таблице, риск возраста рассчитывается по сравнению людьми с идеальным уровнем факторов риска, за который были приняты в качестве не-курение, уровень общего ХС 4 ммоль/л (155 мг/дл), АД 120 мм рт.ст. [67]. Риск возраста также автоматически рассчитывается в части последней редакции HeartScore ([www.HeartScore.org](http://www.HeartScore.org)).

Было показано, что риск возраста не зависит от конечной точки кардиоваскулярных осложнений [67] и существует дилемма, какую систему риска лучше использовать – основанную на смертности от ССЗ или более простую, но менее точную, основанную на общем количестве сердечно-сосудистых событий. Риск возраста может быть использован в любой популяции как базовый риск и показывать изменение в смертности, что позволяет избежать необходимости в исправлении данных [68]. В настоящее время риск возраста рекомендовано использовать для установки риска, особенно для молодых людей с низким абсолютным, но высоким относительным риском. Однако нет конкретных рекомендаций по поводу выбора терапии, основанной на риске возраста.





Страны низкого риска: Андорра, Австрия, Бельгия, Кипр, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Исландия, Ирландия, Израиль, Италия, Люксембург, Мальта, Монако, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Сан-Марино, Словения, Испания, Швеция, Швейцария, Великобритания.

**Рис. 4.** Шкала SCORE: 10-летний риск развития фатальных ССЗ в странах с низким риском ССЗ, основанный на следующих факторах риска: возраст, пол, курение, систолическое АД, уровень общего холестерина. Обратите внимание, что общий риск (фатальный+нефатальный) сердечно-сосудистых событий будет примерно в 3 раза выше, чем показано на графике.

*Страны очень высокого риска.*

В некоторых европейских странах уровень риска и смертности от ССЗ более чем в 2 раза превышают показатели в странах низкого риска и составляют 220/100000 среди мужчин. При этом разница между показателями среди мужчин и женщин значительно меньше, чем в странах низкого риска. Предположительно из-за различных негативных факторов, воздействующих на женщин. Даже некоторые шкалы не могут полностью оценить риск в этих странах.

Страны с риском сердечно-сосудистой смертности более 500/100000 для мужчин и более 250/100000 для женщин относятся к странам очень высокого риска и показаны на рисунке 3. Все упомянутые там страны, являются странами высокого риска.

*Как использовать шкалу оценки рисков?*

- Использование шкалы низкого риска рекомендовано для стран, указанных на рисунке 4. Использование шкалы





Рис. 5. Шкала риска 10-летней смертности.

высокого риска рекомендовано для всех других европейских стран и стран Средиземноморья. Необходимо отметить, что у некоторых стран есть различные национальные особенности по времени возникновения смертности и по воздействию факторов риска. Поэтому такие шкалы преимущественно показывают текущие уровни рисков.

• Чтобы оценить 10-летний риск смерти от ССЗ определенного человека нужно найти по таблице его пол, возраст и фактор курения. В пределах таблицы следует найти соответствующий показатель АД и общего ХС или индекс

атерогенности. Риск пересматривается, если человек попадает в другую возрастную категорию.

• Людям с низким риском необходимо предложить поддерживать этот статус. Поскольку нет универсальных рекомендаций, интенсивность профилактических мероприятий должна возрастать по мере возрастания риска. В общем, те люди, риск смерти от ССЗ которых  $\geq 5\%$ , нуждаются в интенсивном наблюдении. И к ним может быть применено терапевтическое лечение. Если риск  $> 10\%$ , большинству пациентов назначается медикаментозное лечение. Для людей старше 60 лет эти рекомендации должны быть проведены более тщательно, потому что их возраст – специфический риск обычно находится в пределах этих уровней, даже когда уровни других факторов риска ССЗ являются «нормальными».

• Шкала относительного риска может быть полезна для молодых людей, даже когда уровень абсолютного риска низкий.

• Шкалы могут быть использованы для определения некоторых действий по снижению факторов риска, но необходимо учитывать, что эти действия могут отставать от скорости снижения риска, и результаты профилактики

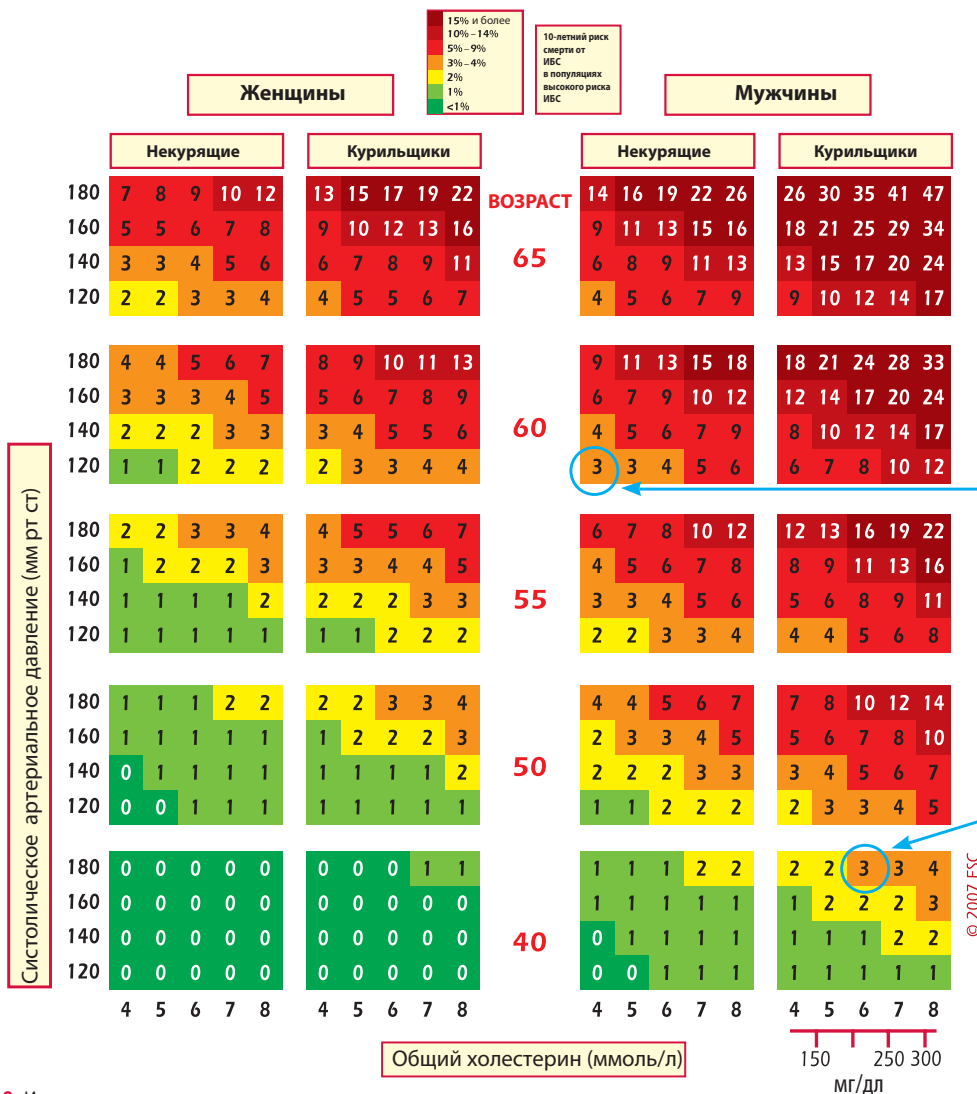


Рис. 6. Иллюстрация концепции риск-возраст.

в целом принесут пользу и выгоды. Те, кто бросает курить, уменьшают общий риск вдвое.

#### Квалификация

• Шкалы помогают в оценке и развитии рисков, но должны быть трактованы с точки зрения клинических знаний и опыта, особенно с учетом местных особенностей.

• Риск будет пересмотрен в странах со снижающейся смертностью от ССЗ. Риск будет пересмотрен в сторону снижения в странах с падающей смертностью от ССЗ и пересмотрен в сторону повышения в странах, где смертность возрастает.

• В одном и том же возрасте риск ниже для женщин и выше для мужчин. Исследование шкал выявило, что риск просто определить для женщин, поскольку показатели 60-летних женщин соответствуют 50-летним мужчинам.

*Риск также может быть выше, чем определено по шкале в случаях:*

• Лица с сидячим образом жизни и центральным ожирением; эти характеристики добавляются в список аспектов для описания риска. Возрастание риска связанного с избыточным весом тела, преимущественно проявляется у молодых и в меньшей степени у пожилых людей.

• Социальных и этических особенностей различных меньшинств.

• Лиц с диабетом: SCORE шкала используется только для тех, кто страдает первым типом диабета, без значительного повреждения органов-мишеней. Риск возрастает по мере увеличения уровня глюкозы в крови даже до появления диабета.

• Лиц, с низким уровнем ЛПВП, повышенными триглицеридами, фибриногеном, аполипопротеином В (апоВ) и липопротеином (а) (Лп (а)), особенно в сочетании с семейной гиперхолестеринемией и возможно высокой чувствительностью СРБ. В особенности низкий уровень ЛПВП означает повышенный уровень риска для обоих полов во всех возрастных группах и на всех уровнях риска [51].

• Лиц без жалоб, с латентным течением атеросклероза, выявленном, например, при ультразвуковом исследовании брахицефальных артерий.

• Лиц, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) средней степени тяжести или тяжелой (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

• При отягощенном семейном анамнезе ранних ССЗ.

#### Приоритеты

Чем больше риск, тем выше эффект от профилактических мер, которые должны базироваться на следующих приоритетах:

##### 1. Очень высокий риск

Это люди со следующей патологией:

• Выявленное ССЗ с помощью инвазивных и неинвазивных методов исследования (таких как коронарная ангиография, радиоизотопные методы исследования, стресс эхокардиография, УЗИ каротидных артерий), перенесенный инфаркт миокарда, ОКС, сосудистая операция (ЧКВ, АКШ) и другими манипуляциями по реваскуляризации, ИБС, периферической сосудистой артериальной недостаточностью.

- Сахарный диабет (1 и 2 типа) с одним и более факторов сердечно-сосудистого риска и/или поражением органов-мишеней (микроальбуминурия: 30–300 мг/сут.).
- Тяжелые формы ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Вычисленный по SCORE риск  $\geq 10\%$ .

##### 2. Высокий риск

Это люди со следующей патологией:

- Заметно повышенным единичным фактором риска, таким как семейная дислипидемия или тяжелая АГ.
- Сахарный диабет (1 или 2 типа), но без факторов риска сердечнососудистых заболеваний или поражения органов-мишеней.
- Средняя степень тяжести ХБП (СКФ = 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Вычисленный по SCORE 10-летний риск фатальных ССЗ  $\geq 5\%$  и < 10%

##### 3. Средний риск

К нему относятся люди, если риск по SCORE составляет  $\geq 1\%$  и < 5% за 10-летний период. Много людей среднего возраста принадлежит к этой категории. Этот риск может быть изменен благодаря факторам, которые были упомянуты выше.

##### 4. Низкий риск

К категории низкого риска относятся люди с риском по SCORE < 1%, у которых не выявлены факторы, позволяющие отнести их к среднему риску.

Эти категории риска совпадают с рекомендациями Объединенного Европейского Общества по атеросклерозу [70]. Объединенные рекомендации позволяют контролировать уровень липидов, основываясь на данной классификации.

#### Заключение

Снижение общего риска составляет важную часть настоящих рекомендаций. Система SCORE была улучшена путем уточнения общего риска ССЗ, а также риска смерти от ССЗ. Включена новая информация о сахарном диабете. Данные об абсолютном и относительном риске добавлены для определения тактики и соответствующих рекомендаций молодым людям с низким абсолютным риском, для элиминации модифицируемых факторов риска.

Основные приоритеты, обозначенные в данном разделе: клиническое использование и необходимость осознания того факта, что своевременные профилактические меры могут значительно уменьшить риск развития ССЗ. Необходимо совместное воздействие на факторы риска и публичные меры для обеспечения здорового образа жизни.

Принципы прогноза риска и расстановки приоритетов позволяют сделать сложные вещи простыми и доступными, однако они должны быть детально освещены в рамках практических терапевтических знаний с учетом особенностей пациента и характера окружающей среды.

#### Оставшиеся пробелы в исследованиях

• Действующие системы прогнозирования придают большее значение РКИ. Пока применяемые меры по изменению образа жизни являются менее принимаемыми, чем

прием лекарственных средств, но в будущем повысится вероятность положительных результатов в профилактике ССЗ. Пока система GRADE пытается достигнуть этой цели, необходимо больше обсуждений данного вопроса.

- Нет ни одного РКИ по исследованию общего риска в направлениях: 1) оценки риска; 2) управления риском.
- Молодые людей, женщины, лица пожилого возраста и национальные меньшинства продолжают быть непрезентативными в клинических исследованиях.
- При систематическом сравнении действующих интернациональных Рекомендаций необходимо определить области, где требуется согласование расхождений.

### 3.2. Генетика

#### Ключевое положение

- До сих пор в клинической практике нет определенного понимания семейной предрасположенности раннего развития ССЗ.

#### Рекомендации для генетического тестирования

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
Тесты по исследованию сходных генетических полиморфизмов не вносят значительного вклада в диагностику, прогнозирование риска и не могут быть рекомендованы.	III	B	Сильная	71
Генотипирование, в дополнение к фенотипированию, не может быть рекомендовано для лучшего установления риска и ранней профилактики у родственников больного ССЗ.	III	B	Сильная	72

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

**Сокращение:** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Заболевания, обусловленные атеросклеротическим процессом, или большинство факторов риска (высокое АД, сахарный диабет, гиперлипидемия) должны быть тщательно диагностированы у ближайших родственников каждого пациента: до 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин [73]. Эта рекомендация не всегда применяется. В шкале SCORE анализ семейного анамнеза не доработан и, вероятно, недооценен. Семейный анамнез – это различные комбинации генов во взаимодействии с окружающей средой. Существуют неоспоримые доказательства наследственности многих факторов сердечно-сосудистого риска.

Число генетических полиморфизмов (последовательность вариантов, которая встречается с вероятностью > 1%) статистически достоверно влияет на риск на уровне популяции. Из-за того, что большинство ССЗ определено полигенетическими и многоуровневыми факторами, влияние какого-то отдельного полиморфизма довольно скромное. Генетическое тестирование может определить варианты,

связанные с повышением риска индивидуальных факторов развития ССЗ и их осложнений. Коммерческие исследования сделали возможным определить индивидуальный генетический риск, и включают направленные на потребителя тесты. Однако клинических выгод такие коммерческие тесты не имеют [74].

При некоторых условиях процесс генетического консультирования может быть оптимизирован и расширен путем последовательного исследования, который определяет пациента в определенную группу риска и делает возможным своевременное лечение родственников, как, например, в случае семейной гиперхолестеринемии [72, 75].

### 3.3. Возраст и пол

#### Ключевые положения

- ССЗ на сегодняшний день являются самой распространенной причиной смерти среди женщин.
- Риск ССЗ у женщин, как у мужчин, может быть уменьшен путем отказа от курения, ведения активного образа жизни, нормализации веса, и при наличии нормального АД и уровня ХС в крови, а также своевременного контроля (и коррекции, если показатели отклонены от нормы).

#### Рекомендации в зависимости от возраста и пола

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
Женщины и пожилые люди должны быть включены в группу риска по ССЗ для определения специфического лечения	I	B	Сильная	76,77

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

**Сокращение:** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Увеличение возраста и мужской пол увеличивают риск ССЗ и являются «фиксированными» параметрами, используемыми для стратификации риска [45].

Если единственным фактором риска является возраст 55+, то этим определяется необходимость в назначении низких доз антигипертензивных препаратов, статинов, аспирина [78]. Однако выраженность общих факторов риска также увеличивается с возрастом, и возрастные различия (между 25–49 против 50–59 и 60–64 годами) на 1/3–1/2 среди финнов и риск ССЗ объяснялись курением, уровнем общего ХС, уровнем САД, индексом массы тела (ИМТ) и наличием диабета [76]. Другие факторы риска, такие как гиподинамия, социально-экономический статус также обуславливают разницу в рисках.

Возраст – это хороший маркер распространенности известных и неизвестных факторов риска ССЗ. Относительно молодые люди находятся в группе низкого абсолютного риска ССЗ, несмотря на то, что у них могут быть все факторы риска. Например, мужчина 45 лет, который курит, имеет САД 180 мм рт.ст., уровень ХС в крови 8 ммоль/л, имеет риск всего 4% за период 10 лет (по SCORE), даже не получая никакого лечения. Однако, шкала относительного риска (рис. 5) означает, что риск

уже на 12 пунктов выше, чем у человека без факторов риска. Пять лет спустя, когда он достигнет 50-летнего возраста, его риск возрастет до опасного рубежа 14% в течение 10 лет, и ему потребуется медикаментозное лечение. Появляются некоторые предположения для женщин молодого возраста с низким абсолютным риском, у которых могут быть специфические факторы риска. В таких случаях необходимо провести клинические исследования, ориентируясь на шкалу риска без обязательного применения медикаментозного лечения. Дополнительные дорогостоящие методы исследования, такие как компьютерная томография для оценки коронарного кровотока, могут быть полезны [79], но добавляют дополнительных затрат и увеличивают время выявления риска, и их затраты могут быть не оправданы [80].

ССЗ – это основная причина смерти женщин во всех европейских странах; до 75 лет 42% женщин умирают от ССЗ в сравнении с 38% мужчин [14]. Более низкие показатели ССЗ у женщин – но не в осложнениях ССЗ – могут объясняться защитным действием эндогенных эстрогенов. Однако сравнение тенденций во времени, а также между странами свидетельствует о том, что они могут сильно отличаться, что делает все объяснения неправдоподобными [81]. Питание мужчин и женщин отличается по содержанию жиров (также как и преобладание курящих мужчин). И эти факты могут объяснять вышеприведенную тенденцию [78]. Показатели смертности от ССЗ не увеличиваются с момента достижения женщинами периода менопаузы. Таким образом, происходит отсроченное возникновение риска у женщин. Американская Ассоциация Сердца (ААС) опубликовала свои рекомендации для профилактики ССЗ у женщин [82], которые фактически повторяют подобные рекомендации для обоих полов, но с некоторыми исключениями. Использование Фремингемской шкалы рекомендовано, но в настоящее время включено в категорию «идеального сердечно-сосудистого здоровья», включающего в себя отсутствие факторов риска, ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>, регулярная умеренная физическая активность и здоровое питание. В американском Проекте женского здоровья только 4% женщин попадают в эту идеальную группу, а более 13% не имеют факторов риска, но не придерживаются здорового образа жизни [83]. Существует разница в 18% в развитии ССЗ между людьми, ведущими идеальный образ жизни, и группой без факторов риска: 2,2% и 2,6% в течение 10 лет.

#### Наиболее важная новая информация

- Выявление факторов риска и наблюдение за их развитием необходимо для женщин без симптомов ССЗ и пожилых людей.

#### Оставшиеся пробелы в исследовании

- Клиническое исследование для принятия решений по дальнейшему лечению у молодых людей с высоким уровнем факторов риска требует продолжения.

### 3.4. Психосоциальные факторы риска

#### Ключевые положения

- Низкий социально-экономический статус, недоста-

точная социальная поддержка, стресс на работе и в семье, депрессия, тревога, враждебность и тип личности D повышают риск развития ССЗ, способствуют ухудшению клинического течения и прогноза ССЗ.

- Эти факторы являются барьерами на пути улучшения приверженности к лечению и оздоровлению образа жизни, а также пропаганды здоровья и общего благополучия у пациентов и популяции в целом. Кроме того, установлены четкие психобиологические механизмы, которые напрямую вовлечены в патогенез ССЗ.

#### Рекомендации относительно психосоциальных факторов

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Степень	Ссылки
Психосоциальные факторы риска должны оцениваться при клиническом опросе или посредством стандартизированных опросников. Соответствующее клиническое вмешательство должно рассматриваться с целью повышения качества жизни и улучшения прогноза ИБС.	IIA	B	Сильная	84–86

Примечание: <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

Сокращение: ИБС – ишемическая болезнь сердца

#### 3.4.1. Факторы риска

##### Низкий социально-экономический статус

Многочисленные проспективные исследования продемонстрировали, что мужчины и женщины с низким социально-экономическим статусом (определенным как низкий уровень образования, низкий уровень дохода, непрестижная работа или проживание в бедном районе) имеют более высокий риск смерти как от всех причин, так и от ССЗ (относительный риск (ОР) ~ 1,3–2,0) [87–91].

##### Социальная изоляция и низкая социальная поддержка

Данные последних систематических обзоров подтвердили, что люди, которые изолированы или обособлены от других, имеют повышенный риск преждевременной смерти от ССЗ. В то же время недостаток социальной поддержки ведет к снижению выживаемости и более неблагоприятному прогнозу у пациентов с клиническими проявлениями ССЗ (ОР ~ 1,5–3,0) [92, 93].

##### Стресс на рабочем месте и в семейной жизни

Согласно результатам недавно опубликованного обзора существует умеренное количество доказательств того, что стресс, связанный с работой (например, высокие психологические требования, недостаточная социальная поддержка и производственная нагрузка), являются факторами риска последующего возникновения ССЗ у мужчин (отношение шансов (ОШ) 1,5) [94, 95]. Исследования с включением женщин имеют недостаточное количество участников для получения достоверных выводов [94]. Показано, что конфликты, кризы и долговременные стрессовые ситуации в семейной жизни также повышают риск возникновения ИБС (отношение рисков (HR) ~ 2,7–4,0), особенно у женщин (ОР ~ 2,9–4,0) [96, 97].

*Депрессия*

Несколько систематических обзоров и мета-анализов выявили, что клинически выраженная депрессия и симптомы депрессии являются предикторами последующего развития ИБС (ОР 1,6 и 1,9) [98–100], и ухудшают ее прогноз (ОШ 1,6 и 2,4) [100–102]. Получаемая социальная поддержка может препятствовать негативному влиянию депрессии [103], тогда как недостаток социальной поддержки усиливает неблагоприятное воздействие депрессии [104].

*Тревога*

Крупные эпидемиологические исследования указывают, что панические атаки повышают риск возникновения сердечно-сосудистых событий (HR 1,7 и 4,2, соответственно) [105, 106], генерализованная тревога, фобии и панические атаки могут утяжелять течение имеющих ССЗ (ОШ 1,01 и 2,0, соответственно) [107–109]. В отличие от этих результатов, недавний анализ крупного проспективного когортного исследования продемонстрировал более низкую общую смертность у тревожных пациентов с ССЗ (HR 0,7). Более высокая смертность наблюдалась только у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и сниженной систолической функцией левого желудочка (HR 1,3), что свидетельствует о противоположном эффекте тревоги в различных подгруппах пациентов с ССЗ [100]. Однако два последних мета-анализа подтвердили, что тревога является независимым фактором риска возникновения ИБС (HR 1,3) [111] и неблагоприятных событий после инфаркта миокарда (ОШ 1,5 и 1,7, соответственно) [112].

*Враждебность и гнев*

Враждебность является чертой характера, включающей чрезмерную подозрительность, раздражительность и гнев, а также склонность вступать в агрессивные, дезадаптивные социальные отношения. Последний мета-анализ подтвердил, что гнев и враждебность ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, как у здоровых, так и пациентов с ССЗ (HR 1,2) [113]. Отсутствие возможности выразить свой гнев может быть особо значимым фактором, так как пациенты с ССЗ, которые подавляют

свой гнев, имеют повышенный риск неблагоприятных кардиальных событий (ОШ 2,9) [114].

*Тип личности D*

В отличие от изолированной депрессивной и тревожной симптоматики, которая обычно отмечается эпизодически, тип личности D («distressed» – страдающий) – это постоянная склонность испытывать широкий спектр отрицательных эмоций (негативная аффективность) и подавлять самовыражение по отношению к другим (социальное подавление). Тип личности D является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ССЗ (ОШ 3,7), даже после учета депрессивных симптомов, стресса и гнева [115].

**3.4.2 Сочетание психосоциальных факторов риска и биоповеденческих механизмов**

В большинстве ситуаций психосоциальные факторы риска встречаются у одних и тех же индивидуумов и групп. Например, и мужчины, и женщины, имеющие низкий социально-экономический статус и/или хронический стресс, чаще депрессивные, враждебные и социально изолированные [116, 117].

Механизмы, связывающие психосоциальные факторы с повышенным сердечно-сосудистым риском, включают нездоровый образ жизни (более частое курение, выбор нездоровой еды и недостаток физической активности), повышенное расходование средств системы здравоохранения и низкую приверженность к рекомендациям по изменению образа жизни и медикаментозной терапии [88, 90, 116–119]. Финансовые проблемы в использовании ресурсов здравоохранения также являются предиктором неблагоприятных исходов после инфаркта миокарда [91].

Кроме того, лица и пациенты с депрессией и/или хроническим стрессом имеют нарушения вегетативной функции (включая снижение вариабельности сердечного ритма) в гипоталамо-гипофизарной оси регуляции, нарушения других эндокринных маркеров, которые влияют на коагуляцию воспалительный процесс, эндотелиальную функцию и перфузию миокарда [117, 118, 120]. Повышенный риск у пациентов с депрессией также может быть следствием побочных эффектов трициклических антидепрессантов [121, 122].

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

Низкий социально-экономический статус	Какое у вас образование?
	Являетесь ли вы работником физического труда?
Стресс на работе и семье	Справляетесь ли вы с требованиями на рабочем месте?
	Достойно ли вы вознаграждены за ваши усилия на рабочем месте?
	Есть ли у вас серьезные проблемы с вашим супругом (супругой)?
Социальная изоляция	Вы живете один?
	Есть ли у вас недостаток в доверенном лице?
Депрессия	Чувствуете ли вы себя подавленным, депрессивным или разочарованным?
	Вы потеряли интерес к жизни или способность получать удовольствие?
Тревожность	Как часто вы себя чувствуете нервным, встревоженным или раздраженным?
	Как часто вы не можете контролировать или остановить свое беспокойство?
Враждебность	Как вы часто злитесь на мелочи?
	Как часто вас раздражают привычки других людей?
D тип личности	Если суммировать – как часто вы себя чувствуете обеспокоенным, раздраженным или подавленным?
	Избегаете ли вы делиться своими мыслями и чувствами с другими людьми?

### 3.4.3. Оценка психосоциальных факторов риска

Оценка психосоциальных факторов у пациентов с ССЗ и лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска является ключевой для стратификации планируемых профилактических мер согласно индивидуальному профилю риска пациента. Стандартизированные методы оценки депрессии, тревоги, враждебности, социально-экономического статуса, социальной поддержки, психосоциального стресса и типа личности D имеются на многих языках и во многих странах [115, 123]. В качестве альтернативы предварительная оценка психосоциальных факторов может быть проведена во время приема врача, как описано в таблице 6.

Наличие только начального образования и/или положительный ответ на один вопрос и более указывают на более высокий риск, чем был вычислен с помощью шкалы SCORE. Значимость психосоциальных факторов с учетом их влияния на качество жизни и медицинские исходы должна обсуждаться с пациентом, равно как и клиническая тактика. (Раздел 4.5). Рутинный скрининг депрессии не способствует улучшению прогноза при отсутствии изменений в существующей в настоящее время модели оказания сердечно-сосудистой помощи [124].

#### Наиболее важная новая информация

- Недавние мета-анализы продемонстрировали, что симптомы тревоги и тип личности D повышают риск ССЗ и способствуют развитию неблагоприятных клинических исходов.

#### Недостающие доказательства

- Недостаточно доказательств того, что рутинный скрининг психосоциальных факторов способствует уменьшению количества сердечно-сосудистых событий, поскольку пока скрининг не является частью улучшенной модели здравоохранения.

## 3.5. Другие биомаркеры риска

#### Ключевые положения

- Новые биомаркеры имеют только ограниченную дополнительную значимость при добавлении к оценке сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

- Высокочувствительный СРБ и гомоцистеин могут быть использованы у лиц с умеренным сердечно-сосудистым риском.

Хотя число потенциальных маркеров риска увеличивается каждый год, однако далеко не все из возможных кандидатов подтверждают свою значимость с точки зрения уровня доказательности. Из опубликованной литературы выборочно представлены наиболее значимые биомаркеры, которые являются либо альтернативой классическим факторам риска, либо дополняют классические факторы риска при прогнозировании 10-летней сердечно-сосудистой заболеваемости или смертности. Только циркулирующие биомаркеры, которые возможно оценить стандартизированными и валидизированными методами (и идентифицированные как факторы риска, значимые для клинической практики), были учтены в данных рекомендациях с учетом экономической эффективности оценки индивидуального риска в общей популяции.

### Рекомендации по биомаркерам воспаления

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Степень	Ссылки
Высокочувствительный СРБ может быть измерен в рамках усовершенствованной оценки риска у пациентов с необычным или умеренным профилем сердечно-сосудистого риска	IIB	B	Слабая	125
Высокочувствительный СРБ не должен измеряться у бессимптомных лиц с низким риском и пациентов с высоким риском для оценки 10-летнего риска развития ССЗ	III	B	Сильная	126
Фибриноген может быть измерен в рамках усовершенствованной оценки риска у пациентов с необычным или умеренным профилем сердечно-сосудистого риска	IIB	B	Слабая	127
Фибриноген не должен измеряться у бессимптомных пациентов лиц с низким риском и пациентов с высоким риском для оценки 10-летнего риска развития ССЗ	III	B	Сильная	127

**Примечание:** <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

**Сокращения:** СРБ – С-реактивный белок, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

### Рекомендации по биомаркерам тромбоза

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Степень	Ссылки
Гомоцистеин может быть определен в рамках усовершенствованной оценки риска у пациентов с необычным или умеренным профилем сердечно-сосудистого риска	IIB	B	Слабая	128
Гомоцистеин не должен определяться для мониторинга сердечно-сосудистой профилактики	III	B	Сильная	128
LpPLA2 может быть определен в рамках усовершенствованной оценки риска у пациентов с высоким риском или повторными атеротромботическими событиями	IIB	B	Слабая	129

**Примечание:** <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

**Сокращения:** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, LpPLA2 – липопротеин-связанная фосфолипаза 2.

После исключения новых факторов, которые относятся к углеводному обмену, липидному обмену и органоспецифических биомаркеров и включены в соответствующие разделы (см. Раздел 4), определены две группы системных биомаркеров, значимых для оценки сердечно-сосудистого риска:

- Воспалительные: высокочувствительный СРБ, фибриноген.

- Тромботические: гомоцистеин, липопротеин-связанная фосфолипаза (LpPLA2).

### 3.5.1. Воспаление: высокочувствительный СРБ, фибриноген

Неоднократно в крупных проспективных исследованиях было показано, что высокочувствительный СРБ является фактором риска, интегрирующим множество метаболических и менее значимых воспалительных факторов, способствующих развитию нестабильных атеросклеротических бляшек, причем значимость высокочувствительного СРБ сопоставима со значимостью классических факторов риска. Этот маркер использовался у лиц с умеренным риском по результатам клинической оценки главных сердечно-сосудистых факторов риска [125, 126]. Однако, существует несколько слабых моментов при включении этого нового биомаркера в шкалу оценки риска:

- Множественность вмешивающихся факторов: зависимость от других классических главных факторов риска.
- Недостаточная точность: узкое диагностическое окно для высокочувствительного СРБ и риска ССЗ.
- Недостаточная специфичность: схожий уровень риска для других внесердечных причин заболеваемости и смертности (например, другие воспалительные заболевания).
- Недостаточные доза-эффект и причинно-следственная связь между изменениями уровня высокочувствительного СРБ и риском ССЗ.
- Недостаточность специфических терапевтических стратегий или средств, снижающих уровень циркулирующего СРБ, и демонстрирующих уменьшение частоты возникновения ССЗ.
- Более высокая цена теста по сравнению с классическими биологическими факторами риска (например, глюкоза и липиды крови).
- Сходные утверждения были также сделаны для фибриногена [127].

### 3.5.2. Факторы тромбоза

#### Гомоцистеин

Гомоцистеин расценивается как независимый фактор риска ССЗ. Значимость его влияния на риск небольшая и не всегда постоянная, что во многом обусловлено влиянием других факторов — питания, метаболических нарушений (например, при заболеваниях почек), образа жизни [128]. Кроме того, клинические исследования с использованием витаминов группы В для снижения гомоцистеина плазмы продемонстрировали отсутствие эффекта в отношении снижения риска ССЗ [128]. Учитывая эти факты и стоимость теста, гомоцистеин считается маркером «второй линии» для оценки риска ССЗ.

#### Липопротеин-связанная фосфолипаза 2

С недавних пор липопротеин-связанная фосфолипаза 2 вполне определенно рассматривается как независимый фактор риска разрыва бляшки и атеротромботических событий. Степень влияния на риск остается скромной на уровне всей популяции, при этом имеют место методологические ограничения проведенных исследований. Учитывая также стоимость теста, LpPLA2 остается маркером «второй линии» для оценки риска ССЗ [129].

#### Наиболее важная новая информация

- В целом обсуждаемые валидизированные биомаркеры могут дать дополнительную информацию в специализированной практике и обеспечить более точную оценку сердечно-сосудистого риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым

уровнями риска (например, у бессимптомных пациентов без множественных главных классических факторов риска, но имеющих редкие метаболические, воспалительные, эндокринные или социальные факторы, ассоциированные с атеросклерозом или признаками прогрессирования атеросклероза).

#### Недостающие доказательства

- Для обоих биомаркеров, которые уже хорошо известны, и новых биомаркеров, которые появятся в будущем, необходимо выявлять специфические подгруппы пациентов (с промежуточным, неопределенным или необычным сердечно-сосудистым риском), которые в наибольшей степени будут получать пользу от использования этих биомаркеров, в частности в области ранней первичной профилактики.

### 3.6. Методы визуализации в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

#### Ключевое положение

- Методы визуализации могут быть важными при оценке риска ССЗ у индивидуумов с умеренным риском.

#### Рекомендации относительно визуализирующих методик

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Степень	Ссылки
Определение толщины интимы-медиа и/или скрининг на наличие атеросклеротических бляшек сонных артерий необходимо учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов с умеренным риском	Ila	B	Сильная	130–132
Лодыжечно-плечевой индекс необходимо учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов с умеренным риском	Ila	B	Сильная	133–135
Компьютерная томография с оценкой коронарного кальция должна учитываться при оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов с умеренным риском	Ila	B	Слабая	136–138
Электрокардиография с физической нагрузкой должна учитываться при оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных пациентов с умеренным риском (включая субъектов с малоподвижным образом жизни перед началом занятий энергичными упражнениями), особенно когда внимание уделяется таким не электрокардиографическим показателям, как способность переносить физическую нагрузку	IIIb	B	Сильная	46, 139, 140

Примечание: <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

Последствия атеросклероза коронарных артерий могут быть объективно оценены рядом неинвазивных методик, таких как тредмил тест с физической нагрузкой и электрокардиограмма (ЭКГ), стресс-эхокардиография или радионуклидная сцинтиграфия. К сожалению, внезапная сердечная смерть у многих субъектов является первым проявлением ССЗ. Выявление бессимптомных, но больных пациентов является ключевым в адекватной профилактической программе.

