

Европейски препоръки 2016 за превенция на сърдечно-съдовите заболявания в клиничната практика

Шеста съвместна работна група на European Society of Cardiology (ESC) и други дружества по превенция на сърдечно-съдовото заболяване в клиничната практика (включително представители на 10 дружества и поканени експерти)

Разработени със специалното участие на Европейската асоциация по сърдечно-съдова превенция и рехабилитация (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, EACPR)

Автори/членове на работната група: Massimo F. Piepoli* (Председател) (Италия), Arno W. Hoes* (Председател) (Холандия), Stefan Agewall (Норвегия)¹, Christian Albus (Германия)⁹, Carlos Brotons (Испания)¹⁰, Alberico L. Catapano (Италия)³, Marie-Therese Cooney (Ирландия)¹, Ugo Corrà (Италия)¹, Bernard Cosyns (Белгия)¹, Christi Deaton (Обединено кралство)¹, Ian Graham (Ирландия)¹, Michael Stephen Hall (Обединено кралство)⁷, F. D. Richard Hobbs (Обединено кралство)¹⁰, Maja-Lisa Løchen (Норвегия)¹, Herbert Löllgen (Германия)⁸, Pedro Marques-Vidal (Швейцария)¹, Joer Perk (Швеция)¹, Eva Prescott (Дания)¹, Josep Redon (Испания)⁵, Dimitrios J. Richter (Гърция)¹, Naveed Sattar (Обединено кралство)², Yvo Smulders (Холандия)¹, Monica Tiberi (Италия)¹, H. Bart van derWorp (Холандия)⁶, Ineke van Dis (Холандия)⁴, W. M. Monique Verschuren (Холандия)¹

Допълнителен участник: Simone Binno (Италия)

* Кoresпoндeнти: Massimo F. Piepoli, Heart Failure Unit, Cardiology Department, Polichirurgico Hospital G. Da Saliceto, Cantone Del Cristo, 29121 Piacenza, Emilia Romagna, Italy, Tel: +39 0523 30 32 17, Fax: +39 0523 30 32 20, E-mail: m.piepoli@alice.it, m.piepoli@imperial.ac.uk.

Arno W. Hoes, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, PO Box 85500 (HP Str. 6.131), 3508 GA Utrecht, The Netherlands, Tel: +31 88 756 8193, Fax: +31 88 756 8099, E-mail: a.w.hoes@umcutrecht.nl.

Рецензентите от Комитета по практически препоръки (Committee for Practice Guidelines, CPG) на ESC и националните кардиологични дружества са посочени в Приложението.

Подразделения на ESC участвали в разработката на този документ:

Асоциация: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care.

Работни групи: Cardiovascular Pharmacotherapy.

Съдържанието на тези препоръки на European Society of Cardiology (ESC) се публикува само за лични и образователни цели. Не се разрешава комерсиалната употреба. Никаква част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено съгласие на ESC. Разрешение може да бъде получено след изпращане на писмена молба до Oxford University Press, издател на European Heart Journal и инстанция оторизирана да дава такива разрешения от името на ESC.

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят становищата на ESC постигнати след внимателно обмисляне на научните и медицинските знания и доказателства налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръките на ESC и други официални препоръки или насоки издадени от съответните обществени здравни органи, по-специално по отношение на добрата практика в здравеопазването или терапевтичните стратегии. Здравните специалисти са насърчавани да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC при подготовката на клиничната си преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат правилни и точни решения, съобразени със здравословното състояние на конкретния пациент и след обсъждане с него, а когато е необходимо и с лицето полагащо грижи за него. Освен това, Препоръките на ESC не освобождават здравния специалист от отговорността да се запознае изцяло и внимателно със съответните официални актуални указания или насоки публикувани от компетентните обществени здравни органи, за да подходи към всеки отделен случай според утвърдените научни данни, в съответствие с етичните и професионалните му задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на тяхното предписване.

© Европейско дружество по кардиология 2016. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

Actavis • AstraZeneca • **BAYER** • NOVARTIS • SANOFI

Рецензенти: Guy De Backer (CPG, координатор) (Белгия), Marco Roffi (CPG, координатор) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция)¹, Norbert Bachl (Австрия)⁸, Héctor Bueno (Испания)¹, Scipione Carerj (Италия)¹, Leslie Cho (САЩ)¹, John Cox (Ирландия)¹⁰, Johan De Sutter (Белгия)¹, Günther Egidi (Германия)¹, Miles Fisher (Обединено кралство)², Donna Fitzsimons (Обединено кралство)¹, Oscar H. Franco (Холандия)¹, Maxime Guenoun (Франция)¹, Catriona Jennings (Обединено кралство)¹, Borut Jug (Словения)⁴, Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия)¹, Kornelia Kotseva (Обединено кралство)¹, Gregory Y.H. Lip (Обединено кралство)¹, François Mach (Швейцария)¹, Giuseppe Mancía (Италия)⁵, Franz Martin Bermudo (Испания)⁷, Alessandro Mezzani (Италия)¹, Alexander Niessner (Австрия)¹, Piotr Ponikowski (Полша)¹, Bernhard Rauch (Германия)¹, Lars Rydén (Швеция)¹, Adrienne Stauder (Унгария)⁹, Guillaume Turc (Франция)⁶, Olov Wiklund (Швеция)³, Stephan Windecker (Швейцария)¹, Jose Luis Zamorano (Испания)¹.