При любом уровне воздействия факторов риска существует значимое варьирование выраженности атеросклероза. Это варьирование болезни может быть вследствие генетической восприимчивости, комбинации различных факторов риска и взаимодействия генетических и факторов внешней среды. Таким образом, определение маркеров субклинической стадии болезни может быть полезным для прогнозирования риска ССЗ. Неинвазивные способы исследования, такие как сканирование сонных артерий, электронно-лучевая компьютерная томография, многослойная компьютерная томография, лодыжечно-плечевое соотношение АД и магнито-резонансная томография (МРТ) представляют собой потенциал для прямого и непрямого измерения и мониторинга атеросклероза у бессимптомных пациентов, но стоит учитывать экономическую эффективность исследований.

### 3.6.1. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний методом магнитного резонанса у бессимптомных пациентов

Визуализация посредством магнитного резонанса может быть использована для оценки стенозов коронарных артерий. Значимость этой методики до сих пор под вопросом [141, 142]. В настоящее время чувствительность, специфичность и надежность этой методики недостаточно высоки для выполнения скрининга стенозов коронарных артерий у бессимптомных пациентов.

Недавно при МРТ стенки коронарной артерии было обнаружено ремоделирование у бессимптомных пациентов с субклиническим атеросклерозом, что позволило открыть новое направление исследований в области профилактики ССЗ [143]. При исследованиях *in vitro*, проведение МРТ позволяет различить компоненты бляшек сонной, коронарной артерии и аорты, которые были получены при аутопсии [144]. Текущий прогресс в области технологий ведет к разработке трехмерных изображений стенки артерий, что позволит различать «нормальную» и пораженную стенку артерий *in vivo* [145]. В настоящее время МРТ является многообещающим способом исследования, однако его рутинное применение остается ограниченным и не приспособленным для выявления пациентов с высоким риском ССЗ [146].

### 3.6.2. Индекс кальцификации коронарных артерий

Кальцификация коронарных артерий указывает на наличие атеросклероза коронарных артерий [147]. С другой стороны, атеросклеротическое поражение коронарных артерий не обязательно сопровождается кальцификацией. Количество коронарного кальция коррелирует с общим объемом атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [147]. Кальцификация коронарных артерий не является надежным показателем ни стабильности, ни нестабильности атеросклеротической

бляшки [148]. У пациентов с ОКС регистрируется более выраженный калициноз коронарных артерий по сравнению с пациентами контрольной группы без известного анамнеза ИБС [149]. Более того, у пациентов с ОКС подчеркивается значимость воспалительного компонента [150], который лежит в основе концепции определения общего объема коронарных бляшек посредством количественной оценки степени коронарной кальцификации [151].

Большинство научных данных в области наличия и степени выраженности атеросклероза с кальцификацией коронарных артерий было получено путем применения индекса Агатстона [152].

Недавно была подтверждена необходимость замены индекса Агатстона на объемные показатели, такие как объем кальция (мм<sup>3</sup>), масса кальция (мг) или плотность кальция (мг/мм<sup>3</sup>). Однако неизвестно, насколько эти новые показатели лучше для использования в клинических целях по сравнению с индексом Агатстона [153]. Значимость данного индекса может повышаться еще больше, если учитывать распределение значений по перцентильям возраста и пола [153].

Наличие коронарного кальция не является, наконец, идентичным существованию значимого стеноза коронарных артерий, так как его специфичность присутствия  $\geq 50\%$ -го стеноза коронарных артерий равна 50%. Неверные представления о взаимосвязи коронарной кальцификации с ИБС в последние годы обусловлены путаницей в определениях: когда наличие коронарной кальцификации расценивают как атеросклероз коронарных артерий, это не обязательно означает ишемическую болезнь сердца со стенозами коронарных артерий  $\geq 50\%$ .

С другой стороны, сканирование коронарной кальцификации имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность: индекс Агатстона со значением 0 имеет приблизительно 100% отрицательную прогностическую ценность в области значимого стенозирования коронарных артерий [154]. Однако, последние исследования оспаривают негативную прогностическую ценность индекса кальцификации: наличие значимого стенозирования коронарных артерий возможно даже при отсутствии коронарного кальция. Это более характерно при возникновении нестабильной стенокардии или остром инфаркте миокарда без подъема сегмента ST, чем при стабильном течении стенокардии напряжения, и случается чаще у молодых пациентов [155]. Многие проспективные исследования продемонстрировали прогностическую значимость количества коронарного кальция [156].

Индекс Агатстона является независимым маркером риска в отношении степени ИБС [157] и прогностического влияния [158]. Результаты Роттердамского исследования показали, что высший перцентиль значений коронарной кальцификации связан с 12-кратным повышением риска инфаркта миокарда независимо от классических факторов риска, даже у пожилых пациентов [153].

Несмотря на широкое применение сканирования коронарного кальцифицирования в настоящее время, проведение исследования показано пациентам именно с умеренным риском [137]. При использовании пра-



вильно выбранной техники лучевая нагрузка составляет не более 1 мЗв. Недавние исследования показали, что послойная компьютерная томография с пониженным уровнем излучения является высокоэффективным способом рестратификации пациентов, как с низким, так и высоким риском [160].

### 3.6.3 Ультразвуковое исследование сонных артерий

Результаты популяционных исследований продемонстрировали корреляцию между степенью выраженности атеросклероза одной области сосудистого русла и вовлеченностью других артерий [130]. Поэтому, раннее выявление поражения артерий у внешне здоровых лиц следует проводить в области периферических артерий и сонных артерий. Оценка риска при помощи ультразвукового исследования фокусируется на измерении ТКИМ и поиске атеросклеротических бляшек.

Состояние ТКИМ отражает не только ранний атеросклероз, но и гипертрофию/гиперплазию гладкомышечного слоя, который может быть обусловлен генетическими факторами, артериальной гипертензией и возрастным склерозом [132]. Наблюдается повышение сердечно-сосудистого риска по мере нарастания значения ТКИМ, значения ТКИМ  $> 0,9$  мм считаются ненормальными. Лица без анамнеза ССЗ и повышенными значениями ТКИМ имеют риск развития сердечно-сосудистых осложнений и инсульта. Хотя относительный риск осложнений немного ниже при статистической поправке на традиционные факторы риска, риск остается повышенным при наличии утолщения ТКИМ [130].

При использовании ТКИМ для прогнозирования частоты возникновения последующих инсультов связь носит нелинейный характер с нарастанием коэффициента риска более быстро при низких значениях ТКИМ по сравнению с высокими значениями ТКИМ [130]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 4–7 лет наблюдения пациентов без клиники ССЗ также нелинейно зависит от ТКИМ [131].

Бляшка определяется как фокальная структура внутренней стенки сосуда  $\geq 0,5$  мм (или  $\geq 50\%$ ) превышающая окружающую ТКИМ или любое измерение ТКИМ  $\geq 1,5$  мм. Бляшки могут характеризоваться численностью, размерами, неравномерностью или эхоплотностью (просвечивающиеся или кальцифицированные). Бляшки важны как в рамках стенозирующей болезни коронарных артерий, так и риска цереброваскулярных событий. Просвечивающиеся бляшки приводят к повышенному риску цереброваскулярных событий по сравнению с кальцифицированными бляшками.

Обнаруженные при ультразвуковом исследовании бляшки являются значимыми предикторами последующих церебральных ишемических событий [131]. Пациенты с неплотными стенозирующими бляшками имеют риск цереброваскулярных событий значительно выше, чем пациенты с другими видами бляшек. УЗИ сонных артерий является неинвазивным способом оценки субклинического атеросклероза. Величина ТКИМ является независимым предиктором церебральных и коронарных событий, и, возможно, имеет большое прогностическое значение у женщин по сравнению с мужчинами. Следовательно, проведение ультразвукового исследования

сонных артерий позволяет получить дополнительную информацию к оценке традиционных факторов риска и помочь в определении тактики медикаментозного лечения для первичной профилактики.

Оценка жесткости сосудистой стенки позволяет получить дополнительную информацию для стратификации риска пациента. Повышение сосудистой жесткости обычно относят к признакам повреждения сосудистой стенки, как было продемонстрировано у пациентов с артериальной гипертензией [161, 162].

### 3.6.4. Лодыжечно-плечевой индекс

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) является легко выполнимым и хорошо воспроизводимым тестом для выявления бессимптомного атеросклеротического поражения сосудов. Значение ЛПИ  $< 0,90$  указывает на  $\geq 50\%$  стеноз на отрезке между аортой и дистальными артериями нижних конечностей. Благодаря допустимой чувствительности (79%) и специфичности снижение ЛПИ  $< 0,90$  является надежным маркером атеросклероза периферических артерий [133]. Снижение ЛПИ предоставляет дополнительную информацию к медицинскому анамнезу пациента, так как 50–89% пациентов с ЛПИ  $< 0,9$  не имеют типичных признаков перемежающейся хромоты [134]. У бессимптомных лиц старше 55 лет снижение ЛПИ регистрируется в 12–27%. Даже у пожилой популяции (71–93 лет) сниженный ЛПИ позволяет определить высокий риск у пациентов с ИБС.

Значение ЛПИ также является предиктором развития стенокардии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, АКШ, инсульта и оперативного лечения стенозирующего атеросклероза коронарных артерий [135]. Значение ЛПИ обратно коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний [163].

### 3.6.5 Офтальмоскопия

Степень атеросклероза артерий сетчатки коррелирует с выраженностью атеросклероза коронарных артерий и с уровнем ХС, триглицеридов сыворотки и апоВ [164]. Однако место атеросклероза сосудов сетчатки в системе оценки риска ССЗ остается неясным.

#### *Наиболее важная новая информация*

- Ультразвуковое исследование сонных артерий является целесообразным для оценки риска бессимптомных лиц с умеренным риском.
- Измерение кальцификации коронарных артерий является целесообразным для оценки риска бессимптомных лиц с умеренным риском.

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Роль компьютерной томографии с целью скрининга у бессимптомных пациентов требует дальнейшего изучения.
- До сих пор не существует проспективных исследований, которые доказали значимость коронарного сканирования (уровень доказательности А).
- МРТ для определения бляшек артерий может быть полезна для оценки сердечно-сосудистого риска у бессимптомных взрослых пациентов, но результаты исследований до сих пор неубедительны.

### 3.7 Другие заболевания, сопровождающиеся повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний

Атеросклероз является воспалительным заболеванием, при котором иммунные механизмы взаимодействуют с метаболическими факторами риска к инициации, прогрессированию и активацией поражений артериального русла [170]. Некоторые заболевания, при которых инфекционные и неинфекционные воспалительные процессы определяют клиническую картину, ассоциируются с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий. Оптимальная концепция профилактики до сих пор не разработана, и рандомизированные исследования для изучения прогноза отсутствуют. Контроль всех факторов риска представляется целесообразным даже при отсутствии рандомизированных исследований.

#### Рекомендации относительно других заболеваний с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
У пациентов с ХБП необходимо так контролировать факторы риска, как у пациентов с очень высоким риском	I	C	Сильная	165–166
У всех пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна необходимо проведение медицинского обследования, включая стратификацию риска и контроль риска	Ia	A	Сильная	167–168
У всех мужчин с эректильной дисфункцией необходимо проведение медицинского обследования, включая стратификацию риска и контроль риска	Ia	B	Сильная	169

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

**Сокращение:** ХБП – хроническая болезнь почек

#### 3.7.1 Грипп

Эпидемии гриппа ассоциируются с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий. Вакцинация против гриппа является профилактической мерой на уровне популяции, и ассоциируются с экономически эффективным снижением частоты клинических событий [171]. Ежегодные вакцинации против гриппа рекомендуются всем пациентам с ССЗ [172].

#### 3.7.2 Хроническая болезнь почек

Артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет являются распространенными состояниями у пациентов с ХБП. Они являются основными факторами риска развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атеросклероза и способствуют прогрессированию почечной недостаточности, в то же время даже эти пациенты менее интенсивно лечатся, чем пациенты с нормальной функцией почек [165]. У пациентов с ХБП повышены медиаторы воспаления и активаторы кальцификации, сни-

жены ингибиторы кальцификации, что способствует кальцификации и повреждению сосудов [136]. Микроальбуминурия повышает риск ССЗ в 2–4 раза. Сниженная СКФ является показателем повышенного риска ССЗ и смертности от всех причин. В крупных когортных исследованиях анемия, снижение СКФ и микроальбуминурия независимо ассоциировались с ССЗ, а наличие всех трех состояний приводило к высокой распространенности ССЗ и сниженной выживаемости [173].

Между сниженной СКФ и сердечно-сосудистым риском существует количественная ассоциация: пациенты с умеренно сниженной функцией почек (стадия 3, СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) имеют 2–4х-кратное повышение риска по сравнению с лицами без ХБП. Риск повышается в 4–10 раз на стадии 4 (СКФ 15–29 мл/мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и в 10–50 раз на стадии 5 почечной недостаточности (конечная стадия) (СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или диализ) [136].

Складывается впечатление о пользе липидснижающей терапии у пациентов со значимой стадией ХБП, но без анамнеза инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации: снижение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до уровня 0,85 ммоль/л (33 мг/дл) на фоне приема 20 мг симвастатина в комбинации с эзетимибом 10 мг уменьшает частоту новых сердечно-сосудистых событий: нефатального инфаркта миокарда, коронарной смерти, негеморрагического инсульта или любой процедуры реваскуляризации артерий [174].

#### 3.7.3. Синдром обструктивного апноэ во сне

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) характеризуется повторным частичным или полным спаданием верхних дыхательных путей во время сна. СОАС встречается у 9% взрослых женщин и 24% взрослых мужчин [175].

Повторные всплески симпатической активности, подъемы АД и окислительный стресс, вследствие боли и эпизодической гипоксемии, ассоциируются с повышенным уровнем медиаторов воспаления, эндотелиальной дисфункции и атеросклерозом [176]. СОАС ассоциируется с 70% относительного повышенного риска ССЗ и смертности [177]. Риск коррелирует с индексом апноэ/гипопноэ у мужчин в возрасте 40–70 лет [167]. Выявление и лечение СОАС у пациентов с хроническим поражением коронарных артерий [178] и артериальной гипертензией приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий и смерти [168].

#### 3.7.4 Эректильная дисфункция

Эректильная дисфункция (ЭД) определяется как стойкая неспособность достигать и удерживать эрекцию, достаточную для сексуальной активности, и поражает в разной степени 52% взрослых мужчин в возрасте 40–70 лет. Это может быть результатом психосоциальных, неврологических, гормональных, циркуляторных или кавернозных нарушений или комбинации перечисленных факторов [179–181]. ЭД широко распространена у индивидуумов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска и пациентов с ССЗ. ЭД является маркером ССЗ и предиктором будущих событий у мужчин среднего и пожилого возраста, но не за пределами предложенного Фрамингемской шкалой риска [182–184]. Изменение

образа жизни и фармакотерапия факторов риска эффективны для улучшения сексуальной активности мужчин с ЭД [169].

### 3.7.5. Аутоиммунные заболевания

#### 3.7.5.1. Псориаз

Складывается впечатление, что псориаз является независимым фактором риска инфаркта миокарда. Патология псориаза характеризуется повышенной презентацией антигенов, активацией Т-клеток и клетками Т-хелперами тип 1, цитокинами, что приводит к чешуйчатым красным бляшкам на коже и у некоторых пациентов к артритам. Псориаз также ассоциируется с маркерами системного воспаления, такими как повышенный уровень СРБ. Риск инфаркта миокарда, ассоциированный с наличием псориаза, наиболее высокий у молодых пациентов с выраженным псориазом, уменьшается с возрастом и остается повышенным даже после контроля традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Пациенты с тяжелым течением псориаза имеют выше риск инфаркта миокарда, чем у пациентов с мягким течением псориаза, что подтверждает гипотезу, что более выраженная иммунная активность ассоциируется с более высоким риском инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [185, 186].

#### 3.7.5.2. Ревматоидный артрит

Пациенты с ревматоидным артритом в 2 раза чаще страдают инфарктом миокарда по сравнению с общей популяцией. У них также выше смертность после инфаркта миокарда, что только частично может объяснить сниженную продолжительность жизни (на 5–10 лет короче, чем пациенты без данного заболевания). Сердечно-сосудистый риск повышен на ранних стадиях заболевания и этот риск выше традиционных параметров риска, что, возможно, связано с системным воспалением и протромботическим состоянием.

Модификация традиционных факторов риска посредством изменения образа жизни, включая модификацию диеты, отказ от курения, повышение физической активности и назначение необходимых препаратов могут быть особенно важны для снижения риска у пациентов с псориазом и ревматоидным артритом.

Результаты не рандомизированных наблюдательных исследований показали, что лечение метотрексатом в дозах 10–20 мг у пациентов с ревматоидным артритом и псориазом приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых событий и смерти [187, 188].

#### 3.7.5.3. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и повышенным риском ИБС, что невозможно объяснить только классическими факторами риска ИБС.

Хроническое системное воспаление у пациентов с системной красной волчанкой приводит к микроваскулярной дисфункции коронарных артерий с нарушением миокардиального кровотока и коронарного резерва. Микроваскулярная дисфункция коронарных артерий является ранним маркером ускоренного коронарного атеро-

склероза и способствует повышенным сердечно-сосудистым заболеваемости и смертности у этих пациентов [189].

### 3.7.6. Пародонтит

Периодонтит ассоциируется с ЭД, атеросклерозом и повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта. Однако вмешивающиеся факторы, такие как низкий социально-экономический статус и курение, могут играть значительную роль. Периодонтит считается показателем риска для общего сердечно-сосудистого здоровья, и лечение периодонтита должно проводиться наравне с контролем сердечно-сосудистых факторов риска [190].

### 3.7.7. Сосудистые заболевания после лучевого воздействия

Частота возникновения ИБС и инсульта повышена в течение многих лет после воздействия лучевой нагрузки с целью лечения лимфомы и рака молочной железы, а также рака головы и шеи [191, 192]. По результатам описательных исследований поражения сердечно-сосудистой системы имеют типичные черты атеросклероза, включая накопления липидов, воспаление и тромбоз [193]. После лучевой нагрузки пациенты должны прилагать много усилий для оптимизации профиля факторов риска. Возможно, имеет смысл применение статинов.

### 3.7.8. Сосудистые заболевания после трансплантации

Васкулопатия аллогенного трансплантата сердца является лидирующей причиной отсроченной заболеваемости и смертности у пациентов после трансплантации сердца. Хотя этот феномен является сложным мультифакторным процессом с иммунными и неиммунными патогенетическими механизмами, основным подходом к лечению васкулопатии аллогенного трансплантата сердца является модификация традиционных факторов риска и оптимизация иммуносупрессии. Важными неиммунными факторами риска являются гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и гипергомоцистеинемия. Прием статинов улучшает дисфункцию эндотелия, замедляет развитие васкулопатии аллогенного трансплантата сердца и способствует улучшению выживаемости [194].

#### *Наиболее важная новая информация*

- Лечение периодонтита улучшает ЭД, которая является одним из ранних признаков атеросклероза.

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Результаты рандомизированных исследований недостаточны, за исключением пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы после трансплантации сердца

## 4. Как использовать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний?

### 4.1. Принципы изменения поведения

#### *Ключевое положение*

- Образование помогает повысить приверженность к здоровому образу жизни.

## Рекомендации по изменению поведения

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Степень	Ссылки
Необходимо использование образования пациентов для повышения мотивации по изменению образа жизни.	I	A	Сильная	195, 196
Необходимо привлечение специалистов по питанию, медицинских сестер, психологов и др.	Ia	A	Сильная	185, 197, 198
Лицам, имеющим очень высокий риск ССЗ, рекомендован полный комплекс мероприятий, включающий обучение изменению образа жизни и медикаментозному лечению, коррекцию стрессов и психосоциальных факторов.	I	A	Сильная	195, 197, 199, 200

Примечание: <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

Сокращение: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

## 4.1.1. Введение: почему так сложно изменить образ жизни?

Образ жизни, как правило, основан на привычных поведенческих реакциях. Привычки формируются в детском и юношеском возрасте в результате взаимодействия генетических и средовых факторов и сохраняются и даже усиливаются под влиянием социальной среды во взрослом периоде. Именно поэтому столь различны поведенческие реакции у лиц из разных социальных групп. В дополнение эти факторы препятствуют возможности вести полноценно здоровый образ жизни или следовать врачебным рекомендациям. Повышение информированности об этих факторах облегчает процесс взаимопонимания и консультирования (как простых, так и максимально подробных рекомендаций).

## 4.1.2. Эффективная коммуникация и когнитивно-поведенческая стратегия как средства изменения образа жизни

Дружеское и позитивное взаимодействие является мощным инструментом, повышающим возможности человека в борьбе с болезнью и помогающим следовать рекомендациям по изменению образа жизни и медикаментозному лечению. Социальная поддержка со стороны медицинского персонала является важной составляющей помощи пациентам в закреплении здоровых привычек и соблюдении медицинских рекомендаций. Особенно важно тщательно выяснить у каждого конкретного пациента его ежедневные

привычки, цели, беспокойства, уровень знаний и материального положения. Индивидуальное консультирование основано на усилении и поддержании мотивации и приверженности пациента. Для достижения оптимального результата решения должны приниматься только совместно врачом и пациентом (с привлечением супруга и членов семьи), залогом успеха является активное вовлечение обоих супругов и всех членов семьи в процесс изменения образа жизни и выполнения медицинских рекомендаций. Соблюдение этих принципов взаимодействия позволяет улучшить лечение и профилактику ССЗ (табл. 7).

В дополнение, медицинский персонал должен выстроить процесс обучения для достижения пациентами понимания, отношения и уверенности в необходимости и возможности изменения образа жизни, насколько возможно эти изменения сделать, а впоследствии поддерживать. Такая методика как мотивационный вопросник [201] позволяет значительно повысить мотивацию и настрой [196]. Предшествующий негативный опыт, безуспешные попытки часто приводят к низкому настрою на будущие изменения и отрицательному результату. Ключевой шаг в изменении негативного настроения пациента на позитивный – постановка реалистичной цели; постановка цели и постоянный самостоятельный контроль избранного поведения являются главными необходимыми инструментами для достижения положительного результата [202]. Только после этого могут быть определены новые цели. Двигаться нужно маленькими, четко последовательными шагами, это является одним из ключевых положений для достижения долгосрочных изменений [202]. Информация до пациента должна доноситься с учетом его настроения и ощущений. Поскольку это достаточно специфичный навык, медицинскому персоналу также необходимы тренинги по коммуникации.

Нижеследующие «десять стратегических шагов» показаны для того, чтобы процесс консультирования в вопросах изменения образа жизни был более эффективным (табл. 8).

## 4.1.3. Мультимодальные, поведенческие изменения

Совместное и всестороннее использование знаний и навыков различных клиницистов (таких как врачей, медсестер, психологов, диетологов, специалистов по кардиореабилитации и спортивной медицине) в процесс изменения поведенческих факторов риска позволит увеличить их профилактический эффект [35, 202, 204, 205].

Многоплановое воздействие на поведенческие реакции особенно рекомендовано лицам с высоким риском и лицам с манифестацией ССЗ. Эти воздействия включают продви-

Таблица 7. Принципы эффективного взаимодействия с пациентом

• Выделяйте достаточно времени для общения с пациентом – всего несколько минут больше и эффект может быть совершенно другим.
• Узнайте собственное мнение пациента о заболевании и его причинах.
• Поддержите выражение обеспокоенности, страха, озабоченности и угрозы для повышения его мотивации в изменении поведения и шансах на успех.
• Разговаривайте с пациентом на одном с ним языке и поддерживайте любое возможное улучшение образа жизни.
• Задайте вопросы, чтобы проверить, понятны ли рекомендации пациенту и используйте любую возможность требовать их соблюдения.
• Подтвердите, что изменить давние привычки очень сложно и постепенным их изменением результат удастся достичь значительно чаще, нежели быстрыми переменами.
• Согласитесь с тем, что пациенту может потребоваться поддержка на протяжении длительного времени и многим пациентам будут необходимы повторные ваши усилия.
• Будьте уверены, что весь медицинский персонал использует одинаковую информацию.

**Таблица 8.** «Десять стратегических шагов», помогающих улучшить процесс изменения образа жизни

1. Создать лечебный союз.
2. Консультировать всех пациентов с факторами риска или имеющих ССЗ.
3. Помочь пациенту понять взаимосвязь между образом жизни и состоянием здоровья.
4. Помочь пациенту преодолеть барьеры на пути изменения образа жизни.
5. Добиться самостоятельного выбора пациентом понимания необходимости изменении образа жизни.
6. Привлечь пациента к выявлению и разделению факторов риска нуждающихся в коррекции.
7. Использовать комбинацию различных воздействий, включая усиление способности пациента к изменениям.
8. Разработать план изменения образа жизни.
9. Привлекать других специалистов, когда это возможно.
10. Контролировать процесс на протяжении всего последующего наблюдения.

жение здорового образа жизни путем изменения привычного питания, физических упражнений, релаксирующих занятий, контроля веса, разработка программ по отказу от курения для курильщиков [204]. Они усиливают борьбу с заболеванием, повышают приверженность пациенту к назначенному лечению, вносят вклад в изменение поведения и исходы заболевания [195, 197, 198]. Психосоциальные факторы риска (стресс, социальная изоляция, негативные эмоции) могут быть барьером на пути изменения образа жизни и должны корректироваться на индивидуальных или групповых занятиях [195, 204].

Доказан эффект более интенсивного и длительного воздействия на коррекцию поведенческих факторов риска на улучшение отдаленных исходов заболевания [195, 202]. У лиц с низким социально-экономическим статусом, более старшего возраста и женщины должны применяться индивидуально разработанные программы с учетом их специфических потребностей в информации и эмоциональной поддержки [202, 206].

#### *Наиболее важная новая информация*

- Подтверждена самостоятельная роль обучения пациентов по изменению образа жизни.

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Ограничены данные, позволяющие определить, какие способы воздействия более эффективны в специфических группах (у молодых и пожилых, мужчин и женщин, низкого и высокого социально-экономического статуса).

## 4.2. Курение

### *Ключевые положения*

- Изменения поведения курильщика является краеугольным камнем в улучшении состояния здоровья больных ССЗ.
- Меры системы здравоохранения, включая запреты на курение, являются ключевыми в восприятии обществом курения, как важной угрозы здоровью.

## Рекомендации по курению

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
Потребление любых видов табачных изделий является сильным и независимым фактором риска ССЗ, и это необходимо избегать	I	B	Сильная	207,208
Пассивное курение увеличивает риск ССЗ, которого необходимо избегать	I	B	Сильная	209, 210
Необходимо поддерживать молодых людей в их стремлении не начинать курить	I	C	Сильная	211
Любой курящий человек должен получить совет бросить курить и поддержку при отказе от курения	I	A	Сильная	212, 213

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

**Сокращение:** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

### 4.2.1. Введение

Курение является общепризнанной причиной развития многих заболеваний и причиной 50% смертей курящих, которых можно было бы избежать, в половине из них – по причине ССЗ. Курение повышает риск развития всех ССЗ: ИБС, ишемического инсульта, заболеваний периферических артерий, аневризмы абдоминального отдела аорты. По оценке SCORE, 10-летний риск фатальных ССЗ у курильщиков удваивается. При этом, если относительный риск инфаркта миокарда у курильщиков > 60 лет удваивается, то у курильщиков <50 лет он в пять раз выше, чем у некурящих [214, 215].

Несмотря на снижение распространенности уровня курения в Европе, оно остается широко распространенным среди лиц с низким уровнем образования; различия в частоте отказа от курения в зависимости от уровня образования в последние годы наблюдаются во многих странах Европы [214, 216, 217]. В исследовании EUROASPIRE III из 30% участников, которые были курильщиками до возникновения коронарного события, половина прекратила курение, в среднем, через 1,5 года наблюдения. При исследовании также было обнаружено недостаточное использование доказательных технологий по отказу от курения [33].

Исторически курение было прерогативой мужчин, однако в последние годы женщины «наверстали упущенное» и в настоящее время во многих регионах распространенность курения среди женщин выше, чем среди мужчин. Риск, связанный с курением, у женщин существенно выше, нежели у мужчин [215, 218]. Это может быть связано с различиями в метаболизме никотина, который у женщин, особенно принимающих оральные контрацептивы, происходит значительно быстрее, с возможной последующей компенсации в виде курения [219].

### 4.2.2. Количество и тип курения

Риск, связанный с курением, первично зависит от количества, выкуренных за день сигарет, с четким дозо-зависимым эффектом; при этом нет никакой нижней границы с отсутствием отрицательного воздействия [220]. Стаж курения также играет свою роль. Несмотря на то, что куре-

**Таблица 9. «Пять А», по прекращению курения в повседневной практике**

Спрашивайте (A-SK)	При каждой возможности узнавайте статус курения пациента
Советуйте (A-ADVISE)	Недвусленно советуйте всем курильщикам прекратить курение.
Оценивайте (A-ASSESS)	Определите степень пагубной привычки и готовность отказаться от курения.
Помогайте (A-ASSIST)	Договоритесь о плане прекращения курения, включая дату отказа, консультации по изменению поведения и медикаментозной поддержке.
Организируйте (A-ARRANGE)	Организируйте последующее наблюдение.

ние сигарет наиболее распространено, губительное воздействие имеют все виды табачных изделий, включая с низким содержанием смолы так называемые «мягкие» или «легкие» сигареты, сигареты с фильтром, сигары и трубки [211]. Курение опасно вне зависимости от способа курения, включая кальян [221, 222]. Табачный дым более опасен при вдыхании, но курильщики, которые заявляют, что не вдыхают табачный дым (например, курильщики трубок), также имеют высокий риск ССЗ [211, 220]. Также потребление

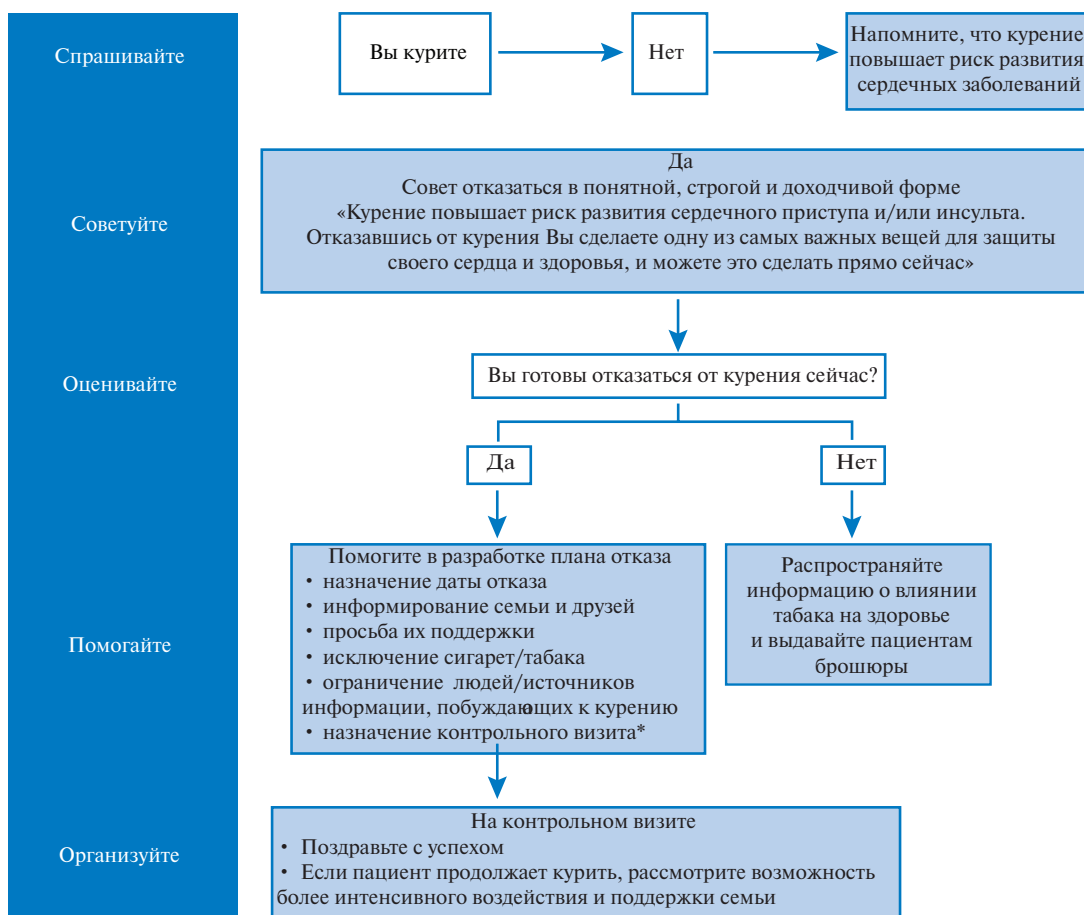
бездымных табачных изделий, в меньшей степени, но статистически достоверно повышает риск инфаркта миокарда и инсульта [223].

#### 4.2.3. Пассивное курение

Накопленные данные свидетельствуют об увеличении риска ИБС у пассивных курильщиков в большей степени, чем это можно было ожидать [209, 224, 225]. Некурящие супруг (а), проживающие с курящим супругом [224], или подвергающиеся пассивному курению на рабочем месте [226] имеют приблизительно равное 30%-ному увеличению риска ССЗ. Принимая во внимание высокую частоту ИБС и широкое распространение курения, можно предположить, что значительных успехов можно ожидать при уменьшении распространенности пассивного курения. Несомненно, законодательные запреты на курение, которые в настоящее время действуют в различных географически расположенных регионах, позволили существенно снизить частоту инфаркта миокарда [210]. Таким образом, воздействие пассивного курения необходимо минимизировать как среди здоровых лиц, так и имеющих ИБС.

#### 4.2.4. Механизм, увеличивающий риск от курения

Несмотря на то, что точные механизмы влияния курения на увеличение риска заболеваний, связанных с атеросклерозом, полностью не изучены, очевидно, что курение



**Рис. 7.** Модифицированный алгоритм ВОЗ по отказу от курения.

ускоряет прогрессирование атеросклероза и частоту развития тромбообразования. Результаты, полученные в многочисленных наблюдательных когортных, экспериментальных и лабораторных исследованиях на людях и животных [225, 227–229], выявили механизмы влияния курения на эндотелиальную функцию [230, 231], окислительные процессы [232], функцию тромбоцитов [233], фибринолиз, воспаление [234–238], вазомоторную функцию и модификацию липидов. Активные формы кислорода — свободные радикалы — находящиеся во вдыхаемом дыме являются причиной окисления ЛПНП в плазме крови; окисленные ЛПНП, стимулируют процессы воспаления за счет прилипания моноцитов к стенке сосудов, что является пусковым механизмом воспалительных изменений в интима артерий, который приводит к прогрессированию атеросклероза [232, 239–242]. В экспериментальных работах, показано, что эти эффекты полностью или частично обратимы в течение очень короткого времени [243, 244]. Обратимый ответ прекращения курения на риск ССЗ объясняется двойным действием курения — острым и действием на гемостаз и стабильность атеросклеротической бляшки и более длительным действием на процессы формирования бляшки. Процесс формирования бляшек не может быть полностью обратимым, именно поэтому у курящих, при отказе от курения, нельзя достичь уровня риска ССЗ никогда не куривших лиц. Большинство современных доказательств свидетельствуют, что никотин при курении обладает лишь незначительным влиянием на процессы атеросклероза [227, 245], и замена никотина не оказывает влияния на исходы у больных ССЗ [246, 247].

#### 4.2.5. Отказ от курения

Полезь отказа от курения широко освещена [1, 37, 248]. Ряд преимуществ появляется сразу, другие требуют определенного времени. Исследования у лиц без ССЗ показали, что риск у лиц бросивших курить находится посередине между теми, кто курит в настоящее время и никогда не курившими [248]. Прекращение курения после перенесенного инфаркта миокарда потенциально эффективнее любых других профилактических вмешательств: систематический обзор и метаанализ 20 когортных исследований показал положительное влияние прекращения курения на снижение летальности среди тех, кто курил 0,64 (95% ДИ 0,58–0,71) в сравнении с продолжающими курить пациентами [249]. Положительное влияние отказа от курения на снижение смертности не зависело от пола, продолжительности наблюдения, исследовательского центра, временного периода. Риск смерти снижался достаточно быстро, статистически достоверное снижение заболеваемости наблюдалось в течение первых 6 месяцев [250]. Данные рандомизированных исследований также демонстрируют положительные эффекты отказа от курения [251, 252]. После прекращения курения в течение 10–15 лет риск приближается к уровню никогда не куривших людей, однако никогда не достигает того же уровня [248].

Снижение курения не может быть рекомендовано для снятия симптомов никотиновой абстиненции, как альтернатива прекращению курения, поскольку снижения вреда здоровью значительно меньше, чем можно ожидать. Снижение курения не повышает вероятность полного отказа от курения в будущем, определенные советы по снижению курения с помощью никотин-содержащих средств не приводят

к отказу от курения (не могут или не хотят отказаться от курения) [11, 253].

Всех тех, кто курит, нужно поощрять бросать курить (табл. 9). Нет никаких возрастных ограничений для прекращения курения. Тем, кто курит и имеет высокий риск и некурящим пациентам с диагностированным ССЗ должны быть даны рекомендации о вреде пассивного курения и необходимости его избегать. Популяционные вмешательства, такие как запреты на курение, увеличение налогов на табачную продукцию, в информационные компании в СМИ являются эффективными мерами по предупреждению начала курения и поддержке отказа от курения.

#### *Методы лечения по отказу от курения*

Прекращение курения — комплексный и трудный процесс, поскольку курение вызывает сильное как фармакологическое, так и психологическое привыкание. Наиболее эффективным предиктором успеха в отказе от курения является мотивация, которая может быть повышена с помощью профессиональной помощи. Аргументы врача и его советы являются важными для начала отказа от курения и увеличивают шансы такого успеха (ОР 1,66, 95% ДИ 1.42–1.94) [225, 254]. Вероятность отказа от курения увеличивается при диагностировании ССЗ, при инвазивных вмешательствах, таких как АКШ, ЧКВ, операциях на сосудах. В клинической практике оценка готовности пациента попробовать отказаться от курения, короткие повторные беседы о вреде здоровью и совместное составление плана прекращения курения с последующим наблюдением являются решающими первыми шагами при первичной консультации (рис. 7).

Мероприятия по отказу от курения, проводимые во время пребывания в больнице, должны быть продолжены после выписки для достижения успеха [255]. Статус курения, включающий количество выкуриваемых сигарет в день, и степень никотиновой зависимости (как правило, для оценки используется тест Фагерстрёма (Fagerström test)) должны учитываться при определении вида помощи и фармакологической поддержке [256]. Курильщики должны быть осведомлены, что их масса тела может увеличиться приблизительно на 5 кг, и польза от прекращения курения превышает риск от увеличения массы тела.

#### 4.2.6. Фармакологические средства

Большинство из тех, кто бросил курить, сделали это без какой-либо помощи. Однако, для увеличения отказа от курения в дополнение к советам и поощрениям следует назначать никотинзаместительную терапию (НЗТ), в некоторых случаях, варениклин или бупропион. Никотин-заместительная терапия, варениклин или бупропион обычно должны назначаться пациентам как лечение абстиненции, в случае если с пациентом согласована конкретная дата прекращения курения [253]. Никотин-заместительная терапия в виде жевательной резинки, трансдермального пластыря, назального спрея, ингалятора или сублингвальных таблеток широко распространена для облегчения процесса отказа от курения в течение первых недель и месяцев после прекращения курения [225]. Все доступные формы НЗТ эффективны: в систематическом обзоре отношение шансов абстиненции с использованием НЗТ по сравнению с контролем было 1,58 (95% ДИ 1,50–1,66) [213]. Использование никотин-содержащих пластырей было успешно протестировано без побочных эффек-

тов у пациентов с ИБС [257]. В отношении отдаленных результатов отказа от курения антидепрессант бупропион способствует отказу от курения в течение длительного времени и такой эффект сравним с НЗТ. Мета-анализ 36 исследований при сравнении результатов длительного отказа от курения при назначении бупропиона и в контрольной группе показал большую вероятность успеха 1.69 (95% ДИ 1.53–1.85), в то же время, добавление бупропиона дополнительно к НЗТ не увеличивало эффект [258].

Назначение частичного агониста никотиновых рецепторов варениклин показало трех-четырёх кратное увеличение числа длительных отказов от курения в сравнении с отсутствием фармакологической поддержки, включая пациентов с ССЗ [259, 260]. Побочные эффекты редкие, но достаточно серьезные, включают депрессию, возбуждение, беспокойство и суицидальные попытки, именно поэтому психический анамнез и оценка риска суицида должны быть оценены до его назначения. При наличии сопутствующих заболеваний или психических расстройств рекомендованы беседы и НЗТ; назначение других препаратов, кроме НЗТ, должно быть отложено. Мета-анализ 14 рандомизированных клинических исследований, включавший 8216 пациентов, показал незначительное, но статистически значимое увеличение риска сердечно-сосудистых событий при использовании варениклина [262]. В то же время, согласно заключению ЕМЕА (European Medicines Agency) невысокий риск сердечно-сосудистых событий при назначении варениклина не превышает его пользу в отказе от курения для тех, кто курит. [263]. Цитизин, более дешевый частичный агонист никотиновых рецепторов, доступный в ряде стран Европы, также продемонстрировал увеличение вероятности отказа от курения, однако имеющиеся на сегодняшний день данные не однозначны [264].

Антидепрессант нортриптилин и гипотензивное средство клонидин помогают отказаться от курения, но учитывая их побочные эффекты, являются средствами второй линии [258, 265]. Все фармакологические средства для помощи в отказе от курения должны назначаться короткими курсами, так как данные по безопасности и эффективности их длительного применения отсутствуют.

#### 4.2.7. Другие способы отказа от курения

Как индивидуальные, так и групповые занятия эффективны для помощи в отказе от курения [225, 266–268]. Поддержка партнера и семьи чрезвычайно важна. Наилучшей поддержкой является совместный отказ от курения нескольких членов семьи. Врачи и другой медицинский персонал, должны показывать личный пример, воздерживаясь от курения. Отсутствуют доказательства эффективности акупунктуры, акупрессуры, лазерной терапии, гипнотерапии или электростимуляции в отказе от курения [269].

##### Наиболее важная новая информация

- Новые данные о влиянии на здоровье пассивного курения позволили усилить рекомендации по пассивному курению.

##### Невыясненные моменты в доказательствах

- Необходимо иметь больше данных по эффективности, безопасности и экономической выгоде вмешательств по отказу от курения.

## 4.3. Питание

### Ключевые положения

- Здоровое питание имеет следующие характеристики:

- Насыщенные жирные кислоты составляют < 10% суточной калорийности и замещаются полиненасыщенными жирными кислотами.
- Транс-ненасыщенные жирные кислоты: их потребление резко ограничено, < 1% общей калорийности из натуральных продуктов, предпочтительно не использовать в процессе приготовления пищи.
- < 5 г поваренной соли в день.
- 30–45 г пищевых волокон в день из цельнозерновых продуктов, овощей и фруктов.
- 200 г фруктов в день (2–3 порции).
- 200 г овощей в день (2–3 порции).
- Рыба, по крайней мере, два раза в неделю, в один из приемов должна быть жирная рыба.
- Употребление алкогольных напитков должно быть ограничено до двух бокалов в день (20 г алкоголя в день) для мужчин и одного бокала в день (10 г алкоголя в день) для женщин.

- Калорийность питания должна быть ограничена и достаточна для поддержания (или достижения) нормальной массы тела, ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>.

- При соблюдении перечисленных правил здорового питания никакой специальной диеты не требуется.

### Рекомендации по питанию

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
Здоровое питание рекомендуется в качестве краеугольного камня профилактики ССЗ	I	B	Сильная	270–276

Примечание: <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

Сокращение: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

#### 4.3.1. Введение

Хорошо известно, что характер питания влияет на сердечно-сосудистый риск, как через воздействие на факторы риска такие как ХС, АД, масса тела и сахарный диабет, так и независимо от этих факторов риска. Здоровое питание также снижает риск развития других хронических заболеваний, например, онкологических. Наибольшие доказательства взаимосвязи питания с ССЗ получены из наблюдательных исследований. Влияние питания может быть изучено на различных уровнях. Наиболее детальный анализ проводится на отдельных нутриентах. Изучение особенностей питания или групп продуктов – другой путь, который гораздо легче перенести в конкретные рекомендации по диете. В завершение, имеется растущий интерес к диетическим моделям, наиболее изученной из которых является Средиземноморская диета. Диетический подход может способствовать переходу от оценки одного фактора риска к оценке общего риска. В последних публикациях ЕНН уделяется все большее внимание диете и ССЗ [277].

#### 4.3.2. Нутриенты

В аспекте профилактики ССЗ интерес представляют жирные кислоты (которые, в основном, влияют на уровень липопротеинов), минералы (главным образом, воздействующие на уровни АД), витамины и пищевые волокна.



#### 4.3.2.1 Жирные кислоты

Профилактика ССЗ через изменения характера питания — количества потребляемого жира и состава жирных кислот пищи привлекает внимание с 1950-х годов. С профилактической точки зрения большее значение имеет состав жирных кислот, чем общее содержание жира. Наши знания о влиянии различных подклассов жирных кислот (насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных) и специфических жирных кислот в этих подклассах (например,  $n-3$  и транс-жирных кислот) на различные фракции липопротеинов крови значительно улучшились.

##### *Насыщенные жирные кислоты*

В 1965 году Keys et al. [278] описали, как замена в питании насыщенных жирных кислот на ненасыщенные жирные кислоты снижала уровень общего ХС плазмы. Обнаруженное воздействие на уровень ХС плазмы крови и развитие ССЗ вызывает доверие. Тем не менее, после > 40-летнего периода исследований, влияние потребления насыщенных жирных кислот на развитие ССЗ остается дискуссионным. Недавний мета-анализ когортных исследований не показал увеличения относительного риска ИБС или ССЗ при употреблении большого количества насыщенного жира [279], хотя это можно объяснить различными методологическими подходами [280]. Однако в ряде исследований было показано независимое влияние насыщенных жирных кислот на развитие ССЗ через уровень ХС плазмы крови. Другой важный аспект питания — чем должны заменяться насыщенные жирные кислоты. Результаты эпидемиологических, клинических и наблюдательных исследований показывали снижение риска ССЗ на 2–3% при замене 1% энергии пищевого рациона, поступающей из насыщенных жирных кислот, на полиненасыщенные жирные кислоты [270]. Причем таких результатов не было получено при замене на углеводы и мононенасыщенные жирные кислоты. Таким образом, снижение доли насыщенных жирных кислот в рационе питания максимум до 10% с их заменой полиненасыщенными жирными кислотами остается важным в профилактике ССЗ.

##### *Ненасыщенные жирные кислоты*

Мононенасыщенные жирные кислоты обладают положительным действием на уровень ХС ЛПВП при замене насыщенных жирных кислот или углеводов. Полиненасыщенные жирные кислоты снижают уровень ХС-ЛПНП и в меньшей степени повышают уровень ХС ЛПВП, при замене ими насыщенных жирных кислот. Полиненасыщенные жирные кислоты делятся на две большие группы:  $\omega-6$  жирные кислоты, содержащиеся преимущественно в растительной пище, и  $\omega-3$  жирные кислоты, содержащиеся преимущественно в рыбьем жире и жирах. Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты — наиболее важные представители группы  $\omega-3$  жирных кислот. Они не влияют на концентрацию ХС плазмы крови, но снижают смертность при ИБС и, в меньшей степени, смертность от мозгового инсульта [271, 282]. В различных исследованиях при использовании низких доз эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот было показано снижение смертельной ИБС (без снижения несмертельной ИБС). Гипотетически такой различный эффект может быть обусловлен их антиаритмическим эффектом [271].

Подкласс ненасыщенных жирных кислот с «транс-конфигурацией», называемых транс-жирными кислотами, увеличивает уровень общего ХС и снижает концентрацию ХС-ЛПВП. Транс-жиры содержатся в маргарине и выпечке. Транс-жиры частично были убраны из выпускаемых пищевой промышленностью продуктов питания, однако их содержание остается слишком высоким и требует уменьшения их применения. Небольшое количество транс-жиров в пищевом рационе будет оставаться благодаря мясу жвачных животных и мясным продуктам. Замена 1% общего жира с транс-жирных кислот на насыщенные, мононенасыщенные или полиненасыщенные жирные кислоты снижает соотношение общего ХС/ХС-ЛПВП на 0,31, 0,54 и 0,67 [283]. Мета-анализ проспективных когортных исследований показал, что увеличение общей калорийности пищевого рациона в среднем на 2% за счет транс-жиров приводит к увеличению риска ИБС на 23% [272]. Рекомендуемая доля транс-жиров в рационе питания должна быть < 1% от общего поступления энергии, т.е. чем меньше, тем лучше.

##### *Пищевой холестерин*

Влияние пищевого ХС на уровень ХС плазмы крови существенно слабее, чем соотношения жирных кислот в рационе питания. При следовании рекомендациям по снижению потребления насыщенных жирных кислот, это, как правило, приводит к сокращению потребления пищевого ХС. Ряд рекомендаций по здоровому питанию (включая эти) не регламентирует потребление пищевого ХС, но в других — оно ограничено до < 300 мг/день.

#### 4.3.2.2. Минералы

##### *Натрий*

Влияние натрия на уровни АД хорошо известно. В мета-анализе показано, что даже непродолжительное сокращение потребления поваренной соли до 1 г/день снижает уровень САД на 3,1 мм рт.ст. у пациентов, страдающих АГ, и на 1,6 мм рт.ст. у лиц с нормальным уровнем АД [284]. В исследовании DASH была показана дозозависимая взаимосвязь между уменьшением потребления поваренной соли и снижением АД [285]. В западных странах потребление соли остается высоким (~9–10 г/день), в то время как рекомендованный уровень 5 г/день [1]. Оптимальный уровень может быть еще ниже ~ 3 г/день. Готовые продукты питания — наиболее важный источник потребления поваренной соли. Недавнее исследование в США продемонстрировало снижение случаев развития ИБС на 5,9–9,6% (нижняя и верхняя границы основаны на разных оценках), инсультов на 5,0–7,8% и смертности от любых причин на 2,6–4,1% при уменьшении потребления поваренной соли до 3 г/день [286].

##### *Калий*

Калий — еще один минерал, влияющий на уровни АД. Фрукты и овощи — основные источники калия. Увеличение потребления калия связано со снижением АД. Риск мозгового инсульта значительно варьируется от количества потребляемого калия: относительный риск инсульта у лиц, употребляющих большое количество калия (в среднем 110 ммоль/день), на 40% ниже, чем у лиц с низким употреблением калия (в среднем 61 ммоль/день) [287].

#### 4.3.2.3. Витамины

##### Витамины А и Е

Во многих проспективных наблюдательных исследованиях и исследованиях «случай-контроль» выявлена обратная зависимость между уровнем витаминов А и Е и риском ССЗ. Такой протективный эффект витаминов обусловлен их антиоксидантными свойствами. Однако, интервенционные исследования, направленные на установление данной причинно-следственной связи, не подтвердили результаты наблюдательных работ [288].

##### Витамины группы В (В<sub>6</sub>, фолиевая кислота, В<sub>12</sub>) и гомоцистеин

Изучение витаминов группы В (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевая кислота) связано с их потенциальной способностью снижать уровень гомоцистеина – одного из факторов риска ССЗ [289]. Вместе с тем, открытым остается вопрос, является ли гомоцистеин просто маркером риска или следствием заболевания. Данные мета-анализа, включавшего восемь рандомизированных клинических исследований из базы Кокран (Cochran), свидетельствуют об отсутствии снижения риска смертельного и несмертельного инфаркта миокарда (ОР 1,03, 95% ДИ 0,94–1,13), инсульта (ОР 0,89, 95% ДИ 0,73–1,08) и смерти от любых причин (ОР 1,00, 95% ДИ 0,92–1,09) при снижении уровня гомоцистеина [290]. Недавно завершились и были опубликованы результаты еще трех крупных исследования по вторичной профилактике [291–293]. Во всех трех исследованиях: SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), VITATOPS (VITamins TO Prevent Stroke) и SU. FOL.OM3 (Supplementation with Folate, vitamin В<sub>6</sub> and В<sub>12</sub> and/or Omega-3 fatty acids) сделан вывод об отсутствии защитного эффекта витаминов группы в (В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты) на риск развития ССЗ. Таким образом, витамины группы В, снижая уровень гомоцистеина, при этом не снижают риск.

##### Витамин D

В некоторых эпидемиологических исследованиях продемонстрирована взаимосвязь дефицита витамина D с риском ССЗ. Есть данные, что добавление в рацион питания витамина D улучшает прогноз у больных ССЗ, но в исследованиях это не подтверждено [294].

#### 4.3.2.4. Пищевые волокна

Употребление в пищу пищевых волокон снижает риск ССЗ. Однако механизм такого действия пищевых волокон полностью не установлен. Известно, что употребление большого количества пищевых волокон снижает постпрандиальную гликемию после мучной пищи, богатой углеводами, и уровни общего ХС и ХС-ЛПНП [295]. Важнейшие источники пищевых волокон – цельно зерновые продукты, бобовые, фрукты и овощи. Согласно рекомендациям АИМ (American Institute of Medicine) употребление 3,4 г/мДж эквивалентно употреблению ~30–45 г/день пищевых волокон для взрослых [296]. Такое количество потребления пищевых волокон можно считать оптимальным с целью профилактики.

#### 4.3.3. Продукты питания и продуктовые группы

##### Фрукты и овощи

В наблюдательных исследованиях показано протективное влияние употребления овощей и фруктов на развитие ССЗ. Большинство доказательств получено в проспективных когортных исследованиях, в то время как рандомизированных клинических исследований выполнено слишком мало. Поскольку питание является комплексным, взаимосвязь с конкретным ингредиентом может быть очень слабой. Кроме того, лица, употребляющие большое количество овощей и фруктов, отличаются от лиц с небольшой долей потребления овощей и фруктов в рационе питания и по многим другим параметрам (например, наличию других особенностей питания, курению, уровню физической активности), эти различия могут оставаться даже после их статистического учета. Несмотря на это, результаты различных когортных исследований достаточно однородны и разные мета-анализы показывают статистически значимые эффекты. Dauchet et al. заявили о снижении риска ИБС на 4% (ОР 0,96, 95% ДИ 0,93–0,99) при употреблении каждой дополнительной порции фруктов и овощей в день [273]. В мета-анализе семи крупных проспективных когортных исследований риск инсульта снижался на 5% для каждой дополнительной порции фруктов и овощей в день [273]. He et al., добавив к данному мета-анализу две новые когорты, показали снижение риска мозгового инсульта до 0,89 (95% ДИ 0,83–0,97) у лиц, употреблявших 3–5 порции овощей и фруктов, в сравнении с лицами, потребляющими < 3 порций ежедневно, и еще более заметное его снижение до 0,74 (95% CI 0,69–0,79) у съевших > 5 порций ежедневно [274]. Одна порция овощей и фруктов составила 80 г.

Протективный эффект фруктов и овощей в отношении мозгового инсульта несколько выше, чем в отношении ИБС. Это можно объяснить влиянием фруктов и овощей, являющихся основным источником калия, на уровни АД. В интервенционной ветви исследования DASH было показано снижение уровня АД при увеличении употребления фруктов и овощей [297]. Определенное значение также имеют содержащиеся в овощах и фруктах пищевые волокна и антиоксиданты.

Рекомендовано употреблять, по крайней мере, 200 г фруктов (2–3 порции) и 200 г овощей (2–3 порции) ежедневно.

##### Рыба

Протективный эффект потребления рыбы обусловлен повышенным содержанием в ней ω-3 жирных кислот. Употребление рыбы хотя бы один раз в неделю снижает риск ССЗ на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,96) [271]. В другом мета-анализе было показано снижение риска инсульта на 18% при употреблении рыбы 2–4 раза в неделю (ОР 0,82, 95% ДИ 0,72–0,94) в сравнении с лицами, употребляющими рыбу реже одного раза в месяц [282]. Однако, взаимосвязь между потреблением рыбы и риском развития ССЗ не является линейной. В частности, отсутствие в рационе питания или низкое потребление рыбы связано с высоким сердечно-сосудистым риском. Даже небольшое увеличение потребления рыбы в общей популяции может оказать значительный эффект на общественное здоровье.

Увеличение употребления рыбы до 1–2 раз в неделю может снизить смертность от ИБС на 36% и общую смертность на 17% [298]. Поэтому рекомендовано употреблять в пищу рыбу не менее двух раз в неделю, в один из приемов должна быть жирная рыба.

#### Алкогольные напитки

Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют протективное воздействие умеренных доз алкоголя на развитие ССЗ. При этом существующая взаимосвязь имеет J-образную форму, и это не может быть объяснено полным отказом от приема алкоголя. Имеются, по видимому, положительные эффекты красного вина, которые, в частности, обусловлены влиянием полифенолов (особенно ресвератрола) [299]. Базируясь на данных мета-анализа, оптимальным уровнем потребления алкоголя, снижающим общую смертность, является ~ 20 г/день для мужчин и ~ 10 г/день (эквивалентно приблизительно одной порции – одному drink) для женщин [275]. Таким образом, для поддержания низкого риска хронических заболеваний рекомендовано ограничивать употребление алкоголя женщинам до 1 бокала в день (10 г алкоголя) и мужчинам до 2 бокалов в день (20 г алкоголя).

#### Легкие напитки

Сахаросодержащие легкие напитки являются основным источником калорий в рационе питания в США и имеют также огромное значение для европейцев. У детей и подростков такие напитки составляют 10–15% суточной калорийности. Мета-анализ подтвердил целесообразность уменьшения доли энергии из различных напитков с возмещением ее в меньшей степени за счет употребления мучных продуктов и в большей степени за счет потребления цельных продуктов питания [1]. Регулярное употребление легких напитков ассоциируется с избыточным весом и сахарным диабетом 2 типа [300]. Регулярное употребление сахаросодержащих легких напитков (две порции ежедневно в сравнении с одной порцией в месяц), даже после учета других факторов образа жизни и питания, было связано с увеличением риска развития ИБС на 35% у женщин, тогда как употребление сладких напитков, в целом, не связано с риском ИБС [301].

#### 4.3.4. Функциональные продукты питания

Функциональные продукты, содержащие фитостеролы (растительные стеролы и станола) эффективны в снижении уровня ХС-ЛПНП: в среднем на 10% при употреблении их в количестве 2 г/день. Причем ХС-снижающий эффект развивается дополнительно к диете с низким содержанием жиров или использованию статинов [302]. В нескольких последних исследованиях показано (особенно в отношении станолов), что большее снижение уровня ХС можно получить при применении более высоких доз [303]. На данный момент нет данных об их влиянии на клинические конечные точки.

#### 4.3.5. Диетические модели

В соответствии с переходом от оценки и воздействия на конкретные факторы риска к оценке общего риска,

фокус большинства исследований переводится с отдельных нутриентов на изучение диетических моделей. Изучение влияния диетических моделей теоретически должно показывать их общее потенциальное воздействие, поскольку учитывает комбинация различных благоприятных пищевых характеристик. В исследовании семи стран (Seven Countries Study) были продемонстрированы существенные различия в показателях смертности между странами северной и южной Европы. Даже после сопоставления по уровню ХС, АД и курению различия в уровнях смертности сохранялись (рис. 8) [304]. Средиземноморская диета, вероятно, является важным фактором, лежащим в основе обнаруженных различий в показателях смертности от ССЗ.

Средиземноморская диета состоит из разных компонентов и продуктов, которые обсуждались выше: большого содержания фруктов, овощей, бобовых, цельнозерновых продуктов, рыбы и ненасыщенных жирных кислот (особенно оливкового масла), умеренного употребления алкоголя (в основном вина, преимущественно с едой) и низкого содержания в рационе питания красного мяса, продуктов быстрого питания и насыщенных жирных кислот.

В ряде исследований показан протективный эффект данной диеты, проведен также и мета-анализ [276]. Для оценки приверженности Средиземноморской диеты разработана шкала (Mediterranean diet score), в которой каждый пищевой компонент оценивается в один балл, если его доля в рационе питания выше среднего уровня в популяции (фрукты, овощи, бобовые, цельнозерновые продукты, рыба, умеренное потребление вина) или ниже среднего уровня (красное мясо и мясные продукты, продукты быстрого приготовления). В зависимости от количества продуктов, выбранных из выше перечисленного, сумма баллов может быть от 0 до 7–9. В мета-анализе было доказано, что повышение приверженности Средиземноморской диете на каждые 2 балла было связано со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 10% (ОР 0,90, 95% ДИ 0,87–0,93) и общей смертности на 8% (ОР 0,92, 95% ДИ 0,90–0,94).

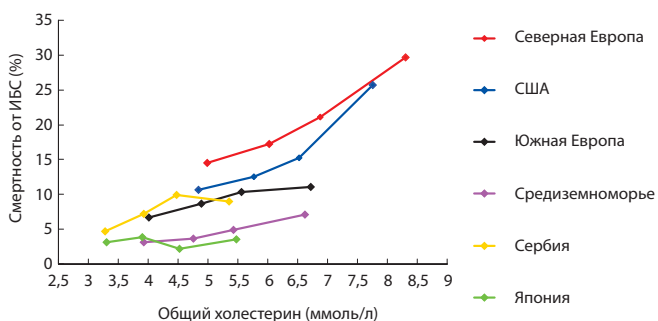


Рис. 8. Уровни кумулятивной смертности за 25 лет от ИБС в различных популяциях согласно различным показателям общего холестерина на основании Исследования Семи Стран, с поправкой на возраст, статус курения и артериальное давление [304].

**Заключение**

Очевидно, что в основе профилактики ССЗ лежит изменение питания. Частично это реализуется через такие модифицируемые факторы риска, как АД и уровень ХС. Тем не менее, необходимо помнить, что диетические пристрастия, не оказывающие влияния на уровни АД и ХС, также могут играть значимую роль в профилактике ССЗ. Рекомендации по здоровому питанию суммированы в начале этого раздела.

Основной проблемой ближайших лет будет внедрение рекомендаций по питанию в реальную жизнь и поиск путей, способных убедить людей изменить их привычный рацион питания. До сих пор нет ясности, какие точно специфические субстанции оказывают защитное действие, различные диеты основываются, как правило, на выше перечисленных принципах. В общем, при соблюдении здорового питания нет необходимости в пищевых добавках и их использование не способно заменить натуральные продукты. В некоторых аспектах питания, например, изменить состав продуктов, выпускаемых производством (снизить содержание трансжиров и использование поваренной соли) может помочь лишь законодательство. Производители могут внести значительный вклад, снижения количества используемой соли при изготовлении продуктов питания.

**Наиболее важная новая информация**

- Суммируя новые данные, можно сделать вывод, что гомоцистеин не является фактором риска ССЗ.
- Все больше данных свидетельствует о значимости диетических моделей; в последние годы наибольший интерес вызывает Средиземноморский вариант диеты.

**Невыясненные моменты в доказательствах**

- Наибольшая проблема в использовании питания для профилактики ССЗ – это развитие более эффективных стратегий, заставляющих людей изменить свой рацион питания (как количественно, так и качественно) и поддерживать здоровое питание и нормальный вес.
- Продолжаются исследования ингредиентов продуктов, лежащих в основе их протективного эффекта.

**4.4. Физическая активность****Ключевое положение**

- Регулярная физическая активность и/или аэробная физическая тренировка уменьшают сердечно-сосудистую смертность.

**4.4.1. Введение**

Регулярная физическая активность и аэробная физическая тренировка уменьшают риск смертельных и несмертельных коронарных событий у здоровых лиц [305–307, 311], людей с коронарными факторами риска [312], больных ССЗ [309, 310] в любом возрасте. Сидячий образ жизни – один из главных факторов риска развития ССЗ [313]. Физическая активность и аэробная физическая нагрузка предложены разными руководствами в качестве важного не фармакологического метода первичной и вторичной профилактики ССЗ [37, 204, 314].

В ЕС, <50% граждан регулярно занимаются аэробным досугом и/или профессиональной физической активностью [315, 316], и наблюдаемое увеличение распространенности ожирения связано с сидячим образом жизни [317, 318], кроме того, менее одной трети пациентов, нуждающихся в кардиологической реабилитации, была предложена эта услуга [33]. Таким образом, в Европе существует большой разрыв между необходимой и имеющейся первичной и вторичной профилактикой ССЗ с использованием физических упражнений [319], особенно, учитывая, что некоторые восточно-европейские страны, недавно присоединившиеся к ЕС, имеют один из самых высоких уровней смертности от ССЗ в мире [320].

**Рекомендации по физической активности**

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
Здоровые взрослые любого возраста должны выделять 2,5–5 часов в неделю на физическую активность или на аэробную физическую тренировку средней интенсивности или 1–2,5 часа в неделю на интенсивную физическую нагрузку. Лица, ведущие сидячий образ жизни, должны начинать с программ физических упражнений легкой интенсивности	I	A	Сильная	305–308
Физическая активность/аэробная физическая тренировка должна выполняться многократно, длительность каждого периода ≥ 10 минут и равномерно распределяться в течение недели, т.е на 4–5 дней в неделю	II a	A	Сильная	305–308
Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, АКШ, ЧКВ, со стабильной стенокардией или хронической сердечной недостаточностью должны выполнять аэробную физическую тренировку средней интенсивности и длительностью по 30 минут ≥ 3 раз в неделю. Лица, ведущие сидячий образ жизни, должны начинать с программ физических упражнений легкой интенсивности и после адекватной оценки возможного риска.	I	A	Сильная	309, 310

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

**Сокращения:** АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

**4.4.2. Физиологическое обоснование**

Регулярная аэробная физическая активность улучшает физическую работоспособность, которая зависит от возра-

стающей способности организма утилизировать кислород к получению энергии для выполнения работы. Эти эффекты достигаются при регулярной аэробной физической активности, на уровне от 40% до 85%  $\text{VO}_2$  (максимальный объем (V) кислорода ( $\text{O}_2$ ) в мл) или частоты сердечных сокращений, чем выше начальный уровень нагрузки, тем выше индивидуальный порог тренированности, и наоборот [321]. Аэробная физическая нагрузка также уменьшает потребность миокарда в кислороде, для того же уровня физической работы, что демонстрируется снижением величины двойного произведения ЧСС $\times$ АДсис, таким образом, снижается вероятность развития ишемии [322].

Более того, перфузия миокарда может быть улучшена аэробными физическими нагрузками за счет увеличения внутреннего диаметра крупных коронарных артерий, улучшением микроциркуляции и функции эндотелия [323, 324]. Дополнительно сообщается о антитромботических эффектах аэробной физической нагрузки, снижающих риск коронарной окклюзии при нарушении целостности бляшки, таких как увеличение объема плазмы, уменьшение вязкости крови, снижение агрегации тромбоцитов и увеличение тромболитической способности [325], уменьшение риска аритмий за счет благоприятной модуляции автономного вегетативного баланса [326].

Физическая активность также имеет положительное действие на многие установленные факторы риска ССЗ, предотвращение или приостановления развития артериальной гипертензии у лиц с нормальным уровнем АД и снижение АД у пациентов с артериальной гипертензией, повышение концентрации ХС-ЛПВП, контроль массы тела и снижение риска развития сахарного диабета 2 типа [37, 311]. Кроме того, физические тренировки вызывают ишемическое пре-кондиционирование миокарда – процесс, при котором преходящая кратковременная ишемия миокарда во время нагрузок увеличивает толерантность миокарда к последующему более длительному ишемическому воздействию. Таким образом, уменьшается повреждение миокарда и риск развития потенциально смертельных желудочковых тахикардий. Кардиопротективные механизмы также включают: анатомические изменения в коронарных артериях, индукцию белков теплового шока, увеличение активности циклооксигеназы-2 в миокарде, увеличение синтеза белков эндоплазматического ретикулума и оксида азота (NO), улучшение функции АТФ-зависимых калиевых каналов сарколеммы и/или митохондрий и антиоксидантной устойчивости миокарда, сверх-регулирование ключевых антиокислительных ферментов, изменения митохондриального фенотипа, направленные на снижение апоптоза [327].

#### 4.4.3. Здоровые люди

У здоровых лиц повышение уровня физической активности и тренированности сердечно-легочной системы связаны со значительным снижением (~20–30%) риска смертности от любых причин и сердечно-сосудистой смертности, в дозовой зависимости [305–308, 311, 328, 329]. Данные свидетельствуют, что риск смерти в установленный период продолжает снижаться при росте уровня физической активности и тренированности кардиореспираторной системы; данное утверждение верно как для мужчин, так и для женщин в широком возрастном диапазоне от детского до стар-

ческого возраста. Поскольку эти выводы основаны на результатах наблюдательных исследований, определенная предвзятость выборки может быть обусловлена, с одной стороны, существованием субклинических, недиагностированных заболеваний, которые могли снижать уровень физической активности до начала исследования, а, с другой стороны, стремлением к здоровому образу жизни (например, отказ от курения, здоровое питание) у физически активных людей. Тем не менее, контролируемые исследования с учетом этого потенциального вклада все же показывали обратную взаимосвязь физической активностью или тренированности кардиореспираторной системы с общей и сердечно-сосудистой смертностью.