Дружества: ¹European Society of Cardiology (ESC); ²European Association for the Study of Diabetes (EASD); ³European Atherosclerosis Society (EAS); ⁴European Heart Network (EHN); ⁵European Society of Hypertension (ESH); ⁶European Stroke Organisation (ESO); ⁷International Diabetes Federation European Region (IDF Europe); ⁸International Federation of Sport Medicine (FIMS); ⁹International Society of Behavioural Medicine (ISBM); ¹⁰WONCA Europe.

Редактор: доц. д-р Иван Груев – Завеждащ звено по Функционална диагностика към НМТБ „Цар Борис III“, Член на Управителния съвет на Дружество на Кардиолозите в България, Българска лига по хипертония, European Society of Cardiology, European Association of Echocardiography, European association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Член на Медицинската комисия на Българския Футболен Съюз.

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на тези препоръки са публикувани в уебсайта на ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 23 май 2016

Ключови думи Препоръки • Кръвно налягане • Клинични условия • Диабет • Здравословен начин на живот • Липиди • Хранене • Физическа активност • Популация • Превенция • Първична помощ • Психосоциални фактори • Рехабилитация • Оценка на риска • Лечение на риска • Тютюнопушене • Заинтересована странаи

Съдържание

Съкращения и акроними	4
1. Какво значи превенция на сърдечно-съдовото заболяване? ...	5
1.1. Дефиниция и обосновка	5
1.2. Разработване на препоръките на 6-та съвместна работна група	6
1.3. Цена–ефективност на превенцията	6
2. Кой би имал полза от превенцията?	
Кога и как да се оценява риска и да се дава приоритет	7
2.1. Количествена оценка на общия сърдечно-съдов риск	7
2.2. Кога се прави оценка на общия сърдечно-съдов риск?	8
2.3. Как се изчислява общият сърдечно-съдов риск?	9
2.3.1. Десетгодишен сърдечно-съдов риск	9
2.3.2. Възраст на сърдечно-съдовия риск	13
2.3.3. Количествена оценка на доживотния vs. 10-годишния сърдечно-съдов риск	13
2.3.4. Страни с нисък, висок и много висок риск	13
2.3.4.1. Кой страни са с нисък риск?	13
2.3.4.2. Кой страни са с висок риск и много висок риск?	13
2.3.5. Как да използваме картите за оценка на риска	14
2.3.6. Модификатори на изчисления общ сърдечно-съдов риск	17
2.3.7. Рискови категории: приоритети	18
2.3.8. Цели на рисковите фактори	18
2.3.9. Изводи	18

2.4. Други рискови маркери	18
2.4.1. Фамилна анамнеза/(епо)генетика	18
2.4.1.1. Фамилна анамнеза	19
2.4.1.2. Генетични маркери	19
2.4.1.3. Епигенетика	19
2.4.2. Психосоциални рискови фактори	19
2.4.3. Циркулиращи и уринни биомаркери	20
2.4.4. Измерване на предклиничното съдово увреждане	21
2.4.4.1. Коронарен артериален калций	22
2.4.4.2. Каротиден ултразвук	22
2.4.4.3. Артериална ригидност	22
2.4.4.4. Индекс глезен–ръка	23
2.4.4.5. Ехокардиография	23
2.4.5. Клинични състояния повлияващи риска от сърдечно-съдово заболяване	23
2.4.5.1. Хронично бъбречно заболяване	23
2.4.5.2. Грип	23
2.4.5.3. Периодонтит	23
2.4.5.4. Пациенти лекувани за онкологична болест	23
2.4.5.5. Автоимунна болест	24
2.4.5.6. Синдром на обструктивна сънна апнея	25
2.4.5.7. Ерекtilна дисфункция	25
2.5. Съответни групи	25
2.5.1. Лица на възраст <50 години	26
2.5.1.1. Оценка на риска от сърдечно-съдово заболяване при лица на възраст <50 години	26
2.5.1.2. Лечение на риска от сърдечно-съдово заболяване при лица на възраст <50 години	26