В большинстве случаев снижение общей смертности связано с уменьшением смертности от ССЗ и ИБС, степень уменьшения атрибутивного коронарного риска вследствие регулярной аэробной физической активности, сопоставима с другими факторами образа жизни, например, отказом от курения. Риск развития ССЗ (включая ИБС и инсульт) или только ИБС достоверно ниже у физически активных и физически развитых лиц, причем относительный риск снижается практически вдвое при аэробной физической тренировке в сравнении с просто физической активностью во всех процентилях > 25-й [308, 328, 329]. Возможным объяснением более строгого дозозависимого ответа для аэробных физических тренировок, а не для физической активности, является возможность их точного дозирования и объективного измерения, тогда как физическая активность оценивается самостоятельными отчетами, которые могут быть неправильно истолкованы и приводить к уменьшению физической активности или не учитывать признаки заболевания.

#### *Интенсивность и объем физической активности*

Объем физической активности или аэробной физической тренировки средней интенсивности, который в состоянии обеспечить снижение общей и сердечно-сосудистую смертности, находится на уровне от 2,5 до 5 часов в неделю [306–308, 311, 312]. Дальнейшее увеличение продолжительности физической активности или аэробной физической тренировки, выполненной за неделю, больше наблюдаемой пользы. Отмечено, что подобных результатов можно достичь, путем интенсивной физической активности/аэробной физической тренировки, выполняемой 1–1,5 часа в неделю, или посредством эквивалентной комбинации умеренной и интенсивной физической активности/аэробной физической тренировки. Согласно, имеющимся данным, общий еженедельный объем физической активности/аэробной физической тренировки может быть достигнут суммированием многократных ежедневных занятий продолжительностью  $\geq 10$  минут, при этом физическая активность/аэробная физическая тренировка должны распределяться в течение большей части дней в неделю.

Примерами физической активности/аэробной физической тренировки могут быть не только спортивные занятия, такие как пеший туризм, бег или бег трусцой, катание на коньках, езда на велосипеде, гребля, плавание, лыжный спорт и аэробика, но и повседневная активность, а именно, быстрая прогулка, подъем по лестнице, выполнение домашней работы и работы в саду, активные развлекательные занятия. Физическая активность умеренной интенсив-

ности в количестве выражении определяется как 40–59%  $\text{VO}_2$  или от максимальной частоты сердечных сокращений, или при уровне напряжения 5–6 по CR10 шкалы Борга, что соответствует абсолютным энергетическим затратам ~4,8–7,1 метаболических эквивалентов (METs) у молодых, 4,0–5,9 METs в среднем возрасте, 3,2–4,7 METs в пожилом возрасте, и 2,0–2,9 METs в старческом возрасте [140]. Аналогично, интенсивной физической активностью считается 60–85%  $\text{VO}_2$  или от максимальной частоты сердечных сокращений, или уровень напряжения 7–8 по CR10 шкалы Борга, соответствующий абсолютным энергетическим затратам ~7,2–10,1 METs у молодых, 6,0–8,4 METs в среднем возрасте, 4,8–6,7 METs в пожилом возрасте, 3,0–4,2 METs в старческом [140].

#### Оценка риска

Методологический подход, согласно которому здоровые лица до начала регулярной физической активности/аэробной физической тренировки должны обследоваться, является дискуссионным. Вообще говоря, риск значимых сердечно-сосудистых событий, связанный с физическими нагрузками, у здоровых людей крайне низок, в пределах от 1 на 500 000 до 1 на 2 600 000 пациентов-лет нагрузок [330, 331]. Предложенная недавно организация спортивного досуга у лиц среднего возраста и старше, включает обязательную оценку индивидуального сердечно-сосудистого риска, определение повседневного уровня физической активности и определение уровня физической активности и переносимости аэробной физической нагрузки посредством более активного скрининга (например, нагрузочного теста); вероятно, необходимо разделять лиц, ведущих сидячий образ жизни и/или имеющих сердечно-сосудистые факторы риска, от лиц, готовых к интенсивным физическим нагрузкам [332]. Лица, изредка тренирующиеся, имеют более высокий риск коронарных событий и внезапной сердечной смерти во время или после физической нагрузки [330, 331]. Итак, у лиц, ведущих сидячий образ жизни и имеющих сердечно-сосудистые факторы риска, рекомендуется начинать с нагрузок низкой интенсивности.

#### 4.4.4. Пациенты с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями

Аэробная физическая активность у пациентов с ССЗ обычно рассматривается как аэробная физическая тренировка, включенная в программы кардиологической реабилитации. Поэтому у пациентов с ССЗ исключительно ориентируются на показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а не на оценку обычного уровня физической активности. Это происходит из-за потребности в формальной оценке у пациентов с установленными ССЗ как физической работоспособности, так и риска, связанного с физическими нагрузками. В этом контексте, воздействие физической активности на сердечно-сосудистый риск может быть незаметным. Однако, мета-анализ, включавший в основном мужчин средних лет, большинство из которых имели в анамнезе инфаркт миокарда, перенесли АКШ или ЧКВ или страдали стабильной стенокардией, показал ~30% снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне 3-месячной программы аэробных физических тренировок; этот показатель возрастал до 35% при учете смертности только от ИБС [333]. Пока недостаточно данных относительно вли-

яния аэробных физических тренировок на количество реваскуляризации; более того, не показано влияние аэробной физической тренировки на развитие несмертельного инфаркта миокарда. Более широкое применение реваскуляризации и медикаментозного лечения в течение последних лет постепенно привело к относительно низкому риску в общей популяции кардиологических больных, у которых добавление какого-либо вмешательства маловероятно приведет к существенному улучшению выживаемости. В любом случае, последние данные подтверждают существование обратной дозозависимой связи между функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы (оцененной с помощью тредмил теста и выраженного METs) и общей смертности в широкой популяции как мужчин, так и женщин с ССЗ [документированная ангиографически ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, АКШ, ЧКВ, хроническая сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов или признаков или симптомов, подтверждающих наличие ИБС при тесте с физической нагрузкой]. Полученные результаты не зависели от использования  $\beta$ -блокаторов [334, 335]. В завершение, аэробные физические тренировки у пациентов с низким риском показали эффективность в улучшении клинического состояния и миокардиальной перфузии, и были связаны с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий, при сравнении неинвазивной стратегии, по крайней мере, с ЧКВ [336].

Влияние аэробной физической тренировки на сердечную смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью изучалось в мета-анализе [310]. В целом, аэробные физические тренировки умеренной и высокой интенсивности, улучшали выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью вследствие систолической дисфункции левого желудочка, и достоверно увеличивали период до повторной госпитализации в больницу. Улучшение прогноза было более существенным у пациентов с ишемической этиологией, более низкой фракцией выброса левого желудочка и пиковым  $\text{VO}_2$ , а также имеющих более высокий функциональный класс по шкале Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (New York Heart Association). Приверженность программе аэробных физических тренировок является решающей в определении прогностической пользы, что и было продемонстрировано в недавнем исследовании HF-ACTION (Heart Failure A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) [337].

#### Интенсивность и объем физической активности

С учетом имеющихся данных для пациентов с ССЗ невозможно точно определить еженедельный объем аэробных физических занятий, как это сделано у здоровых лиц [309, 310]. У пациентов с ССЗ программа физических тренировок должна определяться индивидуально на основе их клинического состояния. Пациенты с низким клиническим риском, перенесшие инфаркт миокарда, АКШ, ЧКВ, имеющие стабильную стенокардию или хроническую сердечную недостаточность, могут выполнять аэробные физические тренировки от умеренной до высокой интенсивности 3–5 раз в неделю с продолжительностью занятия 30 минут и обязательным наблюдением за тренировкой, которая должны быть адаптированы к клиническому состоянию пациента. Пациенты умеренного и высокого клинического риска должны еще более строго следовать индивидуализированной

программе физических нагрузок, в зависимости от их переносимости, не вызывающей неприятные признаки и симптомы. Однако, даже у наиболее тяжелых пациентов, минимальная контролируемая физическая активность может быть полезной в поддержании возможности самообслуживания и снижения депрессии, связанной с заболеванием. Данная информация основана на доказательствах программ физических тренировок, предназначенных для специфических классов кардиологических больных [205].

*Клиническая оценка степени риска*

У пациентов с ССЗ назначение физических нагрузок строго определяется относительным риском, связанным с нагрузкой. Доступный алгоритм стратификации риска помогает выделить пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и тех, которые требуют более тщательного кардиологического мониторинга [338, 339]. Безопасность программ физических тренировок, учитывающих такую стратификацию риска, хорошо известна. Вероятность возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий во время аэробной физической тренировки в программе кардиологической реабилитации крайне мала: от 1 на 50 000 до 1 на 120 000 пациенто-лет нагрузки, со смертельным исходом от 1 на 340 000 до 1 на 750 000 пациенто-лет нагрузки [340, 341]. Это показано и для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка, соответствующих II–IV классу Нью-Йоркской Ассоциации Сердца и получающих адекватное лечение в соответствии с рекомендациями [342].

*Наиболее важная новая информация*

- Никакая новая информация не появилась в этой области за последние годы.

*Невыясненные моменты в доказательствах*

- Прогностическое значение может быть достигнуто меньшей по продолжительности/интенсивности физической активностью, в группах которые не в состоянии выполнить рекомендации (пожилые, инвалиды, пациенты с выраженной сердечной недостаточностью).
- Дозозависимая связь аэробных физических тренировок со снижением сердечно-сосудистого риска в первичной профилактики также может быть использована для вторичной профилактики.
- Регулярная физическая активность приводит к улучшению исходов в отдаленный период у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.
- Прерывистые (интервальные) физические тренировки высокой интенсивности превосходят продолжительные нагрузки умеренной интенсивности в улучшении функциональных возможностей и благоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**4.5. Коррекция психосоциальных факторов**

*Ключевое положение*

- Психологические вмешательства позволяют справиться с явлениями стресса и способствуют формированию здорового образа жизни.

**Рекомендации по коррекции психосоциальных факторов**

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Степень	Ссылки
Должны быть рекомендованы мультимодальные поведенческие вмешательства, включающие обучение основам здорового образа жизни, физические тренировки и психологическое воздействие для коррекции психосоциальных факторов риска и преодоления болезни.	I	A	Сильная	195, 197–200
При наличии клинически значимых симптомов депрессии, тревоги и враждебности, следует рассмотреть вопрос о проведении психотерапии, назначении медикаментов или их комбинации. Подобный подход может способствовать коррекции аффективных симптомов и улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, однако доказательств четкого положительного воздействия на кардиальные конечные точки в настоящее время недостаточно	Ia	A	Сильная	85, 86, 199, 200, 343–347

**Примечание:** <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

**Сокращения:** АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

**4.5.1. Введение**

Психологические вмешательства направлены на уменьшение уровня психосоциального стресса и способствуют формированию здорового образа жизни. Вмешательства включают индивидуальное и групповое психологическое консультирование в отношении психосоциальных факторов риска и способов преодоления болезни, когнитивно-поведенческую терапию, программы по снижению уровня стресса, медитацию, ауто-тренинг, биологически обратную связь, дыхательные упражнения, йогу и/или методики мышечной релаксации [199, 200]. Психологические вмешательства предположительно оказывают дополнительное положительное действие на имеющиеся психосоциальные факторы риска и проявления дистресса даже при добавлении к стандартной реабилитации [199]. В двух недавних мета-анализах и двух недавно завершившихся рандомизированных клинических исследованиях [86, 199, 343, 348] также было показано их дополнительное положительное воздействие на профилактику клинически выраженной ИБС, особенно у пациентов, достигших целевых поведенческих сдвигов [349]. Имеются доказательства того, что программы вмешательств должны разрабатываться индивидуально на основании совокупности имеющихся факторов риска и должны учитывать гендерные аспекты [199, 350].

#### 4.5.2. Специфические вмешательства по коррекции депрессии, тревоги и стресса

Коррекции депрессии у пациентов с ССЗ посвящено несколько рандомизированных клинических исследований и один мета-анализ. У коронарных больных с клинически значимой депрессией безопасно и эффективно использование психотерапии [84, 85, 351–353] или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [354–356], хотя доказательств положительного влияния на кардиальные конечные точки недостаточно. В то время как большинство исследований не выявили значимого положительного эффекта [84, 351–356], в недавнем РКИ, наряду с уменьшением симптомов депрессии, было показано снижение частоты больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [85]. При вторичном анализе другого РКИ положительное кардиоваскулярное воздействие выявлено только у белых мужчин [344], а также тех, кто ответил на терапию антидепрессантами [346]. Результаты нерандомизированных исследований указывают на то, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина может также способствовать улучшению кардиоваскулярного прогноза у депрессивных пациентов с ранее документированными ССЗ [345] и не имеющих ССЗ [347].

В отличие от депрессии, в настоящее время опубликовано очень мало исследований, посвященных коррекции тревоги у пациентов с ССЗ. В одном РКИ, где проанализированы результаты вмешательства, проводимого на дому медичинской сестрой у пациентов, перенесших операцию АКШ, установлено значительное уменьшение тревоги, однако выборка была слишком маленькой и период наблюдения был слишком коротким для оценки влияния на кардиальные события [357].

До получения убедительных доказательств того, что лечение депрессии или тревоги влияет на прогноз ССЗ, разумный подход в настоящее время заключается в том, чтобы предложить пациентам с клинически значимой депрессией или тревогой лечение в виде психотерапии и антидепрессантов/анксиолитиков. Пациенты, не получающие лечение, должны находиться под пристальным наблюдением, и при сохранении симптомов > 4–6 недель им следует повторно предложить лечение.

В дополнение к лечению аффективных симптомов, существуют несколько других подходов к психосоциальным вмешательствам, доказавших свою эффективность. Так, неоднократно было показано, что программы управления стрессом не только улучшают субъективное благополучие пациентов, но также снижают уровень факторов риска и улучшают исход ССЗ [199, 200, 358]. У пациентов с ИБС, имеющих проявления враждебности, эффективны групповые вмешательства, которые позволяют не только снизить уровень враждебности, оцениваемый поведенчески, но и снизить уровень депрессии, ЧСС в покое, кардиоваскулярную реактивность на психоэмоциональный стресс, а также повысить социальную поддержку и удовлетворенность жизнью [359, 360]. Для женщин могут быть полезны специальные методики групповой поведенческой терапии, направленные на уменьшение проявлений дистресса [348, 350, 361]. Недавно завершившееся исследование показало, что групповая программа по управлению стрессом, проводившаяся у женщин, способствовала увеличению продолжительности жизни независимо от других прогностических факторов [348, 358].

Изменение условий труда, направленных на увеличение независимости и повышение контроля за рабочим процессом могут способствовать увеличению социальной поддержки и уменьшению выраженности реакции на физиологический стресс. Следовательно, снижение стресса на работе у менеджеров и руководителей может оказывать положительное воздействие на их здоровье, а также повысить социальную поддержку у их подчиненных [362].

#### Наиболее важная новая информация

- Накапливаются доказательства того, что психологические вмешательства снижают уровень психосоциального стресса, способствуют формированию здорового образа жизни и вносят вклад в профилактику ССЗ.

#### Невыясненные моменты в доказательствах

- Недостаточно убедительных доказательств того, что лечение клинически выраженной депрессии и тревоги оказывает положительное влияние на кардиальные конечные точки.

## 4.6. Масса тела

#### Ключевые положения

- Избыточная масса тела и ожирение увеличивают риск смерти при наличии ССЗ [363–365].
- Имеется положительная линейная корреляционная зависимость между ИМТ и уровнем смерти от всех причин [363].
- Наиболее низкий уровень смерти от всех причин при ИМТ в пределах 20–25 кг/м<sup>2</sup> [363–365].

Считается, что дальнейшее снижение веса не способствует уменьшению риска развития ССЗ [366–369].

#### Рекомендации относительно массы тела

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Степень	Ссылки
Снижение веса рекомендовано у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, так как это связано с благоприятным влиянием на уровень АД и дислипидемию, которое приводит к снижению риска развития ССЗ	I	A	Сильная	363–365

Примечание: <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

Сокращение: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

#### 4.6.1. Введение

Во многих странах уменьшение распространенности основных факторов риска, таких как высокие уровни ХС и АД и, в последнее время, курения, содействовало снижению сердечно-сосудистой смертности. Исключение составляют избыточная масса тела и сахарный диабет, которые имеют тенденцию к увеличению распространенности, тогда как распространенность других факторов риска уменьшается. Ожирение приобретает характер мировой эпидемии, как у взрослых, так и у детей [370]. Ситуация изменилась до такой степени, что в США при сохраняющихся темпах роста распространенности ожирения



с 2005 по 2020 гг произойдет нивелирование положительного эффекта, полученного при отказе от курения [371]. Недавно завершившиеся в Европе исследования, включавшее около 360 000 участников из 9 европейских стран, продемонстрировало связь общего и абдоминального ожирения с повышенным риском смерти [372].

#### 4.6.2. Масса тела и риск

В настоящее время известно, что один из компонентов абдоминального жира, висцеральная жировая ткань, представляет собой метаболически активный эндокринный орган, способный продуцировать и выделять в кровоток значительное количество разнообразных пептидов и непептидных компонентов, играющих роль в сердечно-сосудистом гомеостазе [373]. Этот процесс влияет на сердечно-сосудистые факторы риска и в целом на риск, а механический эффект избыточной массы тела связан с воздействием на некардиальные причины заболеваемости и смертности. Основные аспекты влияния избыточной массы тела на состояние здоровья суммированы в таблице 10. Интересно, что результаты многофакторного анализа взаимосвязи уровней липидов плазмы крови с риском, а также массы тела с риском оказались различными. Так, увеличение уровня общего ХС и снижение концентрации ХС-ЛПВП независимо связано с увеличением риска ССЗ при нормализации других основных факторов риска, в то время как взаимосвязь массы тела с риска нивелируется в отсутствие других факторов. Данный факт не следует интерпретировать как доказательство того, что масса тела не оказывает никакого влияния. Напротив, она может иметь решающее значение, так как проявляет свой эффект, усиливая отрицательное влияние других факторов риска.

#### 4.6.3. Какой индекс ожирения является лучшим предиктором сердечно-сосудистого риска?

ИМТ [вес (кг)/рост (м)<sup>2</sup>] широко используется для разграничения массы тела на категории. У взрослых избыточная масса тела соответствует значению ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение диагностируется при ИМТ  $\geq$  30 кг/м<sup>2</sup>. Увеличение ИМТ сильно связано с риском ССЗ. Тем не менее, предполагается, что региональное распределение жировой ткани имеет большее значение в определении сердечно-сосудистого риска, чем общая масса тела. Это повысило интерес к антропометрической оценке риска и более тщательному разделению между жировой тканью и безжировой составляющей массы тела (табл. 11). Наибольшее количество данных имеется для ИМТ, соотношения окружности талии к окружности бедер, а также для простого измерения окружности талии. Оптимальный уровень для измерения окружности талии есть середины расстояния между нижним краем ребер и передней верхней подвздошной остью, в положении стоя. В Европе наиболее широко распространены пороговые значения, рекомендованные ВОЗ [374], в зависимости от которых выделяют два уровня вмешательства:

- первый уровень действия – окружность талии  $\geq$  94 см у мужчин и  $\geq$  80 см у женщин являются порогом, после которого не следует набирать вес.
- второй уровень действия – окружность талии  $\geq$  102 см у мужчин и  $\geq$  88 см у женщин являются порогом, при котором рекомендовано снижать вес.

**Таблица 10. Потенциальные отрицательные кардиоваскулярные эффекты избыточной массы тела**

- Увеличение инсулинорезистентности (нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 тип)
- Увеличение АД
- Усиление системного воспаления и развитие протромботического состояния
- Альбуминурия
- Дислипидемия (повышение уровня общего холестерина, холестерин-ЛПНП, не-ЛПВП холестерин, триглицеридов, аполипопротеина В, ЛПОНП, и снижение холестерин-ЛПВП, аполипопротеина А1)
- Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нарушения (дисфункция эндотелия, сердечная недостаточность, ИБС, фибрилляция предсердий, инсульт, нарушение геометрии левого желудочка, систолическая и диастолическая дисфункция, симпатикотония)

**Сокращения:** ЛПВП - липопротеиды высокой плотности; ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности.

Эти пороговые значения определены для представительной европеоидной расы и совершенно очевидно, что для различных этнических групп необходимо разрабатывать свои пределы антропометрических измерений.

В ряде проспективных исследований у женщин, но не у мужчин, показана более выраженная корреляционная связь показателем абдоминального ожирения с риском ССЗ, чем ИМТ с риском ССЗ [375, 376]. Однако, эти исследования в большинстве случаев были малочисленными. Крупное исследование «случай-контроль» показало, что у мужчин и женщин с развитием инфаркта миокарда в большей степени связана величина соотношения окружности талии к окружности бедер, чем ИМТ [377].

Возможно, что увеличение окружности талии более тесно, чем ИМТ, сопряжено с развитием сахарного диабета у женщин, чем у мужчин. Недавний мета-анализ 32 исследований продемонстрировал отсутствие различий во взаимосвязи ИМТ, окружности талии и величины соотношения окружности талии к окружности бедер с частотой развития диабета [378] без существенных гендерных отличий. Однако, авторы смогли только изучить гетерогенность половых различий при малом количестве исследований в каждой из групп. Последние данные исследования Prospective Studies Collaboration [363], включавшего >900 000 участников, свидетельствуют о наличии положительной линейной корреляционной связи между ИМТ в пределах 22,5–25,0 и уровнем смерти от всех причин.

По результатам мета-анализа 19 проспективных исследований (1,46 млн белых мужчин) [364] наименьший уровень смерти от всех причин наблюдался при ИМТ в пределах 20,0–24,9 кг/м<sup>2</sup>. В азиатской популяции (1,1 млн включенных в исследование в составе 19 когорт) [365] самый низкий уровень смертности был при ИМТ от 22,6 до 27,5 кг/м<sup>2</sup>. Риск в равной степени возрастал при уменьшении или увеличении ИМТ по отношению к указанным выше пределам с формированием U-образной зависимости. Данные предыдущих европейских исследований показали те же оптимальные границы значений массы тела, ассоциирующиеся в одинаковой степени со снижением риска смерти, что говорит об отсутствии необходимости использования различных предельных значений ИМТ

**Таблица 11. Методы измерения общего и абдоминального ожирения**

Измерение общего ожирения
Индекс массы тела
Измерение абдоминального ожирения
Окружность живота
Соотношение объем живота/объем бедер
Соотношение объем живота/масса тела
Прямое измерение массы жировой ткани
Биоэлектрический импедансный анализ
Толщина кожной складки
Измерение общего и абдоминального ожирения
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
Ультразвуковое исследование
Компьютерная томография
Магнитно-резонансное исследование

для определения избыточной массы тела и ожирения в зависимости от расы и этнической принадлежности [363].

В многоцентровом когортном исследовании EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) ИМТ, окружность талии и величина соотношения окружности талии к окружности бедер являлись независимыми предикторами смерти от всех причин. Таким образом, авторы рекомендуют оценивать указанные параметры дополнительно к ИМТ для стратификации риска смерти, однако, непосредственного сравнения выраженности корреляции между различными методами не проводилось [372]. Эти данные согласуются с результатами исследования the British Women's Heart and Health Study, the Caerphilly Prospective Study, the Boyd Orr Study, и the Maidstone–Dewsbury Study, полученными на 4 когортах взрослых людей [379]. Полученные сведения объясняют более сильную связь центрального ожирения с уровнем общей смертности по механизму обратной причинно-следственной связи, которая относится больше к ИМТ (в связи с общей атрофией мышц и уменьшением жировой ткани), чем к ожирению [380].

Учитывая более низкую точность и надежность измерения показателей окружности талии и бедер [381–383], не представляется возможным рассматривать эти параметры в качестве альтернативы ИМТ в повседневной клинической практике. Также примечательно, что ИМТ не являлся строгим предиктором какого-либо исхода по сравнению с другими параметрами, тогда как центральное ожирение имело более выраженную связь с общей смертностью и риском развития сахарного диабета 2 типа. Остается нерешенным вопрос, вносит ли оценка регионального ожирения дополнительный вклад в увеличение прогностической значимости ИМТ при выявлении лиц с повышенным риском развития ССЗ. С другой стороны, более точное измерение объема жировой ткани, включая биоэлектрический импедансный анализ или определение толщины кожной складки, может быть проблематичным в повседневной клинической практике в связи с трудностью получения аккуратных и надежных результатов [383–386]. Предложено несколько методик для оценки анатомического распределения жировой ткани, включая компьютерную томографию, УЗИ (особенно на эпикардальном уровне), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию и магнитно-резонансное исследова-

ние. Все описанные методики могут быть использованы для мониторинга изменений объема интра-абдоминального жира. Однако, эти методики являются дорогими и длительными по времени, и их, главным образом, следует применять в исследованиях для специалистов, чем для ежедневного способа оценки риска в реальной практике.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что определение окружности талии или прямое измерение объема жировой должно заменить ИМТ в повседневной клинической практике.

#### 4.6.4. Парадокс ожирения при доказанной коронарной болезни сердца

В то время, как на популяционном уровне наличие ожирения сопряжено с повышением риска ССЗ и смертности, для пациентов с подтвержденной коронарной болезнью сердца имеются противоречивые сведения. Систематические обзоры, включающие пациентов с коронарной болезнью сердца или подвергнутых ЧКВ, свидетельствуют о наличии «парадокса ожирения» и доказывают, что у них ожирение оказывает протективное действие и способствует улучшению прогноза [366–369].

#### 4.6.5. Лечение

Хотя основными направлениями лечения ожирения являются диета, физические упражнения и изменение образа жизни (табл. 12), этого часто недостаточно для достижения долгосрочных результатов. Для пациентов с ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> в сочетании с высоким риском коморбидных состояний методом выбора должно быть назначение медикаментозной терапии с орлистатом [388]) и/или применение бариатрической хирургии [389]. Предварительно у этих пациентов следует использовать традиционные способы лечения, включая диету и физические нагрузки, причем пациенты не должны страдать психическими заболеваниями и быть достаточно здоровыми, для того чтобы польза выполняемого хирургического вмешательства превышала риск. Основными проблемами в области бариатрической хирургии по-прежнему остаются отсутствие единого мнения в отношении выбора процедуры из большого количества доступных методов и оптимизации техники ее выполнения с целью снижения риска.

##### *Наиболее важная новая информация*

- Не исключено, что недостаток массы тела связан с увеличением ССЗ и смертности.

##### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Не до конца ясно, вносит ли измерение регионального распределения жировой ткани дополнительный вклад к предсказательной способности ИМТ в оценке риска развития ССЗ.
- Предстоит определить значение диеты, физических упражнений и коррекции образа жизни в лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

## 4.7. Артериальное давление

##### *Ключевое положение*

- Повышенное АД – основной фактор риска для ИБС, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболе-

ваний, заболевания периферических артерий (ЗПА), почечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

#### 4.7.1. Введение

В ряде эпидемиологических исследований установлено, что повышенное АД – фактор риска ИБС, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний, ЗПА, почечной недостаточности и, как показано в последнее время, фибрилляции предсердий (ФП). [409, 410]. Также проведены наблюдательные исследования, в которых доказано, что уровень АД отрицательно коррелирует с когнитивной функцией и что гипертензия ассоциируется с повышенной частотой деменции [411]. Согласно данным наблюдения за более чем 1 млн людей, количество смертей от ИБС и инсульта неуклонно линейно повышается от уровня систолического АД 115 мм рт.ст. и диастолического АД 75 мм рт.ст. [412]

Увеличение пульсового давления (САД минус диастолическое АД (ДАД)), по данным некоторых исходов, было лучшим предиктором нежелательных сердечно-сосудистых событий, чем САД или ДАД отдельно [413], и маркером для выявления пациентов с систолической гипертензией,

у которых риск особенно высок [414]. Тем не менее, в крупнейшем мета-анализе наблюдательных данных 61 исследования (70% из которых были проведены в Европе) [412] пульсовое давление было более слабым предиктором, чем САД, и ДАД. Однако в этом мета-анализе подтверждается увеличивающийся вклад пульсового давления после 55 лет.

Люди с повышенным АД обычно имеют другие факторы риска ССЗ (диабет, резистентность к инсулину, дислипидемия) и поражение (повреждение) органов-мишеней. Поскольку факторы риска могут взаимодействовать, общий риск у пациентов с гипертензией может быть повышен при том, что АД повышено незначительно или умеренно.

#### 4.7.2. Определение и классификация артериальной гипертензии

Определение и классификация артериальной гипертензии представлены в таблице 13.

Изолированную систолическую гипертензию делят на степени (1, 2 и 3), согласно значениям САД в указанных границах при условии, что ДАД <90 мм рт.ст. Степени 1, 2 и 3 соответствуют мягкой, умеренной и тяжелой гипертензии. В настоящее время этих терминов избегают, чтобы не путать с классификацией общего сердечно-сосудистого риска.

### Рекомендации по коррекции артериального давления

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
Изменение образа жизни, например, контроль веса, повышение физической активности, умеренное употребление алкоголя, ограничение количества натрия и повышение потребления фруктов, овощей и молочных продуктов пониженной жирности всем пациентам с гипертензией и людям с высоким нормальным АД	I	B	Сильная	274, 285, 390–393
Все основные классы антигипертензивных препаратов (т.е. диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина и бета-блокаторы) значимо не различаются по эффективности снижения АД и, таким образом, должны быть рекомендованы для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии	I	A	Сильная	394
Бета-блокаторы и тиазидные диуретики не рекомендованы пациентам с гипертензией с множественными метаболическими факторами риска, поскольку повышают риск возникновения диабета	III	A	Сильная	395,396
При диабете рекомендованы ингибиторы АПФ или блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов	I	A	Сильная	397–399
Стратификация риска при помощи шкалы SCORE рекомендуется как минимальное требование для каждого пациента с гипертензией	I	B	Сильная	45, 400
Тем не менее, поскольку доказано, что субклиническое повреждение органов служит предиктором сердечно-сосудистой смерти независимо от SCORE, следует проводить поиск субклинического поражения органов, особенно при низком или умеренном риске (SCORE 1–4%)	IIa	B	Слабая	45, 400
При гипертензии третьей степени, а также при гипертензии первой или второй степени при высоком или очень высоком общем сердечно-сосудистом риске рекомендуются незамедлительно начинать медикаментозное лечение	I	C	Сильная	401
При гипертензии первой или второй степени и при умеренном общем сердечно-сосудистом риске начало лечения может быть отложено на несколько недель; при гипертензии первой степени без других факторов риска – на несколько месяцев, пытаться изменить образ жизни	IIb	C	Слабая	401
САД должно быть снижено до <140 мм рт.ст. (диастолическое АД <140 мм рт.ст.) у всех пациентов с гипертензией	IIa	A	Сильная	402–404
У всех пациентов с гипертензией и установленным сердечно-сосудистым заболеванием, или диабетом типа 2, или с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти ≥5% (на основании шкалы SCORE) следует рассмотреть возможность терапии статинами	IIa	B	Сильная	405
Антитромбоцитарная терапия, особенно аспирин в низких дозах, рекомендуется для пациентов с гипертензией и сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе	I	A	Сильная	398
Следует рассмотреть возможность антикоагулянтной терапии у больных гипертензией без сердечно-сосудистых событий в анамнезе, но со сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском	IIb	A	Слабая	406–408

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

**Сокращения:** иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, САД – систолическое артериальное давление.

**Таблица 12. Классификация массы тела в зависимости от значения ИМТ у взрослых [387]**

Взрослые (старше 18 лет)	Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )
Дефицит массы тела	< 18,5
Норма	18,5 – 24,9
Избыток массы тела	25 – 29,9
Ожирение	≥ 30
1 степень	30 – 34,9
2 степень	35 – 39,9
3 степень	≥ 40
4 степень	≥ 50
5 степень	≥ 60

**Примечание:** Классификация Национального Института Здоровья и ВОЗ не включает 4 и 5 степени ожирения.

#### 4.7.3. Диагностическая оценка

В современных руководствах Европейского общества гипертензии и ЕОК [401], указано, что при гипертензии всем больным следует проводить следующие исследования: глюкоза плазмы натощак и анализы сыворотки на общий холестерин, холестерин ЛПНП и ЛПВП, триглицериды натощак, калий, мочевиная кислота, креатинин, рассчитанный клиренс креатинина (по формуле Кокрофта-Голта) или оцененная СКФ (оСКФ; по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)). Использование уравнения СКД-EPI точнее, чем уравнение исследования MDRD в целом и среди большинства подгрупп, особенно при оСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Также обязательным является определение уровня гемоглобина и гематокрита, анализ мочи (экспресс-тест на микроальбуминурию и осадок, при положительном экспресс-тесте количественное измерение протеинурии) и ЭКГ; тогда как эхокардиография, УЗИ сонных артерий, лодыжечно-плечевой индекс, исследование глазного дна и измерение скорости пульсовой волны указаны как рекомендованные тесты. При уровне глюкозы в плазме натощак < 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) 5,7–6,7% (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)) рекомендуется глюкозотолерантный тест (см. Раздел 4.8). Среди рекомендованных тестов также указаны измерение артериального давления в домашних условиях или 24-часовое амбулаторное мониторирование АД.

#### 4.7.4. Измерение артериального давления

У каждого пациента артериальное давление должно быть измерено несколько раз при отдельных посещениях. Если АД лишь незначительно повышено, повторные измерения должны быть проведены через несколько месяцев, чтобы получить достоверное представление об «обычном» АД и принять решение о начале медикаментозной терапии. Повторные измерения АД на нескольких визитах необходимы для выявления относительного большого числа пациентов, у которых после нескольких визитов не наблюдается повышения АД. Возможно, этим людям следует измерять АД чаще, чем в общей популяции, однако может не потребоваться медикаментозная терапия, поскольку сердечно-сосудистый риск может быть низким.

У пациентов после инфаркта миокарда, которые ранее получали антигипертензивное лечение, АД может оста-

**Таблица 13. Определение и классификация уровня 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 степени	140 - 159	и/или	90 – 99
Гипертензия 2 степени	160 – 179	и/или	100 – 109
Гипертензия 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия	≥ 140	и	< 90

**Примечание:** <sup>a</sup> – уровень АД до начала лечения

**Сокращение:** АД – артериальное давление

ваться значительно ниже или даже возвращаться к нормальному уровню без лечения. В таких случаях следует чаще измерять АД, с целью незамедлительного возобновления терапии при возврате гипертензии.

#### 4.7.5. Измерение артериального давления в стационаре или амбулаторно

Поскольку в ряде стран Европы запрещено медицинское использование ртути, возрастает значение «нертутных» аппаратов для измерения АД. Эти устройства должны быть надлежащим образом тестированы и валидизированы по стандартным протоколам [415]. Не следует использовать аппараты, измеряющие АД на пальце или запястье, по причине возможных погрешностей. Аускультативный метод, выполняемый квалифицированным человеком, и ртутный сфигмоманометр остаются методом выбора для измерения АД в стационаре и амбулаторно.

#### 4.7.6. Суточное мониторирование и самоконтроль артериального давления в домашних условиях

Значение АД при суточном мониторировании (СМАД) и самоконтроле АД в домашних условиях (СКАД) тесно связаны с прогнозом [416]. Измерение может быть полезно не только у пациентов, не получающих лечение, но также у пациентов на фоне терапии для мониторинга эффектов лечения и повышения приверженности лекарственной терапии. Также они позволяют диагностировать такие клинические состояния, как гипертензию «белого халата», или изолированную клиническую гипертензию, которая характеризуется более высоким уровнем АД на приеме у врача, по сравнению с нормальным АД при суточном мониторировании или дома; и «маскированную» гипертензию, при которой АД, измеряемое на приеме у врача, нормальное и повышено вне осмотра [417]. Пороговые значения АД для определения гипертензии на основании СМАД и СКАД отличаются от показателей при измерении в стационаре или на амбулаторном приеме (табл. 14).

Диагностика гипертензии и оценка лечения до настоящего времени основана на измерениях АД на амбулаторном приеме или в стационаре.

#### 4.7.7. Стратификация риска при гипертензии

Наличие поражения периферических артерий часто можно предположить при уменьшении значения ЛПИ менее

0,9. Снижение ЛПИ свидетельствует о наличии выраженного атеросклероза в то время как измерение толщины ТКИМ способно диагностировать начальные изменения

Решение о начале фармакотерапии зависит не только от уровня АД, но также от общего сердечно-сосудистого риска, что требует подробного сбора анамнеза, осмотра и лабораторного обследования, чтобы определить:

- наличие клинически установленного сердечно-сосудистого или почечного заболеваний;
- наличие субклинического ССЗ;
- другие сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска.

**Таблица 14. Граничные значения для определения гипертензии при различных вариантах измерения артериального давления**

	Систолическое АД (мм рт.ст.)	Диастолическое АД (мм рт.ст.)
В ЛПУ	140	90
СМАД	125-130	80
Днём	130-135	85
Ночью	120	70
СКАД	130-135	85

**Сокращения:** АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое АД; САД – систолическое АД

**Таблица 15. Факторы, влияющие на прогноз при гипертензии**

Факторы риска	Повреждение органа-мишени	Сахарный диабет	Установленное ССЗ или заболевание почек
САД и ДАД	ГЛЖ <sup>а</sup> на электрокардиограмме (индекс Соколова-Лайона >38 мм или Корнеловское произведение >2440 мм/мс) или ИММЛЖ Novacode >130 г/м <sup>2</sup> (муж) и >115 г/м <sup>2</sup> (жен).	Глюкоза в плазме натощак ≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл) или глюкоза в плазме после нагрузки >11,0 ммоль/л (198 мг/дл).	Сердечно-сосудистое заболевание: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака.
Пульсовое давление (у пожилых)	ГЛЖ при эхокардиографии [ИМЛЖ ≥125 г/м <sup>2</sup> (муж) и ≥110 г/м <sup>2</sup> (жен)]		Заболевание сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность.
Возраст (муж >55 лет, жен >65 лет)	Утолщение стенки сонной артерии (ТИМ >0,9 мм) или бляшки		Заболевание почек: диабетическая нефропатия, нарушение функции почек [сывороточный креатинин >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл (муж), >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) (жен)], протеинурия (>300 мг/сутки).
Курение	Скорость пульсовой волны между сонной и бедренной артерией >12 м/с		ЗПА
Дислипидемия: ОХ >5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или холестерин ЛПНП >3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или холестерин ЛПВП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) (муж), <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) (жен) или ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл)	ЛПИ <0,9		Выраженная ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отёк зрительного нерва.
Глюкоза в плазме натощак 5,5-6,9 (100-125 мг/дл)	Небольшое повышение уровня креатинина в плазме: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) (муж), 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) (жен)		
Нарушения при глюкозотолерантном тесте	Низкая рСКФ <sup>б</sup> (<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) или клиренс креатинина <sup>в</sup> (<60 мл/мин)		
Ожирение: окружность талии >102 см (муж), >88 см (жен)	Микроальбуминурия 30-300 мг/сутки или отношение альбумин/креатинин ≥22 мг/г (≥2,5 мг/ммоль) (муж), ≥31 мг/г (≥3,5 мг/ммоль) (жен)		
Семейный анамнез преждевременных ССЗ: в возрасте <55 лет (муж), <65 лет (жен).			

**Примечания:** <sup>а</sup> - риск максимален при концентрической ГЛЖ; повышенном ИММЛЖ с отношением толщины стенки сосуда/радиуса ≥0,42; <sup>б</sup> - формула исследования (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)); <sup>в</sup> - формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault).

**Сокращения:** ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ДАД – диастолическое АД, СКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации; Ж- женский пол, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТИМ – комплекс интима-медиа, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; М - мужской пол, СПВ – скорость пульсовой волны, САД – систолическое АД, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды.

Установленное сердечно-сосудистое или почечное заболевание (табл. 15) значительно повышает риск последующих сердечно-сосудистых событий независимо от уровня АД. Это характерно также для связи гипертензии и других сердечно-сосудистых факторов риска, особенно сахарного диабета.

Сопутствующие факторы риска (курение, повышенный уровень холестерина в плазме, сахарный диабет, семейный анамнез преждевременных ССЗ) также вносят значительный вклад в риск, связанный с незначительным повышением АД [45]. Стратификация риска при помощи шкалы SCORE является минимальным требованием для каждого пациента с гипертензией.

Учитывая важность поражения органов-мишеней как промежуточной стадии в континууме сосудистых заболеваний и как определяющего фактора общего сердечно-сосудистого риска, следует тщательно обследовать пациента на предмет признаков поражения органов.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) на электрокардиограмме, определенная по индексу Соколова-Лайона, Корнельскому произведению или недавно разработанному показателю Novacode [418], – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий. ЭКГ при ГЛЖ может использоваться как инструмент для подтверждения регрессии ГЛЖ, возможно, связанной со снижением впервые выявленной ФП [419]. Недавнее проспективное исследование было посвящено вольтажу зубца R в отведении aVL как прогностическому признаку при гипертензии без ГЛЖ на ЭКГ.

Эхокардиография более чувствительна, чем электрокардиография, для диагностики ГЛЖ и для предсказания сердечно-сосудистого риска, что может быть полезно для более точной стратификации общего риска и назначения терапии. Изменения миокарда, выявленные при эхокардиографии, позволяют точнее оценить количественно массу левого желудочка и геометрические характеристики ГЛЖ и обладают дополнительной предсказательной способностью [420].

Ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медия или наличия бляшек предсказывает как инсульт, так и инфаркт миокарда [421]. Ультразвуковое исследование только общих сонных артерий (где атеросклероз развивается нечасто) позволяет выявить только гипертрофию сосудов, тогда как для оценки атеросклероза необходимо также сканирование бифуркаций и/или внутренних сонных артерий, где бляшки появляются чаще. Эти изменения часто наблюдаются при нелеченной гипертензии без поражения органов-мишеней при рутинном осмотре; таким образом, часто УЗИ сонных артерий может выявить поражение сосудов и сделать стратификацию риска более точной.

Также можно предположить повреждение артерий при ЛПИ  $< 0,9$ . Низкий ЛПИ указывает на выраженный атеросклероз [422], тогда как измерение ТИМ сонных артерий позволяет выявить более ранние изменения [421].

Измерение скорости пульсовой волны между сонной и бедренной артериями позволяет всесторонне и неинвазивно оценить жёсткость артериальной стенки [423] и обладает независимой предсказательной ценностью для общей и сердечно-сосудистой заболеваемости, коронарных событий и инсульта у пациентов с неосложнённой

эссенциальной гипертензией, а также в общей популяции. Несмотря на то, что связь между жёсткостью аорты и событиями непрерывна, граница  $> 12$  м/с считается консервативным показателем значительных изменений функций аорты у пациентов среднего возраста с гипертензией.

Диагноз вызванной гипертензией повреждения почек основан на обнаружении сниженной функции почек и/или выявлении повышенной экскреции альбумина с мочой. Почечная недостаточность классифицируется по oCKF, вычисленной по MDRD, формуле Кокрофта-Голда или СКД-EPI. Три формулы позволяют выявить незначительно нарушенную функцию почек, особенно если значения сывороточного креатинина сохраняются в пределах нормы и при низком весе тела и/или пожилом возрасте.

У пациентов гипертензией и сопутствующим диабетом, и в его отсутствие, микроальбуминурия, даже ниже используемых в настоящее время пороговых значений, предсказывает сердечно-сосудистые события [424], и в некоторых исследованиях показана непрерывная связь между сердечно-сосудистой смертностью, а также смертностью от других причин и отношением белок/креатинин в моче  $\geq 3,9$  мг/г у мужчин и  $\geq 7,5$  мг/г у женщин. Микроальбуминурию можно измерить в разовой порции мочи (сбор суточной или ночной мочи не рекомендуется по причине погрешностей при сборе мочи) путём деления концентрации альбумина в моче на концентрацию креатинина в моче.

Таким образом, получены доказательства того, что субклиническое повреждение органов предсказывает сердечно-сосудистую смерть независимо от SCORE, и сочетание этих факторов может улучшить предсказание риска, особенно при умеренном или низком риске (SCORE 1–4%) [400].

#### 4.7.8. Кого лечить и когда начинать антигипертензивное лечение

Решение начать антигипертензивное лечение зависит от уровня АД (табл. 13) и общего сердечно-сосудистого риска (табл. 15). Все пациенты, у которых при повторных измерениях АД выявлена гипертензия 2 или 3 степени, являются кандидатами на лечение; в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях однозначно показано, что у пациентов с таким уровнем снижение АД уменьшает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность независимо от их уровня общего риска.

Следует признать, что доказательства пользы лечения пациентов с гипертензией 1 степени недостаточны, поскольку в предшествующих исследованиях, касающихся мягкой гипертензии участвовали в основном пациенты с высоким риском.

Сроки начала медикаментозной терапии зависят от уровня общего сердечно-сосудистого риска. Промедление с нормализацией АД при гипертензии с высоким риском связано с худшим исходом. Медикаментозная терапия должна быть начата немедленно при гипертензии 3 степени, а также при гипертензии 1 и 2 степени при высоком или очень высоком общем сердечно-сосудистом риске. У больных АГ 1 или 2 степени, имеющих средний уровень общего кардиоваскулярного риска, назначение медикаментозной терапии может быть отложено на несколько недель, в то время как при наличии АГ 1 степени без других сопутствующих факторов риска –

на несколько месяцев. Тем не менее, даже у этих пациентов, при недостаточном контроле после соответствующего периода немедикаментозного лечения, может быть добавлена лекарственная терапия.

В целом, наиболее целесообразным является раннее снижение АД до появления симптомов поражения органов-мишеней или их необратимых изменений. Это вызвано тем, что у пациентов с высоким риском даже интенсивная лекарственная терапия, будучи успешной, не может снизить общий сердечно-сосудистый риск ниже пороговых значений.

По данным проспективных исследований антигипертензивная лекарственная терапия у пациентов с диабетом при высоком нормальном АД в настоящее время считается недоказанной. У таких пациентов целесообразно начинать лечение при наличии сочетанного субклинического поражения органов-мишеней (особенно микроальбуминурии или протеинурии).

При нормальном высоком АД (САД 130–139 или ДАД 85–89 мм рт.ст.), не осложнённым диабетом или предшествующими сердечно-сосудистыми событиями, не получено иных доказательств пользы лечения, кроме более позднего (отложенного) возникновения гипертензии.

Изменение образа жизни и тщательный мониторинг АД следует рекомендовать для людей с высоким нормальным АД с низкими или умеренным дополнительным риском [401].

#### 4.7.9. Как лечить

##### 4.7.9.1. Образ жизни

Изменение только образа жизни может быть достаточным для пациентов с незначительно повышенным АД. Кроме того, изменение образа жизни следует всегда рекомендовать пациентам, получающим антигипертензивные препараты, поскольку это может снизить дозы лекарств, требуемых для нормализации АД.

Изменение образа жизни включает: снижение веса при избыточном весе; уменьшение потребления хлорида натрия менее 5 г/день, ограничение потребления алкоголя не более 20 г/день этанола для мужчин и не более 10 г/день этанола для женщин; регулярная физическая активность при малоподвижном образе жизни.

Поскольку снижение АД при повышении потребления калия было достоверно установлено при изучении DASH диеты (богатой фруктами, овощами и обезжиренными молочными продуктами со сниженным потреблением холестерина, а также жира в целом и насыщенных жиров), обычно следует рекомендовать пациентам с гипертензией есть больше фруктов и овощей (4–6 порций в день, т.е. 400 г) и снизить потребление насыщенных жиров и холестерина.

Курение табака оказывает особенно неблагоприятное действие на сердечно-сосудистый риск, поэтому следует приложить все усилия, чтобы помочь курящему пациенту с гипертензией отказаться от курения, в том числе при помощи никотин-заместительной терапии, бупропиона или варениклина. Поскольку быстрый прессорный эффект курения может повышать дневное АД [425], отказ от курения может снизить АД, по крайней мере у заядлых курильщиков. Поскольку длительная приверженность к изменению образа

жизни может быть слабой, необходимы повторные усилия под контролем АД.

##### 4.7.9.2. Антигипертензивные препараты

Во многих рандомизированных исследованиях, сравнивающих активную антигипертензивную терапию с плацебо, и различные режимы терапии с использованием различных препаратов, подтверждено, что: (1) основное преимущество антигипертензивного лечения состоит в снижении АД *per se* и в основном не зависит от класса применяемых препаратов и (2) тиазидные и тиазидо-подобные диуретики (хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов могут адекватно снижать АД и уменьшать риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Таким образом, все эти препараты рекомендованы для начальной и поддерживающей терапии гипертензии в качестве монотерапии или в сочетании.

Позиция бета-блокаторов как антигипертензивных препаратов выбора в последние десять лет являлась спорной. В новейшем мета-анализе 147 рандомизированных исследований [394] сообщается, что бета-блокаторы лишь незначительно уступают другим препаратам в профилактике инсульта (снижение на 17% по сравнению со снижением на 29% другими препаратами), но оказывают сравнимое влияние на частоту возникновения коронарных событий и сердечной недостаточности, а также являются наиболее эффективными у пациентов с перенесенным острыми коронарными событиями. Эти результаты согласуются с данными проспективного исследования диабета UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [426]. Эти результаты совпадают также с результатами крупного наблюдательного исследования, использующего различные режимы антигипертензивной терапии в течение более длительного периода, чем в рандомизированных испытаниях, и в которых частота сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов при терапии на основе атенолола была не выше, чем на фоне других антигипертензивных препаратов [405].

Тем не менее, поскольку бета-блокаторы способствуют повышению веса, оказывают нежелательное влияние на метаболизм липидов [395] и повышают (по сравнению с другими препаратами) частоту появления новых случаев диабета, эти препараты не следует назначать пациентам гипертензией с множественными метаболическими факторами риска (т.е. абдоминальным ожирением, нарушением содержания глюкозы натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе), которые повышают риск появления диабета. Это также относится к тиазидным диуретикам, которые обладают дислипидемическим и диабетогенным эффектами, особенно в высоких дозах. Тиазиды часто назначались в сочетании с бета-блокаторами в исследованиях, где показано относительное повышение новых случаев диабета, поэтому сложно выделить вклад каждого из этих двух препаратов. Тем не менее, это не относится к бета-блокаторам с вазодилатирующим эффектом, например, карведилолу и небивололу, которые обладают меньшим или не обладают негативным метаболическим действием, а также снижают частоту новых случаев диабета по сравнению с традиционными бета-блокаторами. Более того, до настоящего времени неясно, связан ли вызванный препаратами диабет с таким же негативным прогнозом, как естественно возникающий диабет.

В клинических исследованиях, где изучали умеренные конечные точки, показаны иные различия между антигипертензивными препаратами: ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II особенно эффективно уменьшают ГЛЖ, в том числе замедляя развитие фиброза; они также достаточно эффективно снижают микроальбуминурию и протеинурию, сохраняют функцию почек, отдавая конечную стадию заболевания почек; кальциевые антагонисты, помимо уменьшения ГЛЖ, особенно эффективны при замедлении прогрессирования гипертрофии сонных артерий и атеросклероза.

Доказательств преимущества других классов препаратов значительно меньше. Альфа<sub>1</sub>-блокаторы, препараты центрального действия (агонисты альфа<sub>2</sub>-адренорецепторов и агонисты рецепторов имидазолина (I<sub>1</sub>)) и антиальдостероновые препараты эффективно снижают АД. Тем не менее, не получено данных о том, что эти препараты снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при гипертензии. При этом все эти препараты часто применяются, как дополнительные, в исследованиях, где показан протективный эффект, поэтому они могут применяться в комбинированных схемах.

Алискирен, прямой ингибитор ренина и проренина, эффективно снижает АД при гипертензии [427] и обладает антипротеинурическим эффектом. Тем не менее, его влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность до настоящего времени не доказано, однако в настоящее время проводятся несколько исследований.

Соображения стоимости никогда не должны преобладать над соображениями эффективности, переносимости и безопасности у конкретного пациента. Предпочтительно рекомендовать препараты длительного действия, так как более простая схема приема препаратов увеличивает приверженность. Препараты длительного действия также минимизируют вариабельность АД, что предупреждает поражения органов-мишеней и снижает риск сердечно-сосудистых событий.

#### 4.7.9.3. Комбинированная терапия

Для контроля АД большинству пациентов необходима комбинированная терапия. Таким образом, следует считать рациональной стратегией добавление препарата другого класса, если первый препарат не отменяют по причине побочных эффектов или отсутствия какого-либо гипотензивного эффекта. Дополнительное снижение АД при сочетании препаратов двух различных классов приблизительно в пять раз больше, чем при удвоении дозы одного препарата [428]. Сочетание двух препаратов может также быть полезно в начале лечения, особенно у пациентов с высоким риском, требующих раннего эффективного контроля АД. Использование фиксированных комбинаций также упрощает лечение и улучшает приверженность. В РКИ получены доказательства улучшения прогноза, особенно для комбинации диуретика с ингибитором АПФ, или антагониста рецептора ангиотензина с антагонистом кальция [429, 430].

Несмотря на полученные в исследованиях доказательства улучшения прогноза, сочетание бета-блокатор/диуретик способствует развитию диабета и поэтому его следует избегать, если это не требуется по другим причинам. Сочетание ингибитора АПФ и блокатора рецептора ангиотензина связано со стойким увеличением количества серьезных побочных эффектов [431]. Специфические преимущества

при нефропатии с протеинурией (из-за выраженного антипротеинурического эффекта) требуют подтверждения в исследованиях.

У 15–20% пациентов с гипертензией для контроля АД необходимо сочетание трёх препаратов; наиболее рациональные сочетания — блокатор ренин-ангиотензиновой системы, антагонист кальция и диуретик в эффективных дозах.

#### 4.7.9.4. Целевые значения артериального давления

Получены достаточные доказательства, чтобы рекомендовать снижение САД до <140 мм рт.ст. (и ДАД до <90 мм рт.ст.) у всех пациентов с гипертензией. Вместе с тем, в рандомизированных исследованиях не изучалась целесообразность снижения САД <140 мм рт.ст. у лиц пожилого возраста.

Предшествующие рекомендации [401] о более низком целевом значении САД (<130 мм рт.ст.) при диабете и очень высоком сердечно-сосудистом риске (перенесённых сердечно-сосудистых событиях) являются недостаточно обоснованными. В ретроспективных анализах крупномасштабных исследований (например, ONTARGET, INVEST и VALUE), несмотря на ограничения, обусловленные сравнением нерандомизированных групп, однако показано, что, по крайней мере, у пациентов с гипертензией и высоким риском не только бесполезно, но даже вредно снижать систолическое АД менее 130 мм рт.ст., вероятно, за исключением инсульта. Нельзя исключить наличия феномена J-образия при снижении САД менее 130 мм рт.ст. [432].

Несмотря на очевидные ограничения и менее убедительные доказательства, в ретроспективном анализе данных исследований показано прогрессирующее снижение частоты сердечно-сосудистых событий по мере снижения САД до ~120 мм рт.ст. и ДАД до ~75 мм рт.ст. [412], хотя дополнительное преимущество становится достаточно небольшим при низких значениях АД. Маловероятно, чтобы при низких значениях наблюдался феномен J-образной кривой, кроме, вероятно, пациентов с выраженным атеросклерозом.

Учитывая последние данные, наиболее целесообразно рекомендовать снижение САД/ДАД до значений в диапазоне 130–139/80–85 мм рт.ст. и по возможности ближе к низким значениям этого диапазона для всех пациентов с гипертензией. Требуется получить более достоверные доказательства специфических РКИ.

#### 4.7.9.5. Гипертензия в особых состояниях

##### Сахарный диабет (Раздел 4.8)

У пациентов с диабетом антигипертензивное лечение должно начинаться всегда при АД  $\geq$ 140/90 мм рт.ст. Начало лечения при высоком нормальном АД в настоящее время недостаточно обосновано данными исследований об исходах.

В мета-анализе доступных исследований показано, что при диабете все основные классы антигипертензивных препаратов предохраняют от сердечно-сосудистых осложнений, возможно, в результате протективного эффекта снижения АД как такового. Таким образом, при лечении можно использовать любые антигипертензивные препараты. Обычно для эффективного снижения АД при диабете требуется комбинированная терапия. Всегда следует применять блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (инги-



биторы АПФ/блокаторы ангиотензиновых рецепторов), поскольку доказано преимущество их протективного эффекта в плане возникновения и прогрессирования нефропатии.

#### *Гипертензия у пожилых*

В крупном мета-анализе подтверждено, что у пожилых пациентов с гипертензией лечение приносит большую пользу. Пропорциональная польза у пациентов старше 65 лет не менее, чем у более молодых пациентов.

Утверждение о том, что классы антигипертензивных препаратов значительно различаются по способности снижать АД и оказывать сердечно-сосудистый протективный эффект у молодых и у пожилых пациентов, не доказано. Таким образом, выбор препарата не должен зависеть от возраста. Для начальной и поддерживающей терапии у пожилых можно так же, как у молодых, использовать тиазидные диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, антагонисты ангиотензиновых рецепторов и бета-блокаторы.

У пожилых исследования с конечными точками включали только пациентов с исходным САД  $\geq 160$  мм рт.ст., и ни в одном исследовании не было достигнуто среднее САД  $< 140$  мм рт.ст. По этой причине необходимы доказательства относительно более низкого исходного давления и достижения более низкого уровня давления.

В настоящее время доступны результаты исследования с конечными точками, которые доказывают, что антигипертензивное лечение также полезно для пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет. Лечение антигипертензивными препаратами следует продолжать или начинать, несмотря на возраст 80 лет, начиная с монотерапии и добавляя второй препарат при необходимости. Поскольку пациенты в исследовании HYPET (Hypertension in the Very Elderly Trial) были обычно в хорошем состоянии здоровья [433], степень, в которой данные HYPET можно экстраполировать на ослабленных людей этого возраста неясна. Решение о начале лечения следует принимать индивидуально, и пациенты должны всегда находиться под медицинским наблюдением с измерением АД также в положении стоя.

#### *4.7.9.6. Продолжительность лечения*

Обычно антигипертензивное лечение следует продолжать пожизненно. При отмене препаратов у пациента с гипертензией АД обычно возвращается к уровню, который был до лечения.

#### *4.7.9.7. Липидснижающие препараты*

Для всех пациентов с гипертензией с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, или диабетом типа 2, или с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти  $\geq 5\%$  (по карте SCORE) показана возможность терапии статинами для достижения целевых значений, указанных в Разделе 4.9.

#### *4.7.9.8. Антитромбоцитарная терапия*

Пациентам, перенесшим сердечно-сосудистые события, следует назначить антитромбоцитарную терапию, особенно аспирин в низких дозах. Также следует рассмотреть возможность терапии при гипертензии без сердечно-сосудистых заболеваний, но при сниженной почечной функции или высоком сердечно-сосудистом риске. У пациентов, принима-

ющих аспирин, следует всегда обращать внимание на повышение риска кровотечений особенно желудочно-кишечного.

#### *Наиболее важная новая информация*

- Субклиническое поражение органов-мишеней у пациентов с гипертензией является предиктором сердечно-сосудистой смертности независимо от SCORE, и сочетание этих способов может улучшить предсказание риска, особенно при низком или умеренном общем риске (SCORE 1–4%).

- Антигипертензивное лечение полезно у пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет.

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Следует ли назначать препараты всем пациентам с гипертензией 1 степени, даже при низком или умеренном общем сердечно-сосудистом риске?

- Следует ли назначать препараты пожилому человеку с гипертензией 1 степени, и соответствует ли их целевое АД уровню  $< 140/90$  мм рт.ст.?

- Следует ли начинать антигипертензивную фармакотерапию у пациентов, имеющих в анамнезе сахарный диабет, цереброваскулярные или сердечно-сосудистые события, если уровень АД остается в пределах высоких нормальных значений и соответствует ли при этом целевой уровень значениям  $< 130/80$  мм рт.ст.?

- Каков наиболее низкий безопасный предел снижения АД на фоне лечения при различных клинических состояниях?

- Известны ли мероприятия, связанные с образом жизни и снижающие АД, способные снизить заболеваемость и смертность при гипертензии?

## 4.8. Мишени терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа

### *Ключевые положения*

- Интенсивный контроль гипергликемией при сахарном диабете снижает риск микрососудистых осложнений и, в меньшей степени, сердечно-сосудистых заболеваний.

- Активное лечение АД при сахарном диабете снижает риск макро- и микрососудистых осложнений.

- Обычно для достижения цели требуется несколько антигипертензивных препаратов.

### **4.8.1. Введение**

ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом. Жесткий контроль артериальной гипертензии и снижение уровня общего ХС посредством статинов уменьшает риск развития сердечно-сосудистых событий; имеются убедительные данные, что улучшение контроля гликемии значительно снижает риск развития диабетических микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии и невропатии). Не смотря на то, что существующие данные указывают на связь повышенной гликемии с сердечно-сосудистыми событиями, до недавнего времени имелось мало доказательств того, что целенаправленный контроль гликемии может уменьшать частоту развития конечных сердечно-сосудистых событий.

## Рекомендации по сахарному диабету

	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	Степень	Ссылки
Рекомендуемое целевое значение HbA <sub>1c</sub> для профилактики ССЗ при диабете <7,0% (<53 ммоль/моль)	I	A	Сильная	434,435
Статины рекомендуются для снижения сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете	I	A	Сильная	166,436
Следует избегать гипогликемии и избыточного веса у пациентов с сахарным диабетом, может потребоваться индивидуальный подход (для определения целей и подбора медикаментов) у пациентов с комплексом заболеваний	I	B	Сильная	435,437,438
Метформин следует использовать в качестве терапии первой линии при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний	Ila	B	Сильная	439
Дальнейшее целевое снижение HbA <sub>1c</sub> <6,5% (<48 ммоль/моль) (минимально возможное безопасное достижение HbA <sub>1c</sub> ) может быть полезным при этом диагнозе. Для пациентов с длительным сахарным диабетом достижение этой цели может уменьшить риск микрососудистых осложнений	Ilb	B	Слабая	435
Рекомендуемое целевое значение АД у пациентов с сахарным диабетом <140/80 мм рт.ст.	I	A	Сильная	440,441
Целевой уровень ХС-ЛПНП <2,5 ммоль/л; для пациентов без атеросклеротических заболеваний общий ХС должен быть <4,5 ммоль/л, для пациентов с сахарным диабетом и очень высоким сердечно-сосудистым риском целевой уровень ХС-ЛПНП ниже <1,8 ммоль/л (при использовании высоких доз статинов)	Ilb	B	Слабая	442
Антитромбоцитарная терапия аспирином не рекомендуется для пациентов с сахарным диабетом без клинических проявлений атеросклероза	III	A	Сильная	443

**Примечание:** <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

**Сокращения:** ОКС – острый коронарный синдром; АД – артериальное давление; ХБП – хроническая болезнь почек; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ХС – холестерин.

#### 4.8.2. Доказательства для текущих рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при сахарным диабетом

За исключением контроля уровня глюкозы профилактика ССЗ у диабетиков основывается на тех же общих принципах, что и для людей без сахарного диабета. Многофакторный подход к лечению и достижению низких уровней АД, ХС-ЛПНП и общего ХС особенно важен, а многие цели лечения являются более жесткими для пациентов с сахарным диабетом. Типичный больной с сахарным диабетом 2 типа имеет несколько сердечно-сосудистых факторов риска, каждый из которых должен подвергаться коррекции в соответствии с существующими принципами.

#### 4.8.3. Гликемический контроль

В проспективном исследовании UKPDS оценили влияние улучшения метаболического контроля на риск развития хронической ИБС и других сердечно-сосудистых событий [434, 439]. Исследование показало снижение риска инфаркта миокарда на 16%, что статистически не значимо ( $P=0,052$ ) ассоциировалось с 0,9% разницей в уровнях HbA<sub>1c</sub> между группами интенсивного и обычного лечения. Среднее значение HbA<sub>1c</sub> в группе интенсивного лечения составляло 7,0% (53 ммоль/моль). У пациентов с избыточной массой тела, получавших метформин, отмечалось значимое снижение риска инфаркта миокарда ( $P<0,01$ ).

Большинство пациентов в этом исследовании после его окончания были включены в последующее 10-летнее наблюдение [444]. Попытки сохранить ранее назначенную терапию не предпринимались, и гликемический контроль в двух группах быстро сравнялся. В группе интенсивного лечения было отмечено снижение относительного риска смерти от осложнений диабета на 17% ( $P=0,01$ ), снижение риска инфаркта миокарда на 15% ( $P=0,01$ ) и снижение риска смерти от других причин на 13% ( $P=0,007$ ). Этот так называемый «эффект последствия» также встречается

в группе метформина. У пациентов, получавших метформин, сохранялся низкий риск развития сердечно-сосудистых событий, по сравнению с получавшими обычную терапию. Подобные эффекты последствия интенсивного гликемического контроля были замечены у больных сахарным диабетом 1 типа в исследовании DCCT/EDIC [445].

#### 4.8.4. Целевые уровни глюкозы

Недавно были проведены три исследования с целью убедиться в том, может ли произойти уменьшение риска развития сердечно-сосудистых событий у больных при дальнейшем снижении целевого уровня HbA<sub>1c</sub>. [435, 438, 446]. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) >10 000 больных с сахарным диабетом 2 типа и с ССЗ или дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска были рандомизированы в группы интенсивного лечения, с целевым уровнем HbA<sub>1c</sub> <6,0% (42 ммоль/моль) или стандартного гликемического контроля (целевой уровень HbA<sub>1c</sub> 7,0–7,9%, 53–63 ммоль/моль). HbA<sub>1c</sub> быстро снизился в группе интенсивного лечения до среднего уровня HbA<sub>1c</sub> 6,7% (50 ммоль/моль) в течение 4-х месяцев и 6,4% (46 ммоль/л) за год. Исследование было досрочно приостановлено на 3,5 года в связи с существенным увеличением общей смертности в группе интенсивного лечения: 257 против 203 ( $P=0,04$ ) смертей вследствие других причин и 135 против 94 ( $P=0,02$ ) смертей вследствие сердечно-сосудистых причин. В группе интенсивного контроля было значительно больше случаев гипогликемии, требующей помощи врача, что к тому же значительно прибавил в весе. Причина большего количества неблагоприятных исходов в группе интенсивного лечения не ясна, но возможно связана с гипогликемией.

В исследовании ADVANCE (The Action in Diabetes and vascular Disease Trial) было рандомизировано

>11000 больных с сахарным диабетом 2 типа со стандартным или интенсивным контролем гликемии [435]. Целевое значение HbA<sub>1c</sub> составило 6,5% (48 ммоль/моль) (на 0,5% выше, чем в исследовании ACCORD). Выявленные к финалу исследования средние значения HbA<sub>1c</sub> были схожи со значениями, полученными в исследовании ACCORD, но в исследовании ADVANCE снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в группе интенсивного лечения происходило медленнее со средним значением HbA<sub>1c</sub> за 6 месяцев 7% (53 ммоль/моль) и не достигло конечного значения 6,5% (48 ммоль/моль) за 36 месяцев. Интенсивный контроль значительно снижал общее число основных макрососудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт) и основных микрососудистых событий (появление или ухудшение нефропатии или ретинопатии), но только снижение микрососудистых событий оказалось статистически значимым. Увеличение веса и эпизоды гипогликемии наблюдались реже, чем в исследовании ACCORD.

В исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) в группе интенсивного лечения достигалась медиана HbA<sub>1c</sub> 6,9% (52 ммоль/моль) против 8,4% (68 ммоль/моль) в группе стандартного лечения [438]. Не было выявлено значительных различий между группами для любой отдельной комбинации первичной конечной точки или смерти от всех других причин.

#### 4.8.5. Мета-анализ и систематические обзоры

Мета-анализ интенсивного контроля уровня глюкозы, включающий данные исследований UKPDS, PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), ACCORD, ADVANCE и VADT [447], показал значительное снижение риска развития нефатального инфаркта миокарда и случаев ИБС, но отсутствие влияния на риск инсульта или общей смертности. Этот анализ может быть подвергнут критике, поскольку исследование PROactive изучало полиглитазон в сравнении с плацебо, а не интенсивный контроль глюкозы [448]. Большинство недавно проведенных мета-анализов рассматривают исследование интенсивного в сравнении с традиционным гликемическим контролем, однако, они не включают исследование PROactive, и затрагивают результаты исследований UKPDS, ACCORD, ADVANCE и VADT [449]. Были выявлены аналогичные результаты с значительным снижением частоты развития ИБС и ССЗ, но без снижения сердечно-сосудистой или общей смертности. Подобный результат был выявлен в другом систематическом обзоре тех же данных [450].

#### 4.8.6. Артериальное давление

У больных сахарным диабетом 2 типа гипертония встречается чаще, чем в общей популяцией. Влияние снижения уровня АД на риск развития ССЗ изучено в исследованиях, включающих пациентов с сахарным диабетом и без диабета, и большая часть существующих доказательств базируется на анализе подгрупп из этим комбинированных исследований. Например, в исследованиях SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) и Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) терапевтические эффекты по снижению АД были более выражены в группе больных сахарным диабетом по сравнению с группой пациентов без диа-

бета. Исследование HOT (Hypertension Optimal Study), в котором сравнивались разные целевые уровни ДАД, показало пользу от более агрессивной тактики лечения артериальной гипертонии (целевой уровень ДАД: 80 мм рт.ст.), что в результате привело к снижению риска сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом против лиц, не страдающих диабетом [440].