2.5.2. Лица в напреднала възраст.....	26	3а.7.8. Изчислени липопротеинови параметри.....	40
2.5.2.1. Хипертония.....	26	3а.7.8.1. Холестерол в липопротеини с ниска	
2.5.2.2. Захарен диабет.....	27	плътност.....	40
2.5.2.3. Хиперлипидемия.....	27	3а.7.8.2. Холестерол в липопротеините	
2.5.3. Специфични за женския пол състояния.....	27	с ниска плътност (точен в проби	
2.5.3.1. Акушерски състояния.....	27	взети не на гладно).....	40
2.5.3.2. Неакушерски състояния.....	27	3а.7.8.3. Остатъчен холестерол.....	41
2.5.4. Етнически малцинства.....	28	3а.7.9. Изключване на вторична и фамилна	
3а. Как да интервенираме на индивидуално ниво:		дислипидемия.....	41
интервенции върху рисковите фактори.....	29	3а.7.10. Кой трябва да бъде лекуван и какви са	
3а.1. Промяна в поведението.....	29	целите?.....	42
3а.2. Психосоциални фактори.....	30	3а.7.11. Пациенти с бъбречна болест.....	42
3а.3. Обездвижване и физическа активност.....	31	3а.7.12. Лекарства.....	42
3а.3.1. Въведение.....	31	3а.7.13. Лекарствени комбинации.....	43
3а.3.2. Предписания за физическа активност.....	31	3а.8. Захарен диабет (тип 2 и тип 1).....	43
3а.3.2.1. Аеробна физическа активност.....	32	3а.8.1. Намеса в начина на живот.....	45
3а.3.2.2. Физическа активност с мускулна сила/		3а.8.2. Сърдечно-съдов риск.....	45
съпротивление.....	32	3а.8.3. Глюкозен контрол.....	45
3а.3.2.3. Невро-моторна физическа активност.....	33	3а.8.4. Кръвно налягане.....	45
3а.3.2.4. Фази и прогресия на физическата		3а.8.5. Липидопонижаваща терапия.....	46
активност.....	33	3а.8.6. Анти тромбозна терапия.....	46
3а.3.3. Рисква оценка.....	33	3а.8.7. Микроалбуминурия.....	46
3а.4. Интервенции при тютюнопушене.....	33	3а.8.8. Диабет тип 1.....	46
3а.4.1. Въведение.....	34	3а.9. Хипертония.....	47
3а.4.2. Дозировка и вид.....	34	3а.9.1. Въведение.....	47
3а.4.3. Пасивно пушене.....	34	3а.9.2. Дефиниция и класификации	
3а.4.4. Механизми, по които тютюнопушенето		на хипертонията.....	47
увеличава риска.....	34	3а.9.3. Измерване на кръвното налягане.....	47
3а.4.5. Спиране на тютюнопушенето.....	34	3а.9.4. Измерване на кръвното налягане в кабинет	
3а.4.6. Доказани лекарствени интервенции.....	34	или клиника.....	48
3а.4.7. Електронни цигари.....	35	3а.9.5. Мониторинг на кръвното налягане извън	
3а.4.8. Други интервенции за спиране		кабинета.....	48
на тютюнопушенето.....	35	3а.9.6. Диагностична оценка при хипертония.....	49
3а.5. Хранене.....	35	3а.9.7. Рисква стратификация при хипертония.....	49
3а.5.1. Въведение.....	36	3а.9.8. Кого да лекуваме и кога да започнем	
3а.5.2. Мастни киселини.....	36	антихипертензивно лечение.....	49
3а.5.3. Минерали.....	36	3а.9.9. Как да лекуваме.....	49
3а.5.4. Витамини.....	37	3а.9.9.1. Промени в начина на живот.....	49
3а.5.5. Фибри.....	37	3а.9.9.2. Лекарства за понижаване на кръвното	
3а.5.6. Храни и групи храни.....	37	налягане.....	50
3а.5.6.1. Плодове и зеленчуци.....	37	3а.9.9.3. Комбинирано лечение.....	50
3а.5.6.2. Ядки.....	37	3а.9.10. Прицелно кръвно налягане.....	51
3а.5.6.3. Риба.....	37	3а.9.11. Хипертония при специални групи.....	51
3а.5.6.4. Алкохолни напитки.....	37	3а.9.11.1. Захарен диабет.....	51
3а.5.6.5. Безалкохолни напитки и захар.....	37	3а.9.11.2. Напреднала възраст.....	51
3а.5.7. Функционални храни.....	38	3а.9.12. Резистентна хипертония.....	52
3а.5.8. Диетични модели.....	38	3а.9.13. Продължителност на лечението	
3а.6. Телесно тегло.....	38	и проследяване.....	52
3а.6.1. Въведение.....	38	3а.10. Анти тромбоцитна терапия.....	52
3а.6.2. Кой индекс на затлъстяване е най-добрият		3а.10.1. Анти тромбоцитна терапия при лица без	
предиктор на сърдечно-съдов риск?.....	38	сърдечно-съдово заболяване.....	52
3а.6.3. Съществува ли „метаболитно здравословно		3а.10.2. Анти тромбоцитна терапия при лица със сърдечно-	
затлъстяване“?.....	38	съдова или мозъчно-съдова болест.....	53
3а.6.4. Парадокс на затлъстяването		3а.11. Придържане към лечението.....	53
при съществуваща сърдечна болест.....	39	3а.11.1. Полипил.....	54
3а.6.5. Лечебни цели и методи.....	39	3б. Как да интервенираме на индивидуално ниво: болест –	
3а.7. Липиден контрол.....	39	специфична намеса – предсърдно мъждене, коронарна	
3а.7.1. Въведение.....	39	артериална болест, хронична сърдечна недостатъчност,	
3а.7.2. Общ холестерол и холестерол		мозъчно-съдова болест, периферна артериална болест	
в липопротеините с ниска плътност.....	40	(уеб-приложение).....	55
3а.7.3. Аполипопротеин В.....	40	3с. Как да интервенираме на популационно ниво.....	55
3а.7.4. Триглицериди.....	40	3с.1. Въведение (поощряване на здравословен начин	
3а.7.5. Холестерол в липопротеините с висока		на живот).....	55
плътност.....	40	3с.2. Популационни подходи към диетата.....	55
3а.7.6. Липопротеин(а).....	40	3с.3. Популационни подходи	
3а.7.7. Отношение аполипопротеин В/		към физическата активност.....	57
аполипопротеин А1.....	40		