В исследовании UKPDS пациенты с артериальной гипертонией были рандомизированы для интенсивной (среднее АД 144/82 мм рт.ст.) или менее интенсивной антигипертензивной терапии [441]. Выявлялось значительное снижение риска инсульта на 44% и незначимое снижение риска развития инфаркта миокарда на 21%, связанное с уменьшением уровня САД на 10 мм рт.ст. и уровня ДАД на 5 мм рт.ст. Дальнейшее наблюдение за больными после окончания исследования UKPDS показало отсутствие эффекта последствия (т.е. для получения благоприятных эффектов в дальнейшем необходим интенсивный контроль АД). В исследовании ADVANCE BP снижение уровня АД до среднего 135/75 мм рт.ст. привело к дальнейшему уменьшению риска сердечно-сосудистых событий и общей смертности [397].

У пациентов с сахарным диабетом антигипертензивная терапия должна начинаться при уровне АД  $\geq$  140/80 мм рт.ст. Традиционно рекомендуемый целевой уровень САД у пациентов с диабетом (<130 мм рт.ст.) основан на доказательствах из эпидемиологических исследованиях, а не на данных рандомизированных исследований. Это значение трудно достигается у большинства пациентов. В недавнем исследовании ACCORD BP [451] проверяли гипотезу: даст ли достижение целевого уровня САД <120 мм рт.ст. дополнительные преимущества в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа. Улучшение в отношении развития первичной конечной точки выявлено не было; выявлено некоторое снижение риска развития вторичной конечной точки в виде инсультов и увеличение побочных эффектов терапии, направленной на достижение низкого целевого уровня АД.

Мета-анализ имеющихся исследований показывает, что при сахарном диабете все основные классы антигипертензивных препаратов оказывают защитное действие в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, вероятно из-за протективного эффекта снижения АД. Таким образом, все антигипертензивные лекарственные препараты могут назначаться этой категории пациентов.

При сахарном диабете, как правило, необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II всегда должны быть включены в комбинацию, так как существуют убедительные доказательства их защитных эффектов в отношении развития или прогрессирования нефропатии.

#### 4.8.7. Дислипидемия

В исследовании HPS (Heart Protection Study) продемонстрировано, что лечение симвастатином в дозе 40 мг снижает риск развития ИБС и инсульта у пациентов с сахарным диабетом и без диабета, без предшествующего инфаркта миокарда или стенокардии [436]. Реагирующий эффект терапии был независим от исходного уровня ХС, хотя абсолютный

риск и лечебный эффект увеличивались с ростом концентрацией ХС. Исследование CARDS (The Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) было специально разработано для пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ССЗ и показало, что снижение ХС с использованием аторвастатина в дозе 10 мг снижает риск ИБС и инсульта [166]. Проведенный мета-анализ подтвердил преимущество липидснижающей терапии статинами у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с плацебо [452].

Анализ подгруппы из 1501 пациента с сахарным диабетом, включенных в исследование TNT (Treating to New Targets), где сравнивались интенсивная терапия статинами (аторвастатин в дозе 80 мг) со стандартной терапией статинами (аторвастатин 10 мг), продемонстрировало снижение риска развития первичной конечной точки, цереброваскулярных событий и всех сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе интенсивного лечения статинами [442].

Ранняя и интенсивная профилактика сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, посредством липидснижающих препаратов не зависит от исходного уровня ХС-ЛПНП и должна быть направлена на снижение уровня липидов до целевого значения. Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые имеют доказанную ИБС или ХБП и один или более факторов сердечно-сосудистого риска, оптимальный уровень ХС-ЛПНП должен быть <1,8 ммоль/л (~70 мг/дл). Следует подчеркнуть, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровень ХС-ЛПНП чаще остается в пределах нормальных значений или умеренно повышен, в тоже время один из основных факторов риска ССЗ у этих пациентов является диабетическая дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС-ЛПВП. Исследования по изучению возможных преимуществ липидснижающей терапии фибратами при сахарном диабете имеют противоречивые результаты.

#### 4.8.8. Антитромботическая терапия

Пациенты с сахарным диабетом 1 или 2 типа имеют повышенный риск развития тромботических нарушений. Мета-анализ (The Antiplatelet Trialists' Collaboration) показал преимущества антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом и доказанной ИБС, цереброваскулярной болезнью или другими формами атеротромбоза [453]. Анализ данных ~ 4500 пациентов с сахарным диабетом и позволил сделать вывод, что лечение антитромботическими препаратами (преимущественно, аспирином) приводит к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий на 25%.

Роль аспирина в первичной профилактике остается недоказанной. В исследовании HOT назначение 75 мг аспирина в дальнейшем снижало риск больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией, имеющих хороший контроль АД и сахарный диабет, однако у пациентов, получавших аспирин, значительно чаще встречались несмертельные большие кровотечения [440]. Последующий анализ, проведенный Antithrombotic Trialists' Collaboration, показал незначительное снижение риска сосудистых событий на 7% у пациентов с высоким риском вследствие сахарного диабета [454]. Недавний мета-анализ из шести рандомизированных клинических иссле-

дований не обнаружил статистически значимого снижения риска сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин при назначении аспирина, по сравнению с плацебо, или при отсутствии назначения аспирина пациентам с сахарным диабетом без ССЗ [443]. Аспирин значительно снижал риск инфаркта миокарда у мужчин, но не у женщин. Доказательства, касающиеся неблагоприятных эффектов действия аспирина, противоречивы.

#### 4.8.9. Микроальбуминурия и многофакторные вмешательства

Микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/24 ч) прогнозирует развитие диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 или 2 типа, в то время как наличие явной протеинурии (> 300 мг/24ч) указывает на уже имеющееся повреждение паренхимы почек. У пациентов с артериальной гипертензией, как с сахарным диабетом, так и без сахарного диабета, микроальбуминурия даже ниже, используемых в настоящее время пороговых значений, предсказывает развитие сердечно-сосудистых событий. В нескольких исследованиях установлена корреляционная зависимость между сердечно-сосудистой, а так же несердечно-сосудистой смертностью и отношением протеина к креатинину в моче. Микроальбуминурия может определяться из небольшого количества мочи (24-часовой или ночной забор не рекомендуется в связи с неточностью сбора образцов мочи) по индексу концентрации альбумина в моче и креатинина. Пациентам с микроальбуминурией и протеинурией должны назначаться иАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, невзирая на исходный уровень АД.

В исследовании Steno-2 160 пациентов высокого риска с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией были рандомизированы в группу традиционной терапии, как это было предусмотрено в общей практике, или в группу интенсивного многофакторного вмешательства, включая контроль гликемии, назначение статинов, иАПФ, других антигипертензивных препаратов, аспирина и изменение образа жизни (прекращение курения, повышение физической активности и соблюдение диеты) [455]. Преимущества интенсивного многофакторного вмешательства заключались в значимом снижении случаев микрососудистых осложнений после 4-х лет наблюдения и значительном снижении риска макрососудистых осложнений после 8 лет (на 53%) [455]. Дальнейшее 5-летнее наблюдение выявило значительное снижение сердечно-сосудистой смертности [456]. Таким образом, у пациентов с высоким риском, максимального снижения риска можно достигнуть с помощью полифармакологического многофакторного вмешательства.

##### *Наиболее важная новая информация*

- Рутинное целевое значение для  $HbA_{1c}$  было увеличено с <6,5% до <7,0%.
- Аспирин не рекомендуется для первичной профилактики у больных сахарным диабетом.

##### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Не было установлено наиболее подходящего способа достижения целевого значения  $HbA_{1c}$  без увеличения веса или эпизодов гипогликемии.
- Возможная сердечно-сосудистая польза от приема новых антидиабетических препаратов с низким риском

гипогликемии, таких как ингибиторы дипептидил пептидаз-4, не влияющих на массу тела или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1, связанных со снижением веса, в настоящее время изучается в рандомизированных клинических исследованиях.

#### 4.9. Липиды

##### Ключевые положения

- Повышенные уровни ХС и ХС-ЛПНП в плазме относятся к основным факторам риска развития ССЗ.
- Гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС-ЛПВП являются независимыми факторами риска ССЗ.
- Терапия статинами оказывает благоприятное действие на исходы ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

##### 4.9.1. Введение

Генетические и патологоанатомические исследования, а так же наблюдательные и интервенционные исследования установили причинную роль дислипидемии, особенно гиперхолестеринемии, в развитии ССЗ.

В плазме крови липиды, такие как ХС и триглицериды связаны с различными белками (аполипопротеинами) и участвуют в образовании липопротеинов. ЛПВП не вызывают атеросклероз, а напротив, обладают антиатерогенными свойствами. Напротив, ЛПНП, в особенности малой плотности, являются атерогенными. Хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) не являются атерогенными, но высокие концентрации этих липопротеинов, богатых триглицеридами, могут привести к панкреатиту.

##### 4.9.2. Холестерин липопротеинов низкой плотности

Большая часть ХС в плазме крови, как правило, содержится в ЛПНП, имеется сильная положительная связь между уровнем общего ХС, а также ХС-ЛПНП, и риском развития ССЗ [457]. Эта связь имеется как у пациентов (женщин и мужчин) без установленных заболеваний, так и у больных с установленным заболеванием.

Утверждение, что снижение уровня ХС-ЛПНП плазмы крови уменьшает сердечно-сосудистый риск, — это доказанный факт; результаты эпидемиологических исследований, как и исследований с ангиографическими и клиническими конечными точками, подтверждают, что снижение уровня ХС-ЛПНП должно быть главной задачей в профилактике ССЗ.

Мета-анализы большого числа исследований подтвердили дозозависимое снижение риска ССЗ при снижении уровня ХС-ЛПНП. Снижение концентрации ХС-ЛПНП на каждые 1,0 ммоль/л соответствует снижению смертности от ССЗ и несмертельных инфарктов миокарда на 20–25%. Недавно завершённые исследования подтвердили, что снижение уровня ХС-ЛПНП до  $\leq 1,8$  ммоль/л ( $\sim 70$  мг/дл) связано с максимальным уменьшением риска повторных сердечно-сосудистых событий во вторичной профилактики [459]. Исходя из этого, у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском целевым уровнем ХС-ЛПНП следует считать  $< 1,8$  ммоль/л ( $\sim 70$  мг/дл) или снижение исходного уровня ХС-ЛПНП  $\geq 50\%$ .

##### 4.9.3. Аполипопротеин В

Вследствие того, что апоВ (основной аполипопротеин из группы атерогенных липопротеинов) его уровень часто измеряется в исследованиях с конечными точками парал-

#### Рекомендации по управлению гиперлипидемией

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	Степень	Ссылки
Рекомендованный целевой уровень $< 5$ ммоль/л (менее $\sim 190$ мг/дл) для общего ХС плазмы и $< 3$ ммоль/л (менее $\sim 115$ мг/дл) для ХС-ЛПНП у пациентов с низким и умеренным риском	I	A	Сильная	457,458
У пациентов с высоким риском ССЗ рекомендуется целевой уровень ХС-ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л (менее $\sim 100$ мг/дл)	I	A	Сильная	459–461
У пациентов с очень высоким риском ССЗ рекомендованный целевой уровень ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (менее $\sim 70$ мг/дл) или снижение ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ , когда целевой уровень не может быть достигнут	I	A	Сильная	459,462,463
Все пациенты с наследственной гиперхолестеринемией должны быть отнесены к группе высокого риска и принимать липидснижающую терапию	I	A	Сильная	464,465
У пациентов с ОКС терапия статинами в высокой дозе должна начинаться пока пациент находится в стационаре	I	A	Сильная	466–468
Профилактика негеморрагического инсульта: терапия статинами должна начинаться у всех пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием и у пациентов высокого риска развития ССЗ. Терапия статинами должна начинаться у пациентов с некардиоэмболическим инсультом в анамнезе	I	A	Сильная	469, 470
При окклюзирующих заболеваниях артерий нижних конечностей и сонных артерий, являющихся эквивалентными ИБС, рекомендуется назначение липидснижающей терапии	I	A	Сильная	471, 472
Статины должны быть отнесены к препаратам первой линии у пациентов с дислипидемией при трансплантации	Ia	B	Сильная	473
Хроническая болезнь почек (стадия 2–5, т.е. СКФ $< 90$ мл/мин/1,73 м) должна быть признана как риск-эквивалент ИБС и целевой уровень ХС-ЛПНП у этих пациентов должен быть адаптирован в зависимости от степени почечной недостаточности	Ia	C	Сильная	474

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

**Сокращения:** ОКС – острый коронарный синдром; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ХС – холестерин.

лельно ХС-ЛПНП. АпоВ может заменить ХС-ЛПНП [475], но он не может дать дополнительную информацию в оценке сердечно-сосудистого риска. Основываясь на имеющихся доказательствах, представляется, что апоВ такой же биомаркер, как и ХС-ЛПНП и более информативный показатель эффективности ХС-снижающей терапии [476]. Также, вероятно, при определении апоВ возникает меньшее число лабораторных ошибок, чем при определении ХС-ЛПНП, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией. Лаборатории могли легко и недорого обеспечить стандартизованное измерение концентрации апоВ. Однако, в настоящее время в большинстве лабораторий уровень апоВ не определяется, при определении апоВ его значение должны быть < 80 и < 100 мг/дл у пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском, соответственно.

#### 4.9.4. Триглицериды

Гипертриглицеридемия – это достоверный независимый фактор развития ССЗ, однако, представляется, что эта связь не такая сильная, как для гиперхолестеринемии [55]. Сердечно-сосудистый риск более сильно связан со средней, чем с тяжелой гипертриглицеридемией (>10 ммоль/л или ~900 мг/дл), которая, с другой стороны, является значимым фактором развития панкреатита. Не существует, рандомизированных исследований, подтверждающих обоснованность достижения целевых уровней триглицеридов.

В настоящее время, уровень триглицеридов натошак >1,7 ммоль/л (~150 мг/дл) продолжает рассматриваться как маркер повышенного риска, однако концентрация ≤1,7 ммоль/л не является целью для терапии. Существует доказательство, что уровень триглицеридов в состоянии не натошак может прогнозировать сердечно-сосудистый риск даже лучше, чем натошак, поскольку пациенты большую часть времени проводят в постпрандиальном состоянии. Однако, из-за отсутствия методов стандартизации, измерение уровней триглицеридов в состоянии не натошак не рекомендуется.

#### 4.9.5. Холестерин липопротеинов высокой плотности

Низкие концентрации ХС-ЛПВП независимо связаны с повышенным риском ССЗ, поэтому уровни ХС-ЛПВП также были включены в новую систему SCORE. Сочетание повышенного уровня триглицеридов с низкой концентрацией ХС-ЛПВП часто встречается у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне сахарного диабета 2 типа, абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гиподинамии. ХС-ЛПВП входят в комплекс липидных нарушений, описываемый «триадой», включающей повышенные концентрации триглицеридов, наличие малых, плотных и крайне атерогенных частиц ЛПНП и сниженные уровни ХС-ЛПВП. Низкая концентрация ХС-ЛПВП как фактор ИБС может даже конкурировать с гиперхолестеринемией (вследствие высоких значений ХС-ЛПНП) [479].

Однако, до настоящего времени не существует убедительных научных доказательств, что какие-либо значения ХС-ЛПВП могут рассматриваться в качестве цели липидкорректирующей терапии. Хотя уровни ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (~40 мг/дл) у мужчин и < 1,2 ммоль/л (~45 мг/дл) у женщин расцениваются как маркеры повышенного сердечно-сосудистого риска.

#### 4.9.6. Липопротеин (а)

Липопротеин (а) обладает общими свойствами с ЛПНП, но в своем составе содержит уникальный белок аполипопротеин (а), который структурно отличается от других аполипопротеинов. Высокие концентрации Лп (а) связаны с высоким риском развития ИБС и ишемического инсульта, однако, в настоящее время нет рандомизированных исследований, показавших, что снижение концентрации Лп (а) снижает сердечно-сосудистый риск [480]. Нет научных обоснований для скринингового определения концентрации Лп (а) в популяции и нет доказательств, что какие-либо его значения можно принять за целевые.

#### 4.9.7. Соотношение аполипопротеин В/аполипопротеин А I

Аполипопротеин А1 (апоА1) – это главный аполипопротеин ЛПВП. Нет сомнений, что соотношение апоВ/апоА1 – один из значимых маркеров сердечно-сосудистого риска [475, 481]. Однако все еще, не установлено следует ли этот показатель использовать в качестве цели лечения. Поскольку измерение аполипопротеинов не доступно для всех врачей в Европе и это более дорогостоящий метод, чем используемые в настоящее время липидные показатели, а также использование соотношения апоВ/апоА1 не дает дополнительную информацию, определение соотношения апоВ/апоА1 не может быть рекомендован для определения в общей популяции.

#### 4.9.8. Расчетные липидные показатели

##### *Холестерин липопротеинов низкой плотности*

Концентрация ХС-ЛПНП может измеряться напрямую, но обычно рассчитывается с помощью формулы Friedwald [482].

В ммоль/л: ХС-ЛПНП = общий ХС – ХС-ЛПВП – (0,45 x триглицериды)

В мг/дл: ХС-ЛПНП = общий ХС – ХС-ЛПВП – (0,2 x триглицериды)

Расчет действителен при концентрации триглицеридов <4,5 ммоль/л (400 мг/дл), так как отношение триглицериды/ХС в липопротеинах, богатых триглицеридами (хиломикронах и ЛПОНП) прогрессивно увеличивается с увеличением степени выраженности триглицеридемии.

##### *Холестерин не-липопротеинов высокой плотности*

ХС не-ЛПВП включает в себе ХС в ЛПНП, липопротеинах промежуточной плотности и ЛПОНП.

Уровень ХС не-ЛПВП прогнозирует риск ССЗ подобно или даже лучше, чем ХС-ЛПНП [483]. Значения ХС ЛПНП могут переноситься на значения ХС не-ЛПВП путем прибавления 0,8 ммоль/л (30 мг/л). Уровень ХС не-ЛПВП рассчитывается путем простого вычитания концентрации ХС-ЛПВП из уровня общего ХС, в отличие от ХС ЛПНП, при этом не требуется, чтобы концентрация триглицеридов была < 4,5 ммоль/л (~400 мг/дл). Поэтому это значение лучше измерять, чем расчетный показатель ХС-ЛПНП, особенно для пациентов с высокими значениями триглицеридов в состоянии не натошак. Подобно апоВ, ХС не-ЛПВП оценивает концентрацию атерогенных липопротеинов в плазме крови, определение уровня ХС не-ЛПВП более доступно в применении, чем определение уровней апоВ и апоА.

**Таблица 16. Стратегии вмешательства как функция общего сердечно-сосудистого риска и уровня ХС-ЛПНП [42]**

Общий сердечно-сосудистый риск (SCORE) %	Уровни ХС-ЛПНП				
	< 70 мг/дл < 1,8 ммоль/л	От 70 до < 100 мг/дл От 1,8 до < 2,5 ммоль/л	От 100 до < 155 мг/дл От 2,5 до < 4,0 ммоль/л	От 155 до < 190 мг/дл От 4,0 до < 4,9 ммоль/л	>190 мг/дл > 4,9 ммоль/л
<1	Без терапии	Без терапии	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, решение о назначении медикаментозной терапии при отсутствии контроля
Класс <sup>а</sup> / Уровень <sup>б</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 до 5	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, решение о назначении медикаментозной терапии при отсутствии контроля	Изменение образа жизни, решение о назначении медикаментозной терапии при отсутствии контроля	Изменение образа жизни, решение о назначении медикаментозной терапии при отсутствии контроля
Класс <sup>а</sup> / Уровень <sup>б</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 до <10 или высокий риск	Изменение образа жизни, решение о назначении медикаментозной терапии	Изменение образа жизни, решение о назначении медикаментозной терапии	Изменение образа жизни, немедленное назначение медикаментозной терапии	Изменение образа жизни, немедленное назначение медикаментозной терапии	Изменение образа жизни, немедленное назначение медикаментозной терапии
Класс <sup>а</sup> / Уровень <sup>б</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 или очень высокий риск	Изменение образа жизни, решение о назначении медикаментозной терапии	Изменение образа жизни, немедленное назначение медикаментозной терапии	Изменение образа жизни, немедленное назначение медикаментозной терапии	Изменение образа жизни, немедленное назначение медикаментозной терапии	Изменение образа жизни, немедленное назначение медикаментозной терапии
Класс <sup>а</sup> / Уровень <sup>б</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

**Сокращения:** ЛПНП - липопротеиды низкой плотности, ХС - холестерин.

#### 4.9.9. Исключение вторичной дислипидемии

Наличие вторичной дислипидемии следует исключить перед началом лечения, особенно медикаментозного, поскольку часто лечение основного заболевания улучшает гиперлипидемию и не требует никакой ХС-снижающей терапии. Это особенно актуально при развитии гипотиреоза.

Вторичные дислипидемии могут вызваны злоупотреблением алкоголя, диабетом, синдромом Иценко-Кушинга, заболеваниями печени и почек и некоторыми лекарственными препаратами (кортикостероидами, изотретиноном, этретинатом, циклоспорином). Пациентов с наследственными дислипидемиями, такими как семейная гиперхолестеринемия, при возможности следует направлять на специальные исследования, включая молекулярно-генетический анализ.

#### 4.9.10. Кого следует лечить и какие цели терапии?

В общем, уровень общего ХС в плазме должно быть < 5 ммоль/л (~190 мг/дл) и уровень ХС-ЛПНП < 3 ммоль/л (~115 мг/дл). У пациентов с высоким риском ССЗ целевые значения этих показателей ниже (табл. 16).

Наибольший приоритет для лечения имеют пациенты с ССЗ, не зависимо от уровня их липидов. У этих пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (см. стр. 19),

целевые значения ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (меньше чем ~ 70 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС-ЛПНП на ≥ 50%, когда целевой уровень не может быть достигнут.

У пациентов с высоким риском ССЗ (см. стр. 19) целевые значения ХС-ЛПНП составляют < 2,5 ммоль/л (менее ~ 100 мг/дл).

У пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском (значение по шкале SCORE от ≥ 1 до < 5%) целевые значения ХС-ЛПНП должны составлять < 3,0 ммоль/л (менее ~ 115 мг/дл).

У асимптомных пациентов первым шагом должна стать оценка общего сердечно-сосудистого риска и определение тех факторов риска, которые можно модифицировать [42].

Оценку риска следует повторять каждые 5 лет, если абсолютный сердечно-сосудистый риск низкий и/или нет значительных отклонений от рекомендуемых значений главных факторов риска.

Такая оценка общего риска не относится к пациентам с семейной гиперхолестеринемией, когда концентрации общего ХС > 8 ммоль/л (~ 320 мг/дл) и ХС-ЛПНП > 6 ммоль/л (~ 240 мг/дл). Такие пациенты по определению перемещаются в категорию высокого общего сердечно-сосудистого риска. Семейная гиперхолестеринемия – это преимущественно наследственное заболевание, встречающееся ~ у 1 из 500 уроженцев Европы (гетерозиготы),

в большинстве случаев вызываемое мутацией рецепторов ЛПНП и характеризующееся очень высоким уровнем ХС-ЛПНП (обычно 5–10 ммоль/л или ~ 200–400 мг/дл) [42].

Польза ХС-снижающей терапии зависит от исходного индивидуального риска: чем выше риск, тем больше пользы (табл. 16).

Нет различий в благоприятных эффектах снижения уровня ХС между мужчинами и женщинами, между молодыми и пожилыми, даже у пациентов > 75 лет, однако, польза у здоровых женщин не доказана [485].

Хотя низкие уровни ХС-ЛПВП являются независимым фактором риска ССЗ, значения этого показателя для начала специфического лечения четко не определены, но ими могут считаться концентрации ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л (~ 40 мг/дл) у мужчин и < 1,2 ммоль/л (~ 45 мг/дл) у женщин. Аналогично, концентрации триглицеридов натощак должны быть > 1,7 ммоль/л (~ 150 мг/дл) для начала терапии.

#### 4.9.11. Пациенты с заболеваниями периферических артерий

Окклюзирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и экстракраниальных артерий рассматриваются как эквиваленты ИБС, поэтому ХС-снижающая терапия таким пациентам должна назначаться независимо от уровня липидов в плазме крови [472, 486]. Однако, увеличение ТКИМ каротидных артерий без признаков атеросклеротических бляшек не является показанием для назначения ХС-снижающей терапии у пациентов без подтвержденного ССЗ или других факторов риска.

Хотя абдоминальная аневризма аорты тоже относится к состоянию, эквивалентному ИБС, нет убедительных доказательств, что терапия статинами снижает периоперационную заболеваемость ССЗ у этих пациентов [220, 487]. Польза ХС-снижающей терапии при атеросклерозе других типов артерий (почечных артерий) требует дальнейших доказательств [488].

#### 4.9.12. Профилактика инсульта

В противоположность ранее проведенным обзорам, последние исследования установили, что уровень ХС является фактором риска ишемического, но не геморрагического инсульта [489]. Крупные исследования со статинами показали значительное снижение частоты развития инсульта у пациентов с ИБС или с высоким риском за счет снижения частоты развития ишемического инсульта [469]. Повышенные концентрации триглицеридов и низкие уровни ХС-ЛПВП также связаны с негеморрагическим инсультом [490, 491]. Именно поэтому пациенты с ишемическим цереброваскулярным заболеванием заслуживают такового же внимания к медикаментозному контролю липидов крови, как и больные ИБС.

Профилактика инсульта должна начинаться с назначения статинов всем пациентам, как с установленным диагнозом заболевания, обусловленного атеросклерозом, так и у пациентов с высоким риском развития ССЗ.

После цереброваскулярных событий статины следует назначить пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом в анамнезе или транзиторной ишемической атаки для профилактики развития ССЗ в будущем. Статины не следует назначать после гемор-

рагического инсульта, по крайней мере, при отсутствии убедительных доказательств наличия атеросклеротического заболевания или высокого сердечно-сосудистого риска.

#### 4.9.13. Пациенты с заболеваниями почек

ХБП характеризуется смешанной дислипидемией (высокие уровни триглицеридов и ХС-ЛПНП, низкая концентрация ХС-ЛПВП) [492]. Микроальбуминурия является фактором риска развития ССЗ, который прогрессивно нарастает от нормальной СКФ до терминальной почечной недостаточности. ХБП (стадии 2–5, т.е. СКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) признана в качестве эквивалента ИБС и целевые уровни ХС-ЛПНП у этих пациентов адаптированы к степени почечной недостаточности (см. стр. 1653) [42]. Дозы статинов следует изменять согласно значениям СКФ. Терапия статинами оказывает благоприятный эффект на сердечно-сосудистые исходы при ХБП 2–3 стадий и снижает скорость нарастания нефропатии [493].

#### 4.9.14. Пациенты, перенесшие трансплантацию

Дислипидемия часто встречается у пациентов, перенесших трансплантацию отдельных органов, вследствие комбинации факторов, относящихся к основному заболеванию, образу жизни, лечению, включая иммуносупрессивную терапию. Управление сердечно-сосудистым риском является приоритетом у этих пациентов и обычно требует медикаментозной терапии. Статины рекомендованы как препараты первой линии.

Терапию начинают с низких доз и осторожно титруют в сторону их увеличения, особенно у пациентов, получающих циклоспорин. У пациентов, не переносящих статины или имеющих серьезную дислипидемию и высокий сердечно-сосудистый риск, несмотря на прием максимально переносимой дозы статинов, в качестве альтернативой или дополнительной терапией может рассматриваться: эзетимиб для больных с высоким уровнем ХС-ЛПНП, фибраты (осторожно при их комбинации со статинами), или никотиновая кислота (ниацин) для пациентов с гипертриглицеридемией и/или низкой концентрацией ХС-ЛПВП.

#### 4.9.15. Пациенты с острым коронарным синдромом

У всех пациентов с ОКС лечение статинами в высоких дозах следует начинать как можно раньше в период госпитализации и достигать целевой уровень ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (~ 70 мг/дл) [466, 467]. Раннее медикаментозное лечение должно у этих пациентов должно сочетаться с эффективным изменением образа жизни и диетическими рекомендациями после выписки из стационара. Определение уровней липидов крови следует повторно оценить через 4–6 недель после развития ОКС для определения того, достигнуты ли целевые значения, следует продолжать лечение в прежней дозе, либо дозу необходимо корректировать.

#### 4.9.16. Лекарственные препараты

Доступные в настоящее время ХС-снижающие препараты включают: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины), фибраты, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), ниацин (никотиновая кислота), селективные ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб).



Статины путем снижения уровня ХС-ЛПНП снижают ССЗ и смертность, а также потребность во вмешательствах на коронарных артериях [166, 436]. Предполагается, что статины в дозах, эффективно снижающих исходные уровни ХС-ЛПНП до 50%, останавливают прогрессирование коронарного атеросклероза или даже вызывают его регрессию [495]. Поэтому статины должны быть использованы в качестве препаратов первой линии у пациентов с гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией.

Повышенная активность ферментов печени в плазме крови встречается довольно редко и в большинстве случаев носит обратимый характер: у 5–10% больных, принимающих статины, развивается миопатия, и рабдомиолиз встречается крайне редко. Риск миопатии может быть минимизирован путем выявления уязвимых групп пациентов и/или путем исключения взаимодействия статинов со специфическими препаратами (табл. 17). Поскольку статины назначаются на долговременной основе, возможные взаимодействия с другими медикаментами заслуживают особого и постоянного внимания, в связи с назначением большинству пациентов фармакологической терапии по сопутствующим состояниям [496].

В целом, профиль безопасности статинов является приемлемым и результаты ранних наблюдений, показавших увеличение несердечно-сосудистой смерти (рака, суицидов, депрессии) или интеллектуальных расстройств на липидснижающей терапии, не подтвердились. Имеются сообщения о повышении в крови уровней глюкозы и  $HbA_{1c}$  и увеличении риска развития сахарного диабета 2 типа, расцениваемых как возможный неблагоприятный эффект долгосрочной терапии статинами, однако, у подавляющего большинства пациентов клиническая польза от применения статинов значительно превышает этот риск [497, 498].

Лечение препаратами, не относящимися к статинам: селективные ингибиторы всасывания ХС в кишечнике не используются в качестве монотерапии для снижения концентрации ХС-ЛПНП. Секвестранты желчных кислот снижают уровни общего ХС и ХС-ЛПНП, но способны повышать концентрацию триглицеридов. Фибраты и ниацин преимущественно применяются для снижения уровня триглицеридов и повышения концентрации ХС-ЛПВП, в то же время рыбий жир ( $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты) в дозе 2–4 г/сутки используется для снижения содержания триглицеридов [479, 499].

Когда концентрация триглицеридов достигают 10 ммоль/л (~ 900 мг/дл) с целью профилактики развития панкреатита ее следует снижать не только медикаментозными препаратами, но также исключением алкоголя, лечением диабета инсулином, отменой терапии эстрогенами. Изредка у пациентов с первичной гипертриглицеридемией необходимо абсолютно исключить прием алкоголя и строго ограничить длинноцепочечные жиры растительного и животного происхождения. Фибраты являются препаратами выбора для этих пациентов, а назначение  $\omega$ -3 жирных кислот может быть предпринято при отсутствии адекватного снижения концентрации триглицеридов.

#### 4.9.17. Комбинации лекарственных препаратов

Пациенты с дислипидемией, особенно с установленным ССЗ, диабетом или асимптомные пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском не всегда могут достигать

**Таблица 17. Выбранные препараты, которые могут повысить риск миопатии и рабдомиолиза при совместном использовании со статинами (СУРЗА4 ингибиторы/субстраты или другие механизмы)**

Циклоспорин, Такролимус
Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин)
Противогрибковые азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол)
Антагонисты кальция (мибефрадил, дилтиазем, верапамил)
Нефазодон
Ингибиторы протеаз вирусов инфекционных гепатитов (ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир)
Силденафил
Другие: дигоксин, фибраты (особенно гемфиброзил), ниацин

целевых уровней липидов и липопротеинов крови. Для этого требуется комбинация препаратов.

Комбинация статинов с секвестрантами желчных кислот или комбинация статинов с эзетимибом может быть использована для более значительного снижения уровня ХС-ЛПНП, чем при назначении каждого из препаратов. Другое преимущество комбинированной терапии – это возможность назначения низких дозы статинов, что устраняет возможный риск неблагоприятных эффектов, связанный с применением высоких доз статинов. Однако, перед назначением комбинации препаратов статины следует назначать в максимально переносимых дозах с целью достижения целевого уровня ХС-ЛПНП [500].

Комбинация ниацина и статина повышает концентрацию ХС-ЛПВП и снижает уровни триглицериды лучше, чем каждый из этих препаратов по отдельности. Покраснение является основным неблагоприятным эффектом ниацина, что может ухудшить приверженность пациента терапии. Добавление к ниацину ларопипранта помогает устранить это неблагоприятное явление.

Фибраты, особенно фенофибрат, полезны не только для снижения концентрации триглицеридов и повышения низкого уровня ХС-ЛПВП, но они могут снижать концентрацию ХС-ЛПНП, особенно при совместном назначении со статинами. Другие препараты, метаболизирующиеся через систему цитохрома P450, должны быть исключены при назначении комбинации фибрата со статином. Фибраты преимущественно следует принимать утром, а статины вечером, чтобы минимизировать пик дозовой концентрации и снизить риск миопатии. Пациентов следует проинформировать о возможном развитии опасных симптомов – миалгии, хотя такие неблагоприятные эффекты встречаются очень редко. Следует избегать совместный прием гемфиброзила со статинами.

Если целевые значения липидов крови не достигаются даже на высоких дозах липидснижающей терапии или комбинации препаратов, пациент все равно будет иметь пользу от лечения вследствие уменьшения степени выраженности дислипидемии. У таких пациентов необходимо обращать повышенное внимание на другие факторы риска, модификация которых позволит снизить общий сердечно-сосудистый риск.

#### 4.9.18. Аферез липопротеинов низкой плотности

Небольшому количеству больных с тяжелой гиперхолестеринемией, особенно с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, требуется консультация специалиста для решения вопроса о необходимости проведения афереза ЛПНП. Аферез осуществляется по потребности, это дорогостоящая, но эффективная процедура. ЛПНП удаляются из плазмы в процессе экстракорпорального кровообращения каждую неделю или раз в две недели. Аферез ЛПНП следует комбинировать с терапией ХС-снижающими препаратами.

##### Наиболее важная новая информация

- Определение уровня ХС-ЛПНП рекомендуется как первичный анализ для скрининга и оценки риска, также как и для оценки достижения цели лечения.
- ХС-ЛПВП является также сильным фактором риска и рекомендуется для оценки риска, но не рекомендуется в качестве цели терапии.