3с.4. Популационни подходи към пушенето и други видове употреба на тютюн.....	58
3с.5. Предпазване от алкохолна злоупотреба.....	60
3с.6. Здравословна околна среда.....	60
4а. Къде да се осъществяват интервенции на индивидуално ниво.....	61
4а.1. Клинични звена и заинтересовани страни.....	62
4а.1.1. Превенция на сърдечно-съдовото заболяване в първичната помощ.....	62
4а.1.2. В условията на спешна хоспитализация.....	62
4а.1.3. Специализирани превантивни програми.....	63
4а.1.4. Алтернативни модели на рехабилитация.....	63
4а.1.4.1. Телерехабилитация.....	64
4а.1.5. Поддържане на промените в начина на живот.....	64
4а.2. Как да се следят превантивните дейности.....	64
4б. Къде да се осъществяват интервенции на ниво население.....	64
4б.1. Правителство и обществено здраве.....	65
4б.2. Недържавни организации.....	65
5. Послания какво да правим и какво да не правим от Препоръките.....	65
6. Приложение.....	67
7. Източници.....	67

Съкращения и акроними

ABI	ankle-brachial (blood pressure) index (индекс [на кръвното налягане] глезен-ръка)
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring (амбулаторно мониториране на кръвното налягане)
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE-I	angiotensin-converting enzyme inhibitor (ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор)
ACS	acute coronary syndromes (остър коронарен синдром)
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation
AF	atrial fibrillation (предсърдно мъждене)
AMI	acute myocardial infarction (остър миокарден инфаркт)
apoA1	apolipoprotein A1 (аполипопротеин А1)
apoB	apolipoprotein B (аполипопротеин В)
ARB	angiotensin receptor blocker (ангиотензин-рецепторен блокер)
BEUC	Bureau Européen des Unions de Consommateurs
BMI	body mass index [weight (kg)/height (m ²)] (индекс на телесната маса [телесно тегло (kg)/височина (m ²)])
BP	blood pressure (кръвно налягане)
CAC	coronary artery calcium (коронарен артериален калций)
CAD	coronary artery disease (коронарна артериална болест)
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CHANCE	Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events

CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance
CI	confidence interval (доверителен интервал)
CKD	chronic kidney disease (хронично бъбречно заболяване)
CR	cardiac rehabilitation (сърдечна рехабилитация)
CT	computed tomography (компютърна томография)
CTT	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration
CURE	Clopidogrel vs. Placebo in Patients with ACS without ST-segment elevation
CV	cardiovascular (сърдечно-съдов/а/о/и)
CVD	cardiovascular disease (сърдечно-съдови заболявания)
DALYs	disability-adjusted life years (брой години загубени поради инвалидност, лошо здраве или смърт)
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DBP	diastolic blood pressure (диастолно кръвно налягане)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DH	docosahexaenoic acid (докозахексаенова киселина)
DM	diabetes mellitus (захарен диабет)
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4 (дипептидил пептидаза-4)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (изчислена гломерулна филтрация)
ECDA	European Chronic Disease Alliance
ECG	electrocardiogram (електрокардиограма)
ED	erectile dysfunction (еректилна дисфункция)
EHN	European Heart Network
EMA	European Medicines Agency (Европейска агенция по лекарствата)
EPA	eicosapentaenoic acid (ейкозапентаенова киселина)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EPODE	Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants
ESC	European Society of Cardiology (Европейско кардиологично дружество)
EU	European Union (Европейски съюз)
FDA	Food and Drug Administration (USA) (Администрация по храните и лекарствата [САЩ])
FDC	fixed dose combination (фиксирана дозова комбинация)
FH	familial hypercholesterolaemia (фамилна хиперхолестеролемия)
GLP-1	glucagon-like peptide 1 (глюкагон-подобен пептид 1)
GP	general practitioner (общопрактикуващ лекар)
GOSPEL	Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction
HbA1c	glycated haemoglobin (гликиран хемоглобин)
HBPM	home blood pressure measurements (измервания на кръвното налягане в дома)
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol (холестерол в липопротеините с висока плътност)
HF	heart failure (сърдечна недостатъчност)
HF-ACTION	Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HPS	Heart Protection Study
HRQoL	health-related quality of life (сърдечно-свързано качество на живота)
HR	heart rate (сърдечна честота)

hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein (високочувствителен С-реактивен протеин)
HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial
ICD	International Classification of Diseases (Международна класификация на болестите [МКБ])
IMT	intima-media thickness (дебелина интима-медия)
INVEST	International Verapamil-Trandolapril Study
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol (холестерол в липопротеините с висока плътност)
Lp(a)	lipoprotein(a) (липопротеин(a))
LV	left ventricle/left ventricular (лява камера/левокамерен/а/о/и)
LVH	left ventricular hypertrophy (левокамерна хипертрофия)
MET	metabolic equivalent (метаболитен еквивалент)
MHO	metabolically healthy overweight/obesity (метаболитно здраво наднормено тегло/затлъстяване)
MI	myocardial infarction (миокарден инфаркт)
MUFA	monounsaturated fatty acids (мононенаситени мастни киселини)
NGO	non-governmental organization (неправителствена организация)
NHS	National Health Service (UK) (Национална здравна служба [Обединено кралство])
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	number needed to treat (необходим брой лекувани)
NRI	net reclassification index (индекс на нетна прекласификация)
NRT	nicotine replacement therapy (никотин-заместваща терапия)
OASIS	Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
OSAS	obstructive sleep apnoea syndrome (синдром на обструктивна сънна апнея)
OR	odds ratio
PA	physical activity (физическа активност)
PAD	peripheral artery disease (периферна артериална болест)
PLATO	Ticagrelor vs. Clopidogrel in Patients with ACS with and without ST-segment elevation
PCOS	polycystic ovary syndrome (синдром на овариална поликистоза)
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9)
PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
PROGRESS	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster Study
PWV	pulse wave velocity (скорост на пулсовата вълна)
RA	rheumatoid arthritis (ревматоиден артрит)
RCT	randomized controlled trial (рандомизирано контролирано проучване)
RESPONSE	Randomised Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists
RM	repetition maximum (репетиционен максимум)
ROS	reactive oxygen species (реактивни кислородни субстанции)
RPE	rating of perceived exertion (количествена оценка на усещането за усилие)

RR	relative risk (релативен [относителен] риск)
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Trombolysis in Myocardial Infarction
SBP	systolic blood pressure (систолично кръвно налягане)
SGLT2	sodium-glucose co-transporter 2 (натрий-глюкоза ко-транспортър 2)
SNP	single nucleotide polymorphism (единичен нуклеотиден полиморфизъм)
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation (система за количествена оценка на коронарния риск)
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
TIA	transient ischaemic attack (транзиторна исхемична атака)
TRITON	Prasugrel vs. Clopidogrel in Patients with ACS
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation
VLDL	very low-density lipoprotein (липопротеин с много ниска плътност)
VO ₂	oxygen uptake (кислородна консумация)
WHO	World Health Organization (Световна здравна организация [СЗО])

1. Какво значи превенция на сърдечно-съдовото заболяване?

1.1. Дефиниция и обосновка

Превенцията на сърдечно-съдовото заболяване (CVD) се дефинира като набор от координирани действия на ниво население или насочени към отделен индивид, които имат за цел да елиминират и сведат до минимум влиянието на CVDs и свързаната с тях инвалидност.¹ CVD остава водеща причина за заболяемост и смъртност, въпреки подобрения клиничен изход. Повъзрастовата смъртност от коронарна артериална болест (CAD) е намаляла от 1980-те години насам, особено в районите с високи доходи.² В много европейски страни честотата на CAD е намаляла повече от наполовина, в сравнение с началото на 1980-те години, поради превантивни мерки включващи успешно законодателство по отношение на тютюнопушенето. Неравенствата обаче между държавите и по отношение на много от рисковите фактори, особено затлъстяването³ и захарния диабет (DM),⁴ нарастват значително. Ако превенцията се провеждаше според указанията, тя би

Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

Класове на препоръките		
Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.	Трябва да се вземе предвид
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

намалила значително болестността от CVD. По този начин, от значение са не само съществуващите рискови фактори, но и неоптималното приложение на превантивни мерки.^{5,6} Превенцията трябва да се прилага (i) на ниво население чрез поощряване на здравословен начин на живот⁷ и (ii) на индивидуално ниво, т.е. при тези лица, които са с умерен до висок риск от CVD или при пациенти с установена CVD, чрез противодействие срещу нездравословния начин на живот (напр. нискокачествено хранене, обездвижване, тютюнопушене) и чрез оптимизиране на рисковите фактори. Превенцията е ефективна: елиминирането на рисковия начин на живот би направило възможно предотвратяването на минимум 80% от CVDs, а даже и на 40% от онкологичните болести.^{8,9}

1.2. Разработване на препоръките на 6-та съвместна работна група

Настоящите препоръки представляват подкрепен от доказателства консенсус на 6-та съвместна работна група включваща 10 професионални дружества.

Чрез оценка на съществуващите доказателства и идентификация на оставащите празнини в познанията как да бъде овладяна превенцията на CVD, Работната група формулира препоръки за подпомагане на мерките за превенция на CVD в клиничната практика. Работната група се съобрази с качествените критерии за разработване на препоръки, които могат да бъдат намерени на <http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>. С цел опростяване и съответствие с останалите препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) беше запазена системата за степенуване включваща клас на препоръките и нива на доказателственост, макар да си даваме сметка, че тя е може би по-неподходяща за измерване на резултатите от превантивните стратегии, особено тези свързани с поведенчески въпроси и интервенции на ниво население.

Този документ беше разработен с цел да се помогне на здравните професионалисти да общуват с хората относно

техния сърдечно-съдов (CV) риск и ползата от здравословен начин на живот и ранна модификация на CV им риск. Освен това, препоръките осигуряват на здравните професионалисти средство за осъществяване на популационни стратегии и интегрирането им в национални или регионални рамки, както и включването им в локалните здравни услуги, в съответствие с указанията в Доклада за глобалния статус на незаразните болести от 2010 година на Световната здравна организация (WHO).¹⁰

Както и в настоящите препоръки, моделът представен в предишния документ на Петата съвместна европейска работна група¹¹ се фокусира върху четири ключови въпроса: (i) Какво значи превенция на CVD? (ii) Кой би имал полза от превенцията? (iii) Как да интервенираме? (iv) Къде да интервенираме?

В сравнение с предишните препоръки, по-голям акцент се поставя върху популационния подход, върху интервенциите при специфични болести и върху състояния характерни за жените, по-младите индивиди и етническите малцинства. Поради ограничения обем на печатната версия, главата посветена на интервенциите при специфични болести е включена в електронния сайт, заедно с малка част от таблиците и фигури-те (за повече подробности, вижте уеб-приложението).

Важен е доживотен подход към CV риск, тъй като CV риск и превенцията са динамични и непрекъснати с остаряването на пациента и/или натрупването на коморбидности. Това означава, че, освен подобряването на начина на живот и намаляването на нивата на рисковите фактори при пациенти с установена CVD и с повишен риск от развитие на CVD, здравите хора от всяка възраст трябва да бъдат окуражавани да спазват здравословен начин на живот. Здравните професионалисти играят важна роля за постигане на тези цели в клиничната им практика.

1.3. Цена-ефективност на превенцията

Ключови бележки

- Превенцията на CVD чрез осъществяване на промени в начина на живот или употреба на лекарства е икономически ефективна в различни ситуации, включително при популационните подходи и мерките при високорискови индивиди.

- Отношението цена–ефективност зависи от няколко фактора, включително базален CV риск, цена на лекарствата или другите интервенции, реимбурсационните процедури и внедряване на превантивни стратегии.

Препоръки за икономически ефективна превенция на сърдечно-съдовото заболяване

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Трябва да се имат предвид мерки на ниво население целящи поощряване на здравословен начин на живот.	IIa	B	12, 13

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

През 2009 година, разходите свързани със CVD са достигнали 106 милиарда евро, което се равнява на ~9% от общите разходи за здравеопазване в Европейския съюз (EU).¹⁴ Така, CVD представлява значително икономическо обременяване за обществото, поради което са нужни ефективни превантивни мерки. Има консенсус в полза на подхода комбиниращ стратегии за подобряване на CV здраве сред цялото население още от детска възраст със специфични действия за подобряване на CV здраве при индивиди с повишен риск от CVD или с установена CVD.

Повечето проучвания целящи оценка на индекса цена–ефективност на превенцията на CVD комбинират данни от клинични изследвания и симулационни подходи, но данните цена–ефективност от рандомизирани контролирани изпитвания (RCTs) са относително оскъдни.^{15,16} Показателят цена–ефективност зависи от параметри, като възраст на таргетната популация, общ популационен риск от CVD и цена на интервенциите. От тук, резултатите получени в една страна може да не са валидни за друга страна. Нещо повече, промени, като въвеждане на генерични лекарства, могат да променят значително индекса цена–ефективност.¹⁷ Съгласно WHO, промените в политиката и в околната среда биха могли да редуцират CVD във всички държави за по-малко от 1 щатски долар/човек/година.¹⁸ Доклад на National Institute for Health and Care Excellence (NICE) е изчислил, че в Обединеното кралство (UK) национална програма намаляваща популационния CV риск с 1% би предотвратила 25 000 случая на CVD и би генерирала спестявания на стойност 40 милиона евро/година. Смъртността от CAD би могла да бъде редуцирана наполовина чрез малка редукция на рисковите фактори: има предположения, че осем диетични приоритета, приложени самостоятелно, биха могли да намалят наполовина смъртните случаи от CVD.¹³

През последните три десетилетия повече от половината от настъпилата редукция на CV смъртност се свързва с промени в нивата на рисковите фактори сред населението, преди всичко понижаване на нивата на холестерола, кръвното налягане (BP) и тютюнопушенето. Тази благоприятна тенденция се заличава отчасти от растежа на други рискови фактори, главно затлъстяване и DM тип 2.^{19,20} Застаряването на населението също повишава събитията свързани със CVD.²¹

Няколко интервенции на популационно ниво модифицираха ефикасно начина на живот на хората. Например, повишеното осъзнаване че здравословният начин на живот

предпазва от CVD спомогна за намаляване на тютюнопушенето и нивото на холестерола. Намесите в начина на живот действат върху няколко рискови фактора и трябва да се прилагат преди или във връзка с лекарствените терапии. Законодателството целящо намаляване на съдържанието на сол и транс-мастни киселини в храните и на тютюнопушенето е също икономически ефективно средство за превенция на CVD.^{12,13,19}

Понижаването на холестерола със статини^{15,16} и по-добрият контрол на BP са икономически ефективни, ако са насочени към лица с висок CV риск.²² Важен факт е, че значителен дял пациенти на липидопонижаващо или антихипертензивно лечение не го провеждат по адекватен начин или не достигат терапевтичните цели,^{23,24} което води до клинични и икономически последици.