##### Невыясненные моменты в доказательствах

- Недостаточно доказательств о возможности использования уровней триглицеридов или ХС-ЛПВП в качестве целей терапии, способной снижать сердечно-сосудистые события и смертность.
- Недостаточно доказательств для утверждения, что снижение уровня Лп (а) на фоне терапии статинами может снижать риск ССЗ.
- Определение уровня ХС не-ЛПВП является лучшим показателем, чем расчетная концентрация ХС-ЛПНП, но еще недостаточно информации для применения этого показателя на практике.
- Отсутствуют доказательства того, что некоторые функциональных пищевых продуктов с липидснижающим эффектом могут снижать риск развития ССЗ.
- Недостаточно данных для доказательства, что комбинированная терапия различными липидснижающими препаратами может снизить риск развития сердечно-сосудистых событий и смертность.

#### Рекомендации по антитромбоцитарной терапии

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	GRADE	Ссылки
При ОКС и в последующие 12 месяцев, рекомендуется двойная антитромбоцитарной терапии посредством ингибитора P2Y12 (тикагрелор или прасугрел) в сочетании с аспирином, при отсутствии таких противопоказаний, как высокий риск кровотечений	I	B	Сильная	501–503
Клопидогрел (600 мг нагрузочная доза, 75 мг ежедневная доза) рекомендован пациентам, которые не могут получать тикагрелор или прасугрел.	I	A	Сильная	504, 505
Аспирин рекомендован для вторичной профилактики в хронической стадии (>12 месяцев) после инфаркта миокарда	I	A	Сильная	506, 507
Пациентам с некардиоэмболической транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом, рекомендуется вторичная профилактика дипиридамолом в сочетании с аспирином или только клопидогрелем.	I	A	Сильная	508–511
В случае непереносимости дипиридамола (головная боль) или клопидогреля, рекомендуется использование одного аспирина	I	A	Сильная	506, 507
У пациентов с некардиоэмболическими церебральными ишемическими событиями антикоагулянты не превосходят аспирин и не рекомендованы	III	B	Слабая	512, 513
Аспирин или клопидогрел не рекомендуется пациентам без сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в связи с повышенным риском развития больших кровотечений	III	B	Слабая	507

Примечание: <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

Сокращение: ОКС – острый коронарный синдром.

#### 4.10. Антитромботическая терапия

##### 4.10.1. Антитромбоцитарная терапия у пациентов без явных ССЗ

В качестве первичной профилактики у пациентов без установленных ССЗ или цереброваскулярной патологии изучалось длительное применение аспирина в сравнении с группой контроля в систематическом обзоре шести клинических исследований, включавших 95 000 пациентов. Рабочей группой Antithrombotic Trialist' Collaboration было зафиксировано снижение риска серьезных смертельных событий с 0,57% до 0,51% в течение года [507]. Снижение пропорционального риска на 12%, главным образом, происходило из-за уменьшения частоты развития несмертельного инфаркта миокарда. В ходе анализа также было выявлено незначительное увеличение частоты развития геморрагических инсультов и снижение ишемических инсультов. Общий эффект влияния терапии на инсульт был статистически не значимым. Отмечено увеличение на 0,03% в течение года частоты развития обширных желудочно-кишечных и экстракраниальных кровотечений. При назначении аспирина риск сосудистой смертности не изменился. Аспирин не рекомендуется для первичной профилактики в виду высокого риска развития кровотечений. В исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance) у пациентов с множественными факторами риска применение клопидогреля в сравнении с аспирином, не было достоверно клинически полезным [514].

##### 4.10.2. Антитромбоцитарная терапия у больных с явными ССЗ или цереброваскулярными заболеваниями

В острой стадии церебральной ишемии, применение аспирина снижает риск развития новых сердечно-сосудистых событий в течение 2–4 недель (ОР 0,78, 95% ДИ 0,76–0,80), предотвращая четыре повторных инсульта и пять случаев сосудистой смерти на 1000 пациентов, получающих лечение [515].

Назначение двойной антитромбоцитарной терапии – клопидогреля с аспирином после эпизода острой коро-

нарной ишемии (нестабильной стенокардия, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST) вело к снижению риска развития инфаркта миокарда, инсульта и летальных исходов в течение 14 дней с 10,1% до 9,2% ( $P=0,002$ ) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) [504] и от 6,4% до 4,5% ( $P=0,03$ ) в течение 8 месяцев у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [505].

У пациентов с ОКС, которые планируются на ранее инвазивное вмешательство, двойная антитромбоцитарная терапия ингибитором P2Y<sub>12</sub> (тикагрелором или прасугрелем) с аспирином имеет больше преимуществ, чем сочетание аспирина с клопидогрелем. При приеме тикагрелора в течение 12 месяцев комбинированная конечная точка смертельных исходов вследствие сосудистых проблем, инфаркта миокарда, или инсульта составила 9,8% по сравнению с 11,7% у получавших клопидогрел (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77–0,92,  $P<0,001$ ). Существенных различий в частоте развития обширных кровотечения выявлено не было [501–503].

При назначении прасугреля конечная клиническая точка развивалась у 9,9% пациентов по сравнению с 12,1%, получавшими клопидогрел (ОР 0,81, 95% ДИ 0,73–0,90,  $P<0,001$ ). Риск больших кровотечений увеличился на фоне приема прасугреля [501].

Одним из самых изученных препаратов долгосрочной вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта или ЗПА, является аспирин. Проведенной рабочей группой Antithrombotic Trialist' Collaboration в 2009 г [507] мета-анализ 16 клинических исследований, включавших 17000 пациентов, выявил развитие риска серьезных сердечно-сосудистых событий у 6,7% пациентов в год при назначении аспирина по сравнению с 8,2% пациентов в группе контроля. Риск развития обширного инсульта составил 2,08% в год против 2,59% ( $P = 0,002$ ), коронарных событий – 4,3% в год против 5,3% ( $P = 0,0001$ ). Прием аспирина был связан с 10% снижением риска общей смерти (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82–0,99), а также с достоверным увеличением числа больших кровотечений, тем не менее, клиническая польза аспирина превышала опасность развития кровотечения.

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [509] у пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда, инсультом или периферическими сосудистыми заболеваниями были обнаружены преимущества применения клопидогреля по сравнению с аспирином; частота развития серьезных сосудистых событий при приеме клопидогреля составила 5,32% в год против 5,83% в группе аспирина ( $P=0,043$ ). Отмечено незначительное увеличение частоты кровотечений при приеме аспирина.

В исследовании MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke) у пациентов с транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом на фоне двойной антитромбоцитар-

ной терапии клопидогрел+аспирин выявлялась высокая частота серьезных кровотечений, поэтому такая терапия не рекомендуется при церебральной ишемии.

У пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт, двойная антитромбоцитарная терапия дипиридамом + аспирин оказалось более эффективной, чем применение одного аспирина [511]. Эффект, полученный от назначения таким пациентом антагонистов витамина К, не превосходил, действие, оказываемое аспирином, и также был взаимосвязан с более высоким риском кровотечений [512, 513].

У пациентов с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом прямое сравнение комбинации дипиридамом + аспирин с монотерапией клопидогрелем [508] показало, что на двух схемах терапии имела одинаковая частота развития повторных инсультов, в том числе геморрагических инсультов (916 против 898, ОР 1,01, 95% ДИ 0,92 –1,11). В группе дипиридамом + аспирин выявлена большая частота развития больших геморрагических событий (4,1% против 3,6%). Инсульты, инфаркты миокарда и сосудистая смертность составила 13,1% в обеих группах. Две схемы терапии можно считать эквивалентными.

В данном руководстве по применению кардиопротекторных лекарственных препаратов после ОКС, мы основываемся на существующих руководствах для лечения данных состояний; таким образом, во избежание повторов, эти моменты в данном руководстве освещаться не будут.

#### 4.10.3. Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий

Инсульт является одним из наиболее серьезных осложнений ФП. ФП часто не бывает диагностирована и, соответственно, не учитывается при инициации терапии у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом. Рекомендации по проведению анти тромботической терапии должны быть основаны на наличии (или отсутствии) факторов риска развития инсульта и тромбоемболии, поэтому мы в дальнейшем рекомендуем обратиться к последним рекомендациям Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology [516, 517].

##### *Наиболее важная новая информация*

- У пациентов с ОКС двойная анти тромбоцитарная терапия ингибитором P2Y<sub>12</sub> + аспирин по эффективности превосходит комбинацию клопидогрел + аспирин.

##### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Долгосрочные исследования с новыми анти тромбоцитарными препаратами по-прежнему ограничены.

#### 4.11. Строгое соблюдение назначений

##### *Ключевые положения:*

- Показатели соблюдения терапии пациентами, находящимися в группе высокого риска, а также пациентами с ССЗ по-прежнему низкие.
- Некоторые виды вмешательств со стороны врача являются эффективными при улучшении показателей

соблюдения режима терапии.

#### Рекомендации по соблюдению назначений пациентами

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	GRADE	Ссылки
Врачу необходимо оценить степень соблюдения терапии и определить причины отклонения от назначенного режима, чтобы варьировать дальнейшие меры согласно индивидуальным потребностям пациента, либо лиц в группе риска.	I	A	Сильная	518–520
В клинической практике, рекомендуется снижение дозировки препарата до минимального приемлемого уровня. Кроме того, необходимыми являются мониторинг и непосредственная связь с пациентом. В случае постоянного нарушения режима необходимо проведение различных бесед и семинаров с целью изменения отношения пациента к терапии.	Ila	A	Сильная	520

Примечание: <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

#### 4.11.1. Почему пациенты строго не придерживаются предписанной терапии?

Многочисленные исследования в данной области показали, что приверженность к терапии пациентов в группе высокого риска, а также пациентов с ССЗ является крайне низкой, что в результате приводит к неблагоприятным исходам и большим денежными затратами лечебного учреждения. Так, например, спустя 1 месяц после перенесенного острого инфаркта миокарда, 25–30% пациентов прекращают принимать, по крайней мере, один препарат, что со временем приводит к полному нарушению режима терапии.

После 1 года, < 50% пациентов показывают тенденцию к постоянному приему статинов, бета-блокаторов или препаратов для гипотензивной терапии [518, 519].

Причины нарушения режима терапии являются многофакторными. ВОЗ классифицировали все возможные

причины на пять групп, которые включают систему здравоохранения, условия, пациент, терапия и социально-экономические (табл. 18) [518].

Нарушение режима терапии, вызванное стоимостью препаратов, является одной из общих проблем для систем здравоохранения всех стран, особенно для пожилых людей и людей, имеющих низкий социально-экономический статус. Например, среди американских ветеранов зафиксировано нарушение режима приема гиполлипидемических препаратов в связи с увеличением долевых доплат страховым компаниям [521]. Даже несмотря на изменения государственной программы бесплатной медицинской помощи, направленной на снижение затрат по основным потребностям населения, не удалось снизить стоимость лекарственных препаратов необходимых бенефициарам для соблюдения режима терапии. Депрессия также удваивает риск нарушения режима терапии, как и возраст, этническая принадлежность, образование, социальная поддержка, а также степень тяжести сердечных заболеваний [522].

Как правило, нельзя выделить одну причину нарушения терапии, все они тесно взаимосвязаны, например, назначение сложных схем лечения лицам, страдающим хроническими бессимптомными заболеваниями или обладающими несколькими факторами риска, у которых отсутствует мотивация и нет четкого понимания терапевтического режима. Подобная ситуация возлагает большую ответственность на лечащего врача, которому необходимо объяснить и дать четкие рекомендации при назначении терапии [519]. Тем не менее, врачи могут не объяснить ключевые моменты назначенной терапии (например, возможные побочные эффекты, длительность приема препарата, а также необходимую частоту или временные интервалы приема) [523]. Таким образом, существует определенная необходимость в подготовке врачей для выявления факторов риска, приводящих к нарушению режима терапии и повышению ее статуса значимости.

Недавний систематический обзор показал, что некоторые виды мероприятий являются эффективными при улучшении соблюдения режима терапии при хронических заболеваниях; однако, степень влияния на соблюдение режима варьировалась, что также отразилось на клинических исходах [520]. Снижение только одной

**Таблица 18. Причины не соблюдения режима терапии, выявленные в ходе работы ВОЗ [518].**

Категория причин несоблюдения терапии	Примеры
Система здравоохранения	Низкое качество оказываемых пациентам услуг; низкий уровень знаний о препаратах и/или основных рекомендациях; недостаток общения (например, ограниченные, сложные, или ложные объяснения значимости терапии); отсутствие доступа к услугам здравоохранения, отсутствие преемственности оказания медицинской помощи.
Условия	Бессимптомная хроническая болезнь (отсутствие явных симптомов), сопутствующие психические расстройства (например, депрессии).
Пациент	Физические нарушения (например, проблемы со зрением или ловкостью); когнитивных расстройства; психологические / поведенческие факторы (например, отсутствие мотивации, низкая самооценка, импульсивность); молодой возраст
Терапия	Сложная схема терапии, побочные эффекты
Социально-экономические причины	Необразованность, высокая стоимость лекарств, низкий уровень социальной поддержки

**Таблица 19. Рекомендации для повышения мотивации среди населения**

<ul style="list-style-type: none"> <li>Сообщите всю подробную информацию о преимуществах препарата и возможных побочных эффектов, длительность приема препарата и его необходимую дозировку.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Учитывайте привычки и предпочтения пациента.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Постепенно снижайте дозировку препарата.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Обсудите с пациентом в вежливой форме причины нарушения режима терапии, а также влияния препарата на его самочувствие.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Внедрите продолжительный мониторинг и обратную связь с пациентом.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>В случае нехватки времени, попросите ассистента или медсестру осмотреть пациента.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>В случае постоянного нарушения режима терапии, проведите беседы и попытайтесь изменить отношение пациента.</li> </ul>

дозировки показало значительного повышения мотивации у пациентов (степень влияния 0,89–1,20), как и проведение других мероприятий, таких как постоянный мониторинг и обратная связь (степень влияния 0,27–1,2), специальные семинары (степень влияния 0,35–1,13), и персональные беседы с пациентами (степень влияния 0,43–1,20) [520].

В клинической практике врачам необходимо оценивать степень соблюдения режима терапии, выявлять причины, повлекшие нарушение, а также содействовать привлечению пациентов к ответственному поведению в соответствии с установленными принципами лечения (табл. 19).

Кроме того, врачам необходимо учитывать, что даже прием плацебо повышает выживаемость [524], поэтому следует помнить о том, что уже сам факт приема препаратов может влиять на улучшение здоровья и поведения в целом. Таким образом, в целом, должны быть приняты меры по улучшению соблюдения режима терапии и поведения в отношении здоровья (Раздел 4.1).

Снижение дозировки препарата лицам в группе высокого риска ССЗ может привести к назначению комбинации препаратов, так называемых «мультипрепаратов» (polypill) [525,526]. Недавнее рандомизированное исследование в фазе II для лиц среднего возраста без сердечно-сосудистых заболеваний выявили, что формулировка с приставкой «мульти» (Polycap) смогла бы уменьшить развитие множественных факторов риска [527].

*Наиболее важная новая информация*

- Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение дозировки лекарственных препаратов является эффективным подход, мотивирующим соблюдать режим назначенной терапии.

*Невыясненные моменты в доказательствах*

- Количество данных об эффективных способах влияния на пациентов ограничено (например, молодые – пожилые, мужчины и женщины, высокий или низкий социально-экономические статусы).

- «Мультипрепарат» требует дальнейшего изучения, прежде чем его можно признать эффективными для повседневной медицинской помощи.

## 5. Где должны быть предложены профилактические программы?

**Ключевые положения**

- ССЗ, развитие которых всегда можно предотвратить, являются общей причиной смертности среди женщин и мужчин.

**Рекомендации по внедрению специальных программ**

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	GRADE	Ссылка
Действия, направленные на предотвращение развития ССЗ, должны быть включены в повседневную жизнь каждого человека, начиная с раннего детства и до конца жизни.	Ia	B	Сильная	528

**Примечание:** <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

**Сокращение:** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

### Введение

Как уже было сказано в Разделе 2, профилактика ССЗ является необходимой на протяжении всей жизни человека, начиная в идеале до его рождения с обучения молодых родителей, и продолжившаяся в дошкольном возрасте (детский сад) и в течение всех школьных и университетских лет. В течение данного периода, больший акцент должен быть сделан на прививании желания к потреблению здорового питания, а также получению положительных эмоций от физической активности, чем на непосредственное объяснение важности профилактики заболеваний. Начиная с шестого класса (в возрасте 11–12 лет или даже раньше, в зависимости от социальной среды), стоит проводить воспитательные беседы о вреде курения.

Во взрослой возрастной группы, в соответствии с системой здравоохранения, возможно применение различных подходов, направленных на снижение риска развития заболеваний, в своевременной профилактике: активная общественная работа медсестер, профилактические беседы с врачами общей практики и кардиологов, разработка программ, как на базе лечебных учреждений, так и при помощи общественных организаций.

Более того, законодательная деятельность, к примеру, направленная на ограничение использования трансжирных кислот или ограничение пассивного курения, запрет на рекламу табачной продукции и программы по повышению осведомленности о факторе риска, проводимые неправительственными организациями и медицинскими обществами, идеально дополняют друг друга в пропаганде здорового образа жизни населения.

После перенесения сердечно-сосудистого события, вторичная профилактика в рамках структурированной программы реабилитации является особенно важной и экономически эффективной.

Все вышеперечисленные программы являются важными компонентами профилактики сердечно-сосуди-

стных заболеваний, но при улучшении состояния здоровья граждан нашего общества, необходимо опираться не только на систему здравоохранения; как сформулировали Brown и O'Connor: «Нам необходимо создать здоровое общество и сделать профилактику неотъемлемой частью повседневной жизни, как медицинских работников, так и граждан» [529].

#### Наиболее важная новая информация

- Запрет на курение в общественных местах, согласно закону, приводит к снижению частоты развития инфаркта миокарда.

### 5.1. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения: роль медицинских сестер

#### Ключевые положения

- Программы, направленные на обучение медсестер по профилактике заболеваний, являются эффективными во врачебной практике.

#### Рекомендации по проведению программ, направленных на обучение медицинских сестер

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	GRADE	Ссылки
Программы для обучения медсестер схемам терапии должны быть внедрены в систему здравоохранения	IIa	B	Сильная	35, 530, 531

Примечание: <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

Несколько РКИ, изучавших модели поведения и работы медицинских сестер при вторичной профилактике, подтвердили значительное снижение факторов риска у пациентов, проявление к ним терпимости, своевременный контроль уровня сахара в крови, а также контроль приема соответствующих лекарственных препаратов, что, в конечном счете, привело к снижению развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, регрессу атеросклероза коронарных артерий, а также улучшению восприятия пациентами здорового образа жизни, по сравнению с обычным подходом [530, 531]. Другие исследования продемонстрировали эффективность специализированных клиник, предоставляющих качественный медсестринский уход, по сравнению с обычными лечебными учреждениями, с большим успехом проведения вторичной профилактики, в отличие от первичной [532–534].

#### 5.1.1. Эффективные программы для обучения медсестер профилактическим мерам в различных системах здравоохранения

В ходе исследования EUROACTION, изучившего междисциплинарные программы для обучения медсестер профилактическим мерам в рамках больниц и первичной помощи при работе с пациентами с ИБС и пациентами в группе высокого риска развития ССЗ в восьми странах [35]. Данный подход был ориентирован на семью и привел к улучшению здорового образа жизни пациентов посредством соблюдения диеты, физической активности, улучшению образа жизни (диета и физическая активность), и более эффективному контролю факторов риска, таких как измерение АД в обеих группах

пациентов и привлечения внимания со стороны других пациентов, по сравнению с обычным больничным уходом. Особое преимущество данной программы – демонстрация всех ее возможностей в больницах, так и в общей практике врача, за стенами специализированных центров, в восьми различных системах здравоохранения Европы.

Различия заключаются в степени эффективности программ для медсестер, которые являются следствием недостаточного влияния на пациента, несоответствием ключевых компонентов подобного влияния или отсутствием специальных знаний, а также сопутствующих трудностей, присущих попыткам изменения данных факторов. Модели работы и поведения медицинской сестры, характеризующиеся более интенсивным и длительным взаимодействием с пациентом, продемонстрировали отличные результаты, в том числе достижение регрессии атеросклероза и снижение уровня сердечных событий [535]. Исследование EUROACTION включало в себя 8 визитов междисциплинарной команды, посещение семинаров и тренингов в течение 16-недельного курса, в отличие от других исследований, проводивших оценку результата за более короткий период.

#### 5.1.2. Непрерывное взаимодействие необходимо для изменения образа жизни

В различных исследованиях, стратегии, используемые для достижения изменений поведения и здорового образа жизни, включали индивидуальные оценки, оповещение о рисках, совместное принятие решений, участие семьи, постановку целей, индивидуальное и групповое обучение, а также мотивационные беседы. В виду различной интенсивности, продолжительности, и типа влияния предполагаемых исследований, оптимальное время работы, а также наиболее эффективные и экономически выгодные компоненты, необходимые для получения долгосрочных результатов не известны, как и их способность варьироваться в зависимости от характера пациента. Тип и продолжительность подготовки медсестер для оказания возможного влияния на пациента также отличались в данных исследованиях, равно как и участие междисциплинарных команд. Успешно оказываемое влияние на пациента, несмотря на эти различия, подтвердило основную концепцию – непрерывное взаимодействие необходимо для достижения изменений в образе жизни и улучшение понимания режима терапии. Необходимым является проведение дальнейших исследований для определения оптимального формата взаимодействия, способного привести к достижению устойчивого снижения риска, и к его возможным вариациям и адаптациям для людей с различным уровнем рисков и потребностями в области здравоохранения и сфере оказываемых медицинских услуг. Тем не менее, становление подобных моделей работы является экономически затратным [536, 537], что требует проведения дальнейшей оценки, также как и проблема снижения факторов риска и изменение отношения к первичной профилактике.

Существует действующий согласованный экспертный документ, созданный Ассоциацией медицинских сестер по профилактике ССЗ (Preventive Cardiovascular Nurses Association), Советом медицинских сестер и вспомогательного персонала (Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, CCNAP), а также Советом медицинских сестер Американской Ассоциации Сердца (Cardiovascular Nursing

Council, АНА), в котором содержится призыв к активным действиям по профилактике развития ССЗ [531]. Данный документ предоставляет обзор данных, свидетельствующих о необходимости профилактики по всему миру, подтверждая необходимость обучения и развития подобных программ для медсестер, проведение профилактических мероприятий в течение всей жизни человека, развитие здравоохранения и многоуровневой политики, осуществление подготовки медицинских сестер с учетом их активной роли в профилактике ССЗ.

Результаты показывают, что внимательное ведение пациентов медицинскими сестрами и их непосредственное участие в координированных междисциплинарных программах профилактики являются более эффективными в снижении развития ССЗ, чем повседневная методическая работа. Данные программы могут быть адаптированы для различных медицинских учреждений. Медицинские сестры составляют большую часть работников здравоохранения, и их образование во многих странах ориентировано на объяснение значимых моментов и консультирование пациентов, а также на мотивирование пациента, что является знаниями востребованными программами по профилактике. Медицинские сестры также воспринимаются обществом как надежный источник информации и помощи, и их роль, как правило, включает координацию помощи и осуществление сотрудничества с врачами нескольких специальностей. Одной из ключевых проблем в Европе для организации программ такого рода является неоднородность различных систем здравоохранения, а также различия в сестринском образовании и практики в разных странах, и восприятие медицинских сестер выходит за рамки сложившихся стереотипов. Тем не менее, необходимость в эффективных профилактических программах является неоспоримой, и опыт показывает, что именно медсестры могут успешно вести или координировать такие программы в различных условиях.

#### *Наиболее важная новая информация*

- Клиники с сестринским уходом или программы по междисциплинарной профилактике более эффективны при снижении риска развития ССЗ, чем обычные лечебные учреждения.

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Оптимальная (и наиболее экономически выгодная) интенсивность и продолжительность работы, количество необходимых компонентов должны быть выявлены для достижения устойчивого снижения риска у пациентов в группе высокого риска или с ССЗ.
- Исследования также необходимы для определения уровня знаний и навыков, необходимых для становления эффективных программ профилактики и высококвалифицированного образования.

## 5.2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в общей практике

### *Ключевые положения*

- Скрининг факторов риска включает определение липидного профиля у взрослых мужчин  $\geq 40$  лет и у женщин  $\geq 50$  лет возраста в менопаузе или после нее [42].

- Врач общей практики является ключевой фигурой при инициации, координации и обеспечении долгосрочного наблюдения при ССЗ [538].

Врачи общей практики играют решающую роль при внедрении и достижении успеха программ профилактики ССЗ в Европе. В большинстве стран они проводят  $> 90\%$  консультаций и услуг медицинского сектора (профилактика, скрининг заболеваний, мониторинг и наблюдение при хронических болезнях). В случае профилактики ССЗ им отводится особо важная роль в выявлении лиц в группе риска развития ССЗ и оценке показаний к тому или иному виду вмешательства в зависимости от уровня этих рисков.

### 5.2.1. Выявление лиц в группы риска

Несмотря на большое количество ССЗ, многие пациенты остаются недиагностированными и не подвергшимися лечению. Даже среди пациентов с диагностированными заболеваниями, имеются существенные пробелы в лечении; среди пациентов, получающих липидокорректирующую терапию, 43% так и не достигают целевого уровня общего ХС (4,5 ммоль/л, 175 мг/дл) в Европе [5], в то время как 64% не достигают целевого уровня ХС-ЛПНП в США [539]. Важным является вопрос о некачественной работе и достаточно медленном темпе снижения таких факторов риска ССЗ, как курение, высокое АД и ожирение [540].

Назначение первичной профилактики ССЗ еще хуже, по крайней мере, отчасти потому, что существуют определенные трудности в выявлении пациентов в группе риска и определения преимуществ возможных вмешательств.

Расчет глобального риска ССЗ включает в себя замену двух «традиционных» классификаций (да или нет, присутствует или отсутствует) с точки зрения наличия постоянного риска развития сердечно-сосудистых событий, например шкалой оценки риска SCORE (Раздел 3.1.3). Текущие расчеты риска развития ССЗ для дальнейшей профилактики основаны на анализе краткосрочных (5 или 10 лет) рисках и, следовательно, классификация выносит пожилых людей в группу высокого риска, а молодых – в группу низкого риска. Разработка расчета риска в течении всей жизни знаменует собой качественно новый метод в определении сердечно-сосудистого риска, который меньшего всего опирается на возраст пациента. Расчет относительного риска, а не абсолютного – еще один вариант для выделения более молодых пациентов в группу риска ССЗ.

### 5.2.2. Использование шкал оценки рисков в клинической практике

В ряде работ проведены исследования по оценке использования шкал и способов расчета для врачей первичного звена. По итогам исследования ЕОК, проведенного в шести европейских странах, была выявлена причина, почему врачи полагаются на свои знания по профилактике и лечению ИБС: не смотря на то, что большинство кардиологов и врачей (85%) знали, что в своем решении они должны основываться на оценке риска ССЗ по совокупности всех факторов рисков ССЗ, 62% из них использовали субъективные методы оценки риска, а не специальные оценочные шкалы [541]. Наиболее распространенные факторы, повлиявшие на это – государственная политика или политика местных органов здравоохранения (40%), согласие пациентов (36%), и нехватка времени (23%). Предложе-

ния для улучшения внедрения включают в себя создание ясных, простых в использовании, и понятных руководств (46% выполняют, 23% не выполняют) и финансовые стимулы (24% не выполняют).

Несмотря на то, многие врачи склонны к интуитивной оценке, основанной на личном опыте, они могут недооценивать реальную картину степени рисков ССЗ: врачи (110 врачей общей практики и 29 терапевтов) оценили риск ССЗ как менее серьезный, чем указано в рекомендациях ВОЗ и Международного общества по гипертензии (International Society of Hypertension) [542, 543]. Более того, врачи не видели необходимости назначения антигипертензивных препаратов пациентам, подходящих по критериям, описанным в рекомендациях.

### 5.2.3. Причины, препятствующие внедрению шкал оценки риска

В дополнении к внутренним ограничениям шкал риска, врачами были выделены несколько причин, препятствующих внедрению существующих шкал в клиническую практику. Опрос, проведенный среди врачей общей практики и терапевтов, работающих в двух регионах Швейцарии, показал, что 74% редко или никогда не использовали прогноз ССЗ [544] из-за опасений упрощения оценки рисков (58%) или чрезмерного использования медикаментозной терапии (54%). Более половины врачей (57%) считают, что цифровая информация, полученная в ходе обработки данных прогнозирования, является бесполезной для принятия решений в отношении лечения [544]. Голландское исследование качества качественного применения шкал риска как ключевого компонента оценки риска для первичной профилактики показало низкий уровень знаний врачей данных таблиц и, соответственно, неумение донести до пациента всю необходимую информацию, что в конечном итоге, затрудняет их внедрение в практику [545].

Пациенты могут иметь ограниченное представление о подобных шкалах и о том, как они взаимосвязаны с развитием болезни [546]. Создание учебных материалов повысит уровень образованности среди пациентов, что улучшит взаимодействие между врачом и пациентом. Ограниченные по времени консультации пациентов также являются причиной неполной оценки факторов риска [545, 547].

Врачи также обеспокоены возможной переоценкой риска на фоне всего населения страны, что может привести к злоупотреблению назначением терапий [545, 547]. Результаты норвежского исследования показывают, что использование европейской шкалы SCORE удвоит количество лиц, нуждающихся в препаратах для первичной профилактики ССЗ [548]. В данную группу лиц будут включены мужчины и пожилые люди, которые имеют показания к приему гиполипидемических препаратов. Увеличение числа пациентов, нуждающихся в получении препаратов, приведет к увеличению расходов здравоохранения. Тем не менее, моделирование стратегии эффективного использования ресурсов и выявления 70% показателя развития сердечно-сосудистых заболеваний в Великобритании способствовало определению приоритета больных на основе оценки риска ССЗ, что помогло сократить расходы в секторе здравоохранения на ≤ 45 000 по сравнению с лечением сахарного диабета и первичной стратегией лечения гипертензии [547].

### 5.2.4. Методы повышения информированности и внедрения оценочных шкал риска

Повышение осведомленности о сумме глобального риска необходимо не только пациентам, но и медицинским работникам, налогоплательщикам, и политическим деятелям. Подобные данные необходимо публиковать не только в медицинских журналах, но в других средствах массовой информации. Осознание наличия преимущества является ключевым фактором для многих пациентов. Улучшение процесса внедрения оценочных шкал возможно по средствам двух подходов: финансовая мотивация и компьютеризация. Стимулирующие выплаты зарекомендовали свою эффективность в Великобритании, где с помощью Системы качества и доходов (Quality and Outcomes Framework, СКД), были объединены доходы от первичной помощи с поставленными целями в области оказания медицинских услуг [549]. СКД представляла собой своеобразную цифровую базу, которой, при внесении данных о первичной профилактике гипертензии в регистр 2009 г, выплачивалась установленная денежная сумма. Компьютеризация может выступить, с одной стороны, в качестве одно из трех подходов, а с другой – объединить все три. Пациент может самостоятельно рассчитать свою группу риска при помощи онлайн инструментов оценки риска, таких как SCORE. Расчет уровня риска в интернете может быть произведен без введения значений холестерина или АД. Недостатком данного подхода является наличие у пациентов высокого уровня мотивации и навыков работы с персональным компьютером.

Оценка пациентов в группе высокого риска может быть выполнена с учетом использования уже существующих клинических данных о популяции, путем создания на основе оценки сосудистого риска, списка лиц, который позволит врачам оказать своевременные услуги приоритетным пациентам и, тем самым, сэкономить затраты. Данный подход нуждается в создании надежной электронной базы пациентов и, соответственно, значительного финансирования; тем не менее, создание подобной базы обеспечит рациональный подход к выявлению пациентов, нуждающихся в более срочном лечении.

Наконец, встроенный калькулятор расчета риска ССЗ автоматически обеспечивает производство оценки на основе данных, извлеченных из электронных историй болезней пациентов. Например, в Новой Зеландии, подобные модификации программного обеспечения в работе первичной медицинской помощи стали весьма успешными, увеличив показатели оценки риска ССЗ пациентов от 4,7% до 53,5% за 12 месяцев (n = 6570) [550] подобная интеграция системы PREDICT-CVD с программным обеспечением первичной медицинской помощи увеличило в четыре раза качество выявления риска ССЗ среди 3564 пациентов [551]. Недостатком такого подхода является необходимость вести электронную историю больного, как правило, за момент ведения которой, не все данные подлежат внесению, что приводит к отсутствию единого стандарта оценки.

### 5.2.5. Совершенствование выявления факторов риска

Несмотря на то, что врачи общей практики, в большинстве стран, играют важную роль в скрининге и выявлении пациентов, находящихся в группе риска развития ССЗ и,



соответственно, являющихся потенциальными кандидатурами для проведения первичной профилактики, не стоит забывать о врачах первичной медицинской помощи, которые также активно вовлечены в мониторинг и наблюдение за пациентами в группе риска, требующих активного лечения. Реализация стратегий по улучшению образа жизни и терапевтических вмешательств является общей проблемой для первичной и вторичной медицинской помощи.

#### *Наиболее важная новая информация*

- Препятствия внедрению оценки риска многочисленны: расчет риска считается процессом затратным по времени, может привести к упрощению сложной клинической картины, либо, наоборот, к излишнему лечению пациента.
- Ресурсы, затраченные на оценку риска сейчас, позволяют сократить расходы учреждения в будущем.

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Применение оценки факторов риска в общей практике и индивидуальной оценке не привело к снижению частоты развития неблагоприятных событий.
- Оценка факторов риска на основе электронных историй болезней пациентов является многообещающей, но требует более тщательного изучения.

### 5.3. Сердечно-сосудистая профилактика в первичном звене здравоохранения: роль кардиолога

#### *Ключевые положения*

- Практикующий врач-кардиолог должен выступить консультантом в случае имеющихся сомнений при назначении превентивной терапии, либо осуществить необходимые изменения в ней для достижения максимального эффекта [82, 437, 552].
- Практикующий врач-кардиолог должен регулярно сверяться с рекомендациями, данными пациенту после перенесенного сердечного события или хирургического вмешательства, после выписки из больницы [82, 437, 552].

#### 5.3.1. Кардиолог в общей практики: роль консультанта

Кардиолог, занимающийся врачебной практикой вне больницы, играет важную роль в профилактике ССЗ, выступая в качестве консультанта для врачей общей практики или терапевтов. Практикующий врач-кардиолог играет ключевую роль в оценке пациентов с ССЗ, направленных к нему после приема терапевта. Тщательный осмотр врачом-кардиологом включают в себя оценку способности переносить физическую нагрузку, измерение ЛПИ, оценку степени атеросклероза с помощью эхокардиографии. Подобный осмотр зачастую переводит пациентов из группы низкого риска в группу высокого.