Празнини в доказателствата

- Повечето проучвания цена–ефективност разчитат на симулация. Необходими са повече данни, главно от RCTs.

2. Кой би имал полза от превенцията? Кога и как да се оценява риска и да се дава приоритет

2.1. Количествена оценка на общия сърдечно-съдов риск

Всички съвременни препоръки за превенция на CVD в клиничната практика препоръчват оценка на общия риск от CVD, тъй като атеросклерозата е обикновено продукт на редица рискови фактори. Превенцията на CVD при даден индивид трябва да бъде съобразена с неговия или нейния общ CV риск: колкото по-висок е рискът, толкова по-интензивна трябва да е интервенцията.

Значението на количествената оценка на общия риск при видимо здрави лица преди вземане на решение за поведение се илюстрира в допълнителна фигура A (вижте уеб-приложението) и в Таблица 1, възпроизвеждаща високорисковата карта за Системна количествена оценка на коронарния риск (Systemic Coronary Risk Estimation, SCORE (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>)). Тя показва, че дадено лице с ниво на холестерола 7 mmol/L може да бъде с 10 пъти по-нисък риск от друго лице с ниво на холестерола 5 mmol/L,

Таблица 1: Ефект на комбинациите от рискови фактори върху риска

Пол	Възраст (години)	Холестерол (mmol/L)	SBP (mmHg)	Пушене	Риск (10-годишен риск от фатална CVD)
F	60	7	120	Не	2%
F	60	7	140	Да	5%
M	60	6	160	Не	9%
M	60	5	180	Да	21%

CVD = сърдечно-съдово заболяване; F = женски; M = мъжки; SBP = систолно кръвно налягане.

ако първото лице е от женски пол, а второто е хипертоник и пушач от мъжки пол.

Скорошен мета-анализ на редуцията на CV риск чрез лечение с антихипертензивни лекарства обаче потвърждава схващането, че редуцията на абсолютния риск е по-голяма при индивидите с по-голям базален риск.²⁵ Това намира потвърждение в допълнителен мета-анализ, който показва и по-голям остатъчен риск на фона на лечение при лица с по-висок базален риск, което потвърждава нуждата от ранна интервенция.^{26,27}

Въпреки че клиницистите често питат за граници на стойностите обуславящи решението за интервенция, този момент е дискусионен, тъй като рискът представлява континуум и няма точна стойност, над която, например, има автоматично показание за дадено лекарство, нито под която е възможно да няма полза от препоръки за начин на живот.

Рисковите категории, представени по-нататък в тази глава, имат за цел да помогнат на лекаря в оценката на конкретни лица. Признава се обаче, че макар и индивидите с най-високи рискови нива да имат най-голяма полза от модификация на рисковите фактори, повечето смъртни случаи в дадена общност идват от лица с по-ниски нива на риск, просто защото те са по-многобройни в сравнение с високорисковите индивиди. П тази причина, стратегията насочена към високорисковия индивид трябва да бъде допълнена от публични здравни мерки за насърчаване на здравословния начин на живот и намаляване на нивата на CV рискови фактори сред цялото население.

От основно значение за клиницистите е да могат да направят бърза и достатъчно точна оценка на CV риск. Тази необходимост доведе до разработването на картата на риска използвана в Препоръките от 1994 и 1998 г. Тази карта, развита въз основа на концепция създадена от Anderson,²⁸ използва възрастта, пола, пушаческия статус, холестерола в кръвта и систолното BP (SBP) за изчисляване на 10-годишния риск от първи фатален или нефатален коронарен инцидент. С тази карта има няколко проблема, очертани в Четвъртите съвместни европейски препоръки по превенция.^{11,29} Това доведе до сега препоръчаната система SCORE, с която се изчислява само 10-годишният риск от фатална CVD при конкретен индивид.³⁰ SCORE-картите са разработени с цел количествена оценка на риска сред високо- и нискорисково европейско население, приложимостта им при неевропейско население не е проучена.

2.2. Кога се прави оценка на общия сърдечно-съдов риск?