Несмотря на это, выявление и лечение основных факторов риска, а также рекомендации по изменению образа жизни являются основной задачей врача общей практики или терапевта, но в случае возникновения сомнений по назначению превентивной терапии или необходимости изменения схемы данной терапии, врач кардиолог выступает в качестве непосредственного консультанта (например,

никотиновая зависимость, устойчивое ожирение, побочные эффекты, или недостаточная эффективность препаратов).

Консультации кардиолога необходимы при назначении заместительной гормональной терапии при наличии симптомов ССЗ и наличии высокого уровня риска. Также консультация кардиолога необходима при подборе антиагрегантных препаратов пациентам, перенесшим ЧКВ, с дополнительной необходимостью к назначению пероральных антикоагулянтов (например, при хронической ФП или у пациентов, перенесших протезирование клапана).

#### 5.3.2. Реализация доказательной медицины

Врач-кардиолог, исходя из существующих руководств, изучает вместе с пациентом, перенесшим неблагоприятное сердечно-сосудистое событие или вмешательство, рекомендации, данные ему после выписки из больницы, и определяет дальнейшую тактику лечения. Кардиолог также помогает пациенту следовать указанным рекомендациям, предоставляя ему дополнительную письменную информацию и контролируя их выполнение в заданные периоды времени [82, 552]. Подобный подход в работе оказывает значимое влияние на формирование промежуточного прогноза [250, 437].

Чем выше качество оказываемой медицинской помощи, основанной на руководствах и рекомендациях, тем лучше влияние, оказываемое на профилактику и, как следствие, предотвращение развития рецидивов [82, 437].

#### 5.3.3. Улучшение качества медицинских услуг с помощью электронных историй болезни

Активное введение электронных историй болезней оказывает положительное воздействие на профилактику ССЗ на уровне практикующего кардиолога. Способность идентифицировать и систематизировать всех пациентов с факторами риска, определить и документировать их данные для инициации терапии, а также возможность контроля степени снижения риска за установленные временные периоды приводит к улучшению клинических исходов. По средствам этого формируется определенная взаимосвязь между точностью внесенных данных, качеством медицинской помощи и соблюдением принципов, указанных в руководствах [437].

Обязательным является проведение специального обучения практикующих кардиологов работе с электронными медицинскими документами с целью внедрения и поддержания превентивных стратегий. Огромное значение имеет сохранение конфиденциальности информации.

#### *Наиболее важная новая информация*

- Чем выше уровень качества, оказываемой медицинской помощи, основанной на руководствах и рекомендациях, тем лучше оказываемое влияние на профилактику и развитие рецидивов.

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Необходимо проведение дальнейших исследований в области эффективности электронных историй болезней и их влияния на профилактику ССЗ за счет улучшения взаимодействия между различными поставщиками медицинских услуг и неразглашения в этой связи конфиденциальной информации.

## 5.4. Первичные программы медицинской помощи, основанной на самопомощи

### Рекомендации по программам самопомощи

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	GRADE	Ссылка
Пациенты с ССЗ могут принимать участие в программах самопомощи с целью увеличения и поддержания мотивации по снижению факторов риска, поддержанию физической формы и эффективного приема пероральных антикоагулянтов	Ia	B	Сильная	553

**Примечание:** <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

**Сокращение:** ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Во многих странах, различные фонды и организации (которые также входят в состав Европейской сети по изучению сердца, EHN) оказывают поддержку пациентам с ССЗ, которые хотят организовать свои группы помощи. Большинство подобных программ созданы пациентами с ИБС, независимо перенесли ли они инфаркт миокарда, ЧКВ, АКШ, или застойную сердечную недостаточность. Информация, касающаяся всей важности рекомендаций по лечению, имеет огромное значение для данной группы пациентов в целях достижения оптимального эффекта профилактического лечения, которое, к сожалению, имеет тенденцию нарушаться спустя 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда, последующего ЧКВ или АКШ [250]. Проведение регулярных занятий лечебной физкультуры еженедельно или с двух недельными интервалами под руководством физиотерапевта, под присмотром врача или без него, помогают подчеркнуть важность поддержания физической формы. С другой стороны, в случае учащения приступов стенокардии при физической нагрузке необходимо пройти осмотр кардиолога.

В группах самопомощи пациентам с застойной сердечной недостаточностью особое внимание уделяется следующему: коррекция веса при правильном использовании мочегонных препаратов, низкий уровень физической нагрузки, в том числе интервальные тренировки, а также поддержание мышечного тонуса путем тренировок, направленных на определенные мышечные группы, что позволяет избежать перенапряжения. Подобные занятия могут также входить в структурированную программу реабилитации [205].

Пациенты с ФП или перенесшие протезирование клапана, нуждающиеся в постоянном приеме антикоагулянтов, могут пройти специальное обучение касательно основ данной терапии, способов расчета международного нормализованного отношения (МНО) (в домашних условиях) за неделю и дозировок антагонистов витамина К для поддержания МНО в пределах индивидуальной нормы пациента с целью избегания кровотечений или тромбозов/тромбоэмболических событий.

Однако, не смотря на отсутствие в различиях конечных точек, самоконтроль дает пациентам больше независимости и приводит к улучшению качества их жизни [553]. Кроме того, пациенты, перенесшие протезирование клапана, могут столкнуться с проблемами во время других оперативных вмешательств, таких как операции предстательной железы, бедра или коленного сустава, операциях при опухоли или хирургического удаления зуба и т.д., где особое внимание необходимо

уделить периоперационному использованию антикоагулянтов, а также рекомендациям по профилактике бактериального эндокардита.

Регулярное издание специализированных журналов различными фондами и неправительственными организациями для пациентов, помогает поддерживать уровень их осведомленности о необходимом оптимальном лечении, обсуждая в статьях всю значимость улучшения образа жизни с целью контроля факторов риска или снижении факторов риска, таких как: отказ от курения, повышение уровня регулярной физической активности и питание в соответствии с разработанной диетой [554]. Также, обсуждаются инновации лечения или выявления новых побочных эффектов таких препаратов как статины, ингибиторы тромбоцитов и амиодарон. Идея создания программ самопомощи пациентам призваны повысить их ответственность в лечении болезней и повысить уровень осведомленности пациентов. Программы самопомощи являются частью социальной сферы услуг, которая выступает своеобразной платформой для взаимной поддержки, обмена идеями и осуществлению общения между пациентами, страдающими от одних и тех же заболеваний. Данные программы также способствуют улучшению и облегчению медикаментозного лечения, приводя к параллельному улучшению качества жизни пациентов, которые помогают друг другу справляться со своими заболеваниями в повседневной жизни.

#### Наиболее важная новая информация

- Организация групп самопомощи повышает независимость пациентов и качество их жизни.

#### Невыясненные моменты в доказательствах

- Отсутствие результатов рандомизированных исследований по оценке влияния групп самопомощи на конечные точки сердечно-сосудистых событий.

## 5.5. Программы на базе медицинского учреждения: внутрибольничные услуги

### Рекомендации по программам на базе медицинского учреждения

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>	степень	Ссылки
Все пациенты, выписанные из больницы и проходящие последующее лечение, должны получить полную и исчерпывающую информацию о терапии, что поможет снизить уровень развития неблагоприятных событий	I	B	высокая	250, 555

**Примечание:** <sup>a</sup> – класс рекомендаций, <sup>b</sup> – уровень доказательности

#### 5.5.1. Научно обоснованные рекомендации необходимые для оптимальной терапии

Руководства по лечению заболеваний после неблагоприятных сердечно-сосудистых событий содержат рекомендации относительно приемлемых методов лечения с целью минимизации риска развития дальнейших сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, лишь около половины всех пациентов

были выписаны из лечебных учреждений с назначением оптимальной медикаментозной терапии, как сообщается в результатах неэкспериментального исследования, включавшего 5353 пациентов с острым инфарктом миокарда [555].

Процент пациентов, выписанных с оптимальной медикаментозной терапией может варьироваться в зависимости от диагноза, у пациентов разных возрастных групп (пожилые и молодые), гендерных особенностей (мужчины и женщины), различных оперативных вмешательств, а также различных учреждений [556]; пациенты, выписанные после недостаточного лечения показывают более худший годовой прогноз [555]. В национальной программе ААС – «В соответствии с руководством» – назначение препаратов при выписке имеет определенную прогностическую значимость, являясь составной частью комплексной оценки, которая включает оценку использования иАПФ, аспирина, бета-блокаторов, назначение гиполипидемической терапии, а также отказ от курения, следование советам и консультациям. Высокий уровень безоговорочного соблюдения рекомендаций (100%) был выявлен в группе пациентов, перенесших ЧКВ (71,5%), затем в АКШ группе (65,1%), чем среди пациентов, не подвергшимся никаким вмешательствам. Многофакторный анализ 14 клинических показателей подтвердил, что статистически значимое соблюдение всех рекомендаций было в группе ЧКВ, чем в группе АКШ, самый низкий уровень зафиксирован среди пациентов, перенесших никакие вмешательства [556]. Новое руководство ЕОК предоставляет собой список контрольных мер, необходимых при выписке из больницы для обеспечения снижения факторов риска и улучшения образа жизни пациентов с диагностированным ОКС для дальнейшего включения в программы профилактики ССЗ и дальнейшей реабилитации [557].

### 5.5.2. Необходимое систематическое совершенствование программ

Внедрение интенсивных, образовательных стратегий, сформулированных American College of Cardiology (2001)/руководствами ААС по вторичной профилактике и ориентированные на мотивирование пациентов, привели к значительному увеличению соблюдения схемы терапии аспирином, иАПФ, гиполипидемическими препаратами, отказом от курения и соблюдением диеты [559].

В малоинтенсивное рандомизированное национальное исследование по улучшению качества программ были включены 458 лечебных учреждений, проводящих АКШ, которые внедрили в свою практику контрольные списки, информационные и обучающие материалы для пациентов с целью привлечения внимания к важности вторичной профилактики и последующему изменению образа жизни. Значительное увеличение показателей было связано с назначением оптимальной вторичной профилактики и соблюдением ее схемы всеми подгруппами пациентов, особенно женщинами и возрастными пациентами; тем самым, были устранены ранее существующие пробелы в лечении и особенно соблюдении гиполипидемической терапии, приеме иАПФ, а также необходимости отказа от курения. Соответственно, на кривой обучения за 2 года явно наметилась тенденция в соблюдении врачами рекомендаций, прописанных в руководствах, при выписке пациентов из лечебного учреждения [560].

Таким образом, структурированные программы по осуществлению внедрения руководств по назначению опреде-

ленной терапии для оказания максимально возможного эффекта на пациентов с целью последующего долгосрочного соблюдения ими схемы назначенной терапии.

#### *Наиболее важная новая информация*

- Внедрение программ повышения качества жизни, улучшает рекомендации при выписке.

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Все еще отсутствуют доказательства, что усилия по оптимальному лечению на стационарном этапе обеспечивают хороший результат в долгосрочной вторичной профилактике кардиальных событий.

- Соответствующие своевременные дополнительные интервенционные вмешательства также могут понадобиться.

## 5.6. Программы для больницы: специализированные профилактические центры

### Рекомендация для специализированных профилактических центров

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>	GRADE	Ссылки
Всем пациентам, требующим госпитализации или инвазивного вмешательства после острых ишемических событий следует участвовать в программах сердечно-сосудистой реабилитации для улучшения прогноза путем изменения образа жизни и повышения приверженности к лечению.	Ia	B	Сильная	205,250

**Примечание:** <sup>а</sup> – класс рекомендаций, <sup>б</sup> – уровень доказательности

После сердечно-сосудистого события, назначается регулярный прием лекарственных средств в течение неопределенно долгого времени, такое же значение уделяется изменению образа жизни, направленного на снижение риска повторных ишемических событий. В рандомизированных исследованиях у пациентов со структурированным режимом лечения и частыми посещениями после ОКС регистрируется высокий комплаинс и низкий уровень неблагоприятных исходов. [561].

### 5.6.1. Сердечно-сосудистые реабилитационные центры помогают улучшить образ жизни

Обычно у пациентов в течение 6 месяцев выписки из больницы начинают ухудшаться соблюдение схем лечения и комплаинс по изменению образа жизни. Приверженность рекомендациям (диеты, упражнения и прекращение курения) после ОКС ассоциировано со значительно более низким риском повторных сердечно-сосудистых событий [250]. Реабилитация после кардиальных событий или мероприятия в специализированных центрах помогает поддерживать долгосрочную приверженность оптимальному лечению, путем просвещения пациента и неоднократного повторения значимости сохранения назначенного лечения и рекомендованного образа жизни.

### 5.6.2. Сердечно-сосудистая реабилитация является экономически эффективной

Кардиологическая реабилитация считается экономически эффективным мероприятием после острых коронарных событий. Она улучшает прогноз, сокращая периодические госпитализации и медицинские расходы, в то же время, продлевая жизнь [563]. Сердечно-сосудистая реабилитация после кардиальных событий – это рекомендация класса I ЕОК, AAC и American College of Cardiology [139, 205, 563, 564].

В то время как основные компоненты и цели сердечно-сосудистой реабилитации стандартизированы и изложены в позиционном документе [205], структура и тип сердечно-сосудистой реабилитации различаются в разных странах. Важную роль играют традиции системы здравоохранения и показатели стоимости. Реабилитационные центры постоянного пребывания, где пациент удаляется из его или ее обычной деятельности, живет в идеальных условиях 2–3 недели, принимает необходимые лекарства и ведет здоровый образ жизни, являются одним из вариантов реабилитации в некоторых европейских странах, обычно такая реабилитация сопровождается амбулаторными учебными занятиями в домашних условиях. Другие страны выступают за амбулаторные реабилитационные отделения, где пациент пребывает один или два раза в неделю и участвует в реабилитационной программе в течение нескольких месяцев, пытаясь осуществить изменения образа жизни в его или ее обычной среде, в том числе после возвращения на работу.

В трехлетнем мультицентровом РКИ было проведено сравнение долгосрочного, усиленного, многофакторного образования и изменения образа жизни, координируемых кардиологом, против обычного ухода после стандартной сердечно-сосудистой реабилитационной программы (круглосуточного пребывания или амбулаторного) после инфаркта миокарда в центре сердечно-сосудистой реабилитации. Усиленное многофакторное образование оказалось эффективным в уменьшении факторов риска и приверженности к терапии со временем, значительном улучшении образа жизни (т. е. упражнения, диета, устойчивость к психосоциальному стрессу и уменьшение массы тела). Клинические конечные точки также были значительно сокращены: сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда плюс инсульт на 33% ( $P = 0,02$ ), кардиальная смерть плюс нефатальный инфаркт миокарда на 36% ( $P = 0,02$ ), все инсульты на 32% и вся смертность на 21% ( $P =$  не значительный) [565].

### 5.6.3. Проблемы сердечно-сосудистой реабилитации: женский пол и сопутствующие заболевания

Ожидаемыми результатами деятельности сердечно-сосудистой реабилитации являются улучшение показателей клинической стабильности и компенсация пациентов, снижение общего сердечно-сосудистого риска, повышение приверженности к фармакотерапии и улучшение профиля здорового образа жизни, что ведет к улучшению качества жизни и улучшению прогноза. Однако необходимы ранние специализированные долгосрочные усилия, чтобы поддержать приверженность к терапии и здоровому образу жизни.

Особой проблемой для программ реабилитации являются пожилые пациенты и женщины [205, 566], а также пациенты с коморбидными состояниями, такими как преходящие ишемические атаки или инсульты, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая почечная недостаточность.

Новым вызовом всей Европе является удовлетворение запросов этнических меньшинств с учетом значительных различий культурных ценностей, с отсутствием знания языка их страны проживания [205]. Успех усилий по реабилитации и вторичной профилактике зависит от высокого уровня индивидуальной помощи и поддержки с тщательной клинической оценкой не только сердечно-сосудистой системы, включая психосоциальную диагностику и выявление коморбидных состояний.

### 5.6.4. Повторные программы улучшают приверженность

Из большого обсервационного исследования стало известно, что количество программ реабилитации имеет огромное значение, то есть, от продолжительности и интенсивности вмешательства, а также мотивации участника зависит улучшение прогноза [67]. Аналогичные результаты получены в исследовании GOSPEL (Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI), где долгосрочное вмешательство было более эффективным, чем краткосрочный курс [565]. Применяется ли курс реабилитации в амбулаторных условиях или курс круглосуточного пребывания, вероятно, имеет меньшее значение. Продолжительность программы, образовательный уровень и мотивация пациента имеют значение для долгосрочного результата [205]. Уровень участия в программах реабилитации после сердечно-сосудистых событий гораздо меньше, чем хотелось бы: только 30% пациентов в Европе принимают участие в таких программах, со значительными различиями между странами [5]. Кардиологическая реабилитация является экономически эффективной с точки зрения общества, поэтому одной из основных задач в будущем станет улучшение этих низких показателей участия пациентов во всей Европе.

#### *Наиболее важная новая информация*

- Кардиологическая реабилитация является экономически эффективной в снижении риска сердечно-сосудистых событий

#### *Невыясненные моменты в доказательствах*

- Оптимальная продолжительность сердечно-сосудистой реабилитационной программы остается неизвестной.
- Внедрение программ повышения качества жизни, улучшает рекомендации при выписке.

## 5.7 Программы неправительственных организаций

### *Ключевое положение*

- Неправительственные организации являются важными партнерами в деле содействия профилактической кардиологии для медицинских работников.

ЕНН – это базирующийся в Брюсселе альянс фондов Сердца и дружественных неправительственных организаций всей Европы с организациями-членами в 26 странах. ЕНН играет ведущую роль в профилактике ССЗ и инсульта через информационно-пропагандистскую деятельность, создание сетей образования и поддержки пациентов. Эти усилия могут изменить ситуацию, когда осложнения ССЗ являются основной причиной преждевременной смерти и инвалидизации во всей Европе [568]. Для достижения этой цели ЕНН добива-

ется влияния на европейских политиков; пропагандирует здоровый образ жизни; создает и развивает связи между организациями, занимающимися сохранением сердечно-сосудистого здоровья и профилактикой ССЗ; собирает и распространяет информацию, касающуюся здоровья сердца; укрепляет потенциал членства в организации.

ЕНН работает через группу экспертов, специализирующихся на питании для здорового сердца; политике табакокурения и отказе от курения; гигиене и психосоциальных факторах; физической активности, как естественной части повседневной жизни.

ЕНН способствует созданию сети среди своих активно работающих членских организаций для поддержки пациентов после инфарктов и инсультов.

Примерно половина членов организаций входят в эту категорию. Члены организации с ССЗ обеспечивают возможность получения пациентами поддержки от своих сверстников. Они обеспечивают пациента информацией в виде брошюр и веб-материалов, которые способствуют кардиологической реабилитации.

## 5.8. Деятельность на Европейском политическом уровне

### *Ключевые положения*

- Европейская Хартия Здорового Сердца знаменует начало новой эры политического участия в кардиологической профилактике.

В 2002 г Совет ЕОК отметил его будущее участие в политике в области здравоохранения, объявив о стратегии для государств-членов на 40% сокращение смертности от ССЗ.

Естественно, чтобы медицинским специалистам успешно воздействовать на ЕС и на национальные правительства в вопросах принятия политических решений, необходимо создать сильные общественные союзы с другими организациями здравоохранения: неправительственными (такие как ЕНН) и местными органами здравоохранения. Такая работа началась путем предоставления точной информации и тревожных статистических данных об огромном экономическом бремени и неоднородности ССЗ по всей Европе, в конечном итоге это привело к формированию четкого понимания о необходимости согласованных действий всех государств-членов ЕС и Европейской комиссии для решения проблемы ССЗ.

Эта инициатива партнёрства последовала во время председательства в ЕС Ирландии в 2004 г. Был сделан вывод, что в большинстве случаев ССЗ можно предотвратить путем изменения образа жизни и надлежащего использования медикаментозных препаратов. Последующие Заключение Совета

ЕС по ССЗ были первым политическим заявлением на уровне ЕС, которое признало потребность улучшения сердечно-сосудистого здоровья в Европе.

Успешное сотрудничество с ЕНН во время председательства в ЕС Люксембурга, Австрии и Португалии подготовили почву для создания Европейской Хартии Здорового Сердца. Эта Хартия была принята в июне 2007 г в Европейском парламенте и была одобрена Европейской Комиссией и Европейским отделением ВОЗ. Это позволило Европейскому парламенту принять Резолюцию о мерах по решению проблем сердечно-сосудистых заболеваний, необходимости сильных политических решений по профилактике ССЗ в Европе [568].

Хартия излагает универсальные цели и задачи для профилактики ССЗ и определяет действия, которые необходимо принять для достижения этих целей. Она была переведена на 26 языков и официально принята 30 членами ЕС и другими европейскими государствами [6].

В последующем периоде времени ЕОК приняло направление сотрудничества с политиками, для объединения усилий в борьбе с другими заболеваниями, что может сделать эти усилия более убедительными и мощными.

Для достижения успеха, необходимо объединения науки и политики для преодоления бремени этих заболеваний. В июне 2009 г ЕОК пригласило к сотрудничеству медицинские организации, изучающие патологии, ухудшающие уровень здоровья в ЕС: диабет, респираторные заболевания и рак. Цель совместных действий — разработка рекомендаций с достаточным уровнем доказательности. Четыре фактора риска были определены как представляющие общие интересы для совместного противодействия: табакокурение, неправильное питание, избыточное потребление алкоголя, малая физическая активность. Таким образом, был создан European Chronic Disease Alliance. В этот союз в настоящее время входят 10 некоммерческих европейских организаций, представляющих >100000 медицинских специалистов. Альянс объединяет специалистов, занимающихся проблемами основных неинфекционных хронических заболеваний, включая болезни сердца, инсульты, артериальную гипертензию, диабет, болезни почек, рак, респираторные заболевания и заболевания печени [172]. Альянс, который будет способствовать снижению факторов риска населения, имеет потенциал большего влияния на охрану общественного здоровья и здравоохранение. В заключение авторы рекомендаций полагают, что этот документ будет способствовать достижению реального партнерства среди политиков, врачей, сотрудничающего медицинского персонала, научных ассоциаций, некоммерческих фондов Сердца, добровольных организаций и ассоциаций потребителей для содействия в укреплении здоровья населения, повышении уровня первичной и вторичной профилактики на клиническом уровне, используя возможности доказательной медицины от экспериментальных до популяциях исследований.

Текст «Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (версия 2012)» аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEMS). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале. Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и ЕОК <http://www.escardio.org/guidelines>.

## Литература

- 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>.
- World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
- Last JM, ed. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- Ferret 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.
- 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.
- O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2: S58–S60.
- 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.
- 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.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, 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.
- 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.
- 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.
- World Health Organization, Regional Office for Europe. The Prevention and Control of Major Cardiovascular Diseases. Report of a Conference. 1973. Report No. Euro 8214.
- Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart* 2009;95:740–746.
- 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.
- Tunstall-Pedoe H (World Health Organization). MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>.
- 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.
- 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.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32–38.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23:119–127.
- Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997;349:570; author reply 572–573.
- 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.
- 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.
- 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.
- Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752–753.
- Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2009;30:1027–1029.
- 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>.
- 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.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUR OASPIRE 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.
- 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.
- 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.
- 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, Knappont M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruijter 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, Altimir 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, Tokgozoglul 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
- 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 G, 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, Tokgozoglul 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, Mancia 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, Alftan 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, Jurkovic 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, Jurkovic 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 14786 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 WW, 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 risk factors 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 aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 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. Shibeshi WA, 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 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 14786 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-Strobo 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 risk factors 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, Gynzelberg 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 aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 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. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2021–2027.
109. Szekeley A, Balog P, Benko E, Breuer T, Szekeley 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 reactivity, 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 socioeconomic 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 37485 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;35:0699–706.
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, Schuijff 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. Schermund 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, Coool 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, Schuijff 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 randomized 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, Jurkovic 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, Crane 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, Maffham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tober 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. Moe 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 and 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, Story 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, Grantham 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, Helmer 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. Heatherington 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 cytosine 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, Ramesh 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, LeClerc 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, Daviglius 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, Davi GL, 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, Lathyrus 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, Briançon 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 signaling 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 de Winter 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, Sawa 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.
325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:269–276.
326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297: H1171–H1193.
327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39:923–935.
328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754–761.
329. Tipton CM. ACSM's Advanced Exercise Physiology. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk–protection paradox. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:189–195; quiz 196–187.
331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association

- Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
332. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidebuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:446–458.
  333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7: CD001800.
  334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666–671.
  335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139–2143.
  336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.
  337. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450.
  338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
  339. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.
  340. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902–906.
  341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology* 2005;103:113–117.
  342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3: CD003331.
  343. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, West R, Moxham T, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8: CD002902.
  344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB, Carney RM, Raczynski JM, Cowan MJ, Berkman LF, Kaufmann PG. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med* 2004;66:475–483.
  345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792–798.
  346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004;66:466–474.
  347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32–36.
  348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25–32.
  349. Cossette S, Frasure-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med* 2001;63:257–266.
  350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart 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 followup 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 de Winter 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, Sava 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.
  325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:269–276.
  326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297: H1171–H1193.
  327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39:923–935.
  328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754–761.
  329. Tipton CM. ACSM's Advanced Exercise Physiology. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
  330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk-protection paradox. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:189–195; quiz 196–187.
  331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American

- Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
332. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidbuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18: 446–458.
  333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7: CD001800.
  334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666–671.
  335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139–2143.
  336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.
  337. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450.
  338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
  339. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.
  340. Franklin BA, Bondzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902–906.
  341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology* 2005;103:113–117.
  342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3: CD003331.
  343. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, West R, Moxham T, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8: CD002902.
  344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB, Carney RM, Raczynski JM, Cowan MJ, Berkman LF, Kaufmann PG. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med* 2004;66:475–483.
  345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792–798.
  346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study. *Psychosom Med* 2004;66:466–474.
  347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32–36.
  348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25–32.
  349. Cossette S, Frasura-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med* 2001;63:257–266.
  350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Gender-specific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart 389. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, McCullough PA, Ren Fielding C, Franklin BA. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1683–1701.
  390. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878–884.
  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.
  392. McFadden CB, Bensing CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18:276–286.
  393. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380–382.
  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.
  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.
  396. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
  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.
  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.
  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.
  400. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;31:883–891.
  401. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–1762.
  402. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
  403. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157–2172.
  404. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051.
  405. Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson HR, Wilson TW, Dobson RT, Blackburn JL. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007;25:1499–1505.
  406. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2301–2307.
  407. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.
  408. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
  409. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
  410. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–716.
  411. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141–1145.

412. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
413. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–1249.
414. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680.
415. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821–848.
416. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
417. Verberk W, Kroon AA, de Leeuw PW. Masked hypertension and white-coat hypertension prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2127; author reply 2127–2128.
418. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ, Masoudi FA, Dickinson LM, Steiner JF. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008;121:870–875.
419. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343–2349.
420. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007;99:1413–1420.
421. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaute E, Woo KS, Zannad F. Mannheim intimamedia thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346–349.
422. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535.
423. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113:664–670.
424. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–2169.
425. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495–499.
426. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565–1576.
427. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–1018.
428. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
429. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
430. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gattin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
431. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
432. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
433. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
434. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
435. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
436. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
437. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933–944.
438. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
439. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
440. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755–1762.
441. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 1998;317:703–713.
442. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220–1226.
443. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
444. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
445. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
446. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
447. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772.
448. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular



- events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
449. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
450. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394–403.
451. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
452. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–125.
453. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81–106.
454. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
455. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
456. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
457. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490–1500.
458. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration, mortality. The Whitehall Study. *JAMA* 1992;267:70–76.
459. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
460. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338: b2376.
461. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–1781.
462. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
463. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
464. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–2633.
465. Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V. Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1967;36:77–82.
466. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized 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 syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
469. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453–463.
470. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387–392.
471. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, D'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
472. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD000123.
473. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF, HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2: CD005019.
474. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006–2016.
475. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481–492.
476. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224–233.
477. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
478. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovonen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
479. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102: p1K–34K.
480. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovonen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
481. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
482. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
483. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
484. Reiner Z. How to improve cardiovascular diseases prevention in Europe? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:451–454.
485. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728–1735.
486. Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P,

- McDonagh T, Moulin C, Popescu B, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Agewall S, Blinc A, Bulvas M, Cosentino F, De Backer T, Gottsater A, Gulba D, Guzik TJ, Jonsson B, Kesmarky G, Kitsiou A, Kuczmik W, Larsen ML, Madaric J, Mas JL, McMurray JJ, Micari A, Mosseri M, Muller C, Naylor R, Norrving B, Oto O, Pasierski T, Plouin PF, Ribichini F, Ricco JB, Ruilope L, Schmid JP, Schwehr U, Sol BG, Sprynger M, Tiefenbacher C, Tsioufis C, Van Damme H. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.
487. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980–989.
488. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–1109.
489. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313–321.
490. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001;104:2892–2897.
491. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285:2729–2735.
492. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 1246–1261.
493. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
494. Le VV, Racine N, Pelletier GB, Carrier M, Cossette M, White M. Impact of ezetimibe on cholesterol subfractions in dyslipidemic cardiac transplant recipients receiving statin therapy. *Clin Transplant* 2009;23:249–255.
495. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–1565.
496. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijec Vjesn* 2005;127:65–68.
497. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1535–1545.
498. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tieryn C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144–152.
499. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WW, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319–335.
500. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:19–28.
501. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
502. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Geseheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
503. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
504. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–1621.
505. Investigators TCT. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
506. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
507. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioli MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
508. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–1251.
509. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
510. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.
511. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3: CD001820.
512. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–1451.
513. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD000248.
514. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
515. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240–1249.
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.
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. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
518. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–3035.
519. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.
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.
521. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation* 2009;119:390–397.
522. Gehl 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.

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.
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.
525. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2005;143:593–599.
526. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006;27:1651–1656.
527. Indian Polycap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:1341–1351.
528. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC Jr, Hayman LL, Lloyd-Jones D, Pandey DK, Sanchez EJ, Schram AP, Whitsel LP. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:967–990.
529. Brown JR, O'Connor GT. Coronary heart disease and prevention in the United States. *N Engl J Med* 2010;362:2150–2153.
530. Berra K, Miller NH, Fair JM. Cardiovascular disease prevention and disease management: a critical role for nursing. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:197–206.
531. Berra K, Fletcher BJ, Hayman LL, Miller NH. Global cardiovascular disease prevention: a call to action for nursing: the global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26: S1–S2.
532. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomized trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40–46.
533. Campbell NC, Ritchie LD, Thain J, Deans HG, Rawles JM, Squair JL. Secondary prevention in coronary heart disease: a randomised trial of nurse led clinics in primary care. *Heart* 1998;80:447–452.
534. Koelewijn-van Loon MS, van der Weijden T, Ronda G, van Steenkiste B, Winkens B, Elwyn G, Grol R. Improving lifestyle and risk perception through patient involvement in nurse-led cardiovascular risk management: a cluster-randomized controlled trial in primary care. *Prev Med* 2010;50:35–44.
535. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, Farquhar JW. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975–990.
536. Mancia G, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertens Suppl* 2009; 27: S19–S23.
537. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31: 967–975.
538. Zhao L, Kolm P, Borger MA, Zhang Z, Lewis C, Anderson G, Jurkovic CT, Borkon AM, Lyles RH, Weintraub WS. Comparison of recovery after mitral valve repair and replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1257–1263.
539. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Am Heart J* 2008;156:112–119.
540. Wood DA. Clinical reality of coronary prevention in Europe: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys. Paper presented at: The 29th Annual Congress of the European Society of Cardiology. Vienna, Austria. 1–5 September, 2007.
541. Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the 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 cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J Hypertens* 2004;22:65–71.
543. 1999World Health Organization–International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151–183.
544. Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular prediction rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract* 2007;8:1.
545. van Steenkiste B, van der Weijden T, Stoffers HE, Grol R. Barriers to implementing cardiovascular risk tables in routine general practice. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:32–37.
546. van Steenkiste B, van der Weijden T, Timmermans D, Vaes J, Stoffers J, Grol R. Patients' ideas, fears and expectations of their coronary risk: barriers for primary prevention. *Patient Educ Couns* 2004;55:301–307.
547. Marshall T. Estimating the value of information in strategies for identifying patients at high risk of cardiovascular disease. *Inform Prim Care* 2006;14:85–92.
548. Hartz I, Njolstad I, Eggen AE. Does implementation of the European guidelines based on the SCORE model double the number of Norwegian adults who need cardiovascular drugs for primary prevention? The Tromso study 2001. *Eur Heart J* 2005;26:2673–2680.
549. Hedback B, Perk J. 5-year results of a comprehensive rehabilitation programme after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8:234–242.
550. Sinclair G, Kerr A. The Bold Promise Project: a system change in primary care to support cardiovascular risk screening. *N Z Med J* 2006;119: U2312.
551. Wells S, Furness S, Rafter N, Horn E, Whittaker R, Stewart A, Moodabe K, Roseman P, Selak V, Bramley D, Jackson R. Integrated electronic decision support increases cardiovascular disease risk assessment four fold in routine primary care practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:173–178.
552. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC Jr, Havas S, Labarthe DR, Limacher MC, Lloyd-Jones DM, Mora S, Pearson TA, Radford MJ, Smetana GW, Spertus JA, Swegler EW. AHA/ACC [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation* 2009;120:1296–1336.
553. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, Vertrees JE, Shih MC, Holodniy M, Lavori P. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608–1620.
554. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1690–1696.
555. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, Tebbenjohanns J, Gohlke H, Senges J, Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:604–609.
556. Hiratzka LF, Eagle KA, Liang L, Fonarow GC, LaBresh KA, Peterson ED. Atherosclerosis secondary prevention performance measures after coronary bypass graft surgery compared with percutaneous catheter intervention and nonintervention patients in the Get With the Guidelines database. *Circulation* 2007;116:1207–1212.
557. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hasdai A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen S, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
558. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene J, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577–1579.
559. Yam FK, Akers WS, Ferraris VA, Smith K, Ramaiah C, Camp P, Flynn JD. Interventions to improve guideline compliance following coronary artery bypass grafting. *Surgery* 2006;140:541–547; discussion 547–552.
560. Williams JB, DeLong ER, Peterson ED, Dokholyan RS, Ou FS, Ferguson TB Jr. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: findings of a national randomized controlled trial and sustained society-led incorporation into practice. *Circulation* 2011;123:39–45.
561. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of

- highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152–2159.
562. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercisebased rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1: CD001800.
563. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
564. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 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 Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366–1374.
565. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194–2204.
566. 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1230–1250.
567. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121:63–70.
568. European Parliament. Resolution on action to tackle cardiovascular disease. 2007. Procedure: 2007/2601 (RSP). <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0346+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN>.