Скринингът е свързан с идентификация на неразпозната болест или в този случай на неизвестно повишение на риска от CVD при индивиди без симптоматика. Оценката на CV риск или скринингът могат да бъдат направени опортюнистично или системно. Опортюнистичен скрининг означава скрининг без предварително определена стратегия, а когато се появи възможност (opportunity) [напр. когато лицето се преглежда при общопрактикуващия си лекар (GP) по някаква друга причина]. Системният скрининг може да бъде направен сред общото население като част от скринингова програма или при таргетни субпопулации, като лица с фамилен анамнез за преждевременна CVD или фамилен хиперлипидемия. Макар че идеалният сценарий би бил да се направи оценка на риска при всички възрастни, в много общества това на прак-

Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Системна оценка на CV риск се препоръчва при индивиди с повишен CV риск, т.е. с фамилен анамнез за преждевременна CVD, фамилен хиперлипидемия, големи CV рискови фактори (напр. тютюнопушене, повишено BP, DM или повишени липидни нива) или коморбидности повишаващи CV риск.	I	C
Препоръчва се повторна оценка на CV риск на всеки 5 години, но по-често при индивиди с риск близък до праговете налагащи лечение.	I	C
Системна оценка на CV риск може да се има предвид при мъже >40-годишна възраст и при жени >50-годишна възраст или след менопауза без известни CV рискови фактори.	IIb	C
Системна оценка на CV риск при мъже <40-годишна възраст и при жени <50-годишна възраст без известни CV рискови фактори не се препоръчва.	III	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

BP = кръвно налягане; CV = сърдечно-съдов/и; CVD = сърдечно-съдово заболяване; DM = захарен диабет.

тика не е възможно. Решението кой да бъде подложен на скрининг трябва да се взема от страните поотделно и зависи от техните ресурси.

В един мета-анализ, проверката на здравето чрез холестерола, BP, индекса на телесната маса (BMI) и тютюнопушенето в системата на GP се е оказала ефективно средство за подобряване на сурогатния клиничен изход, особено при високорисковите пациенти.³¹ Голямо проучване за изчисляване на CV риск сред населението установява, че, въпреки подобрението на рисковите фактори като цяло, не е имало промяна на CV клиничен изход на популационно ниво.³² Кохранов обзор на RCTs използващи даване на съвети или обучение с цел модификация на CV рискови фактори при възрастни от общото население, професионални групи или такива със специфични рискови фактори (т.е. DM, хипертония) прави извод, че подобрението на рисковите фактори е било незначително, а интервенциите не са довели до намаляване на общата или CV смъртност сред общото население, но все пак са намалили смъртността в популациите на високорисковите хипертоници и диабетиците.³³ Въпреки че ползите от лечение на бессимптомни състояния, като хипертония, DM и дислипидемия по отношение на показателите заболяемост и смъртност са добре документирани, кохранов преглед на съществуващите изпитвания прави извод, че общите проверки на здравето (включващи скрининг за тези състояния) не понижават общата или CV заболяемост или смъртност.³⁴ Повечето проучвания обаче са проведени преди три или четири десетилетия и по тази причина интервенциите върху рисковите фактори не отговарят на съвременните изисквания. Вероятно приложението на медикаментозно лечение в допълнение към интервенциите върху начина на живот (основен компонент на повечето проучвания) би подобрило ефикасността.

Повечето указания препоръчват комбиниране на опортюнистичен и системен скрининг.^{11,35-38} Скринингът при лица

с относително нисък риск от CVD не е особено ефективно средство за редукция на риска от CV събития. Разходите за такива скринингови интервенции са високи, а тези ресурси могат да бъдат използвани по-добре в групи с по-висок риск или с установена CVD. В много страни GPs имат уникална роля за идентификация на лица с риск, но без установена CVD, и за преценка доколко те са подходящи за някакъв вид намеса (вижте глава 4а.1.1). Образцово проучване на базата на данни от кохортата на European Prospective Investigation of Cancer–Norfolk (EPIC–Norfolk) прави извод, че, в сравнение с националната стратегия на National Health Service (NHS) за скрининг на всички възрастни на 40–74 години за CV риск, фокусирането върху тези 60% от тях, които имат най-висок риск съгласно интегриран рисков скор, е довело до еднакво ефективна превенцията на нови случаи със CVD и дава възможност за намаляване на разходите.³⁹

Общ недостатък на скрининга включващ оценка на CV риск е потенциалната възможност за причиняване на вреда. Фалшиво позитивните резултати могат да доведат до ненужни страхове и медикаментозно лечение. И обратно, фалшиво негативните резултати мога да доведат до неправилно успокоение и липса на промени в начина на живот. Сегашните данни показват обаче, че участието в скрининг за CV риск по принцип не предизвиква безпокойство у лицата подложени на скрининг.^{40–43} Необходими са повече проучвания как дадени подгрупи, като по-възрастни хора, социално слаби и етнически общности, реагират на скрининга.

Въпреки ограничените данни, тези указания препоръчват системен подход за оценка на CV риск с фокусиране върху групи с очакване за по-висок CV риск, като тези с фамилна анамнеза за преждевременна CVD. И така, системна оценка на CV риск при мъже на възраст <40 години и жени на възраст <50 без данни за CV рискови фактори не се препоръчва. Същевременно, скринингът при специфични групи с работа поставяща в риск други хора, като водачи на автобуси и пилоти, може да е разумен, както и скринингът за CV рискови фактори при жени преди предписване на перорални контрацептиви, въпреки че за тях няма данни потвърждаващи благоприятни ефекти. Извън тях, системната оценка на CV риск при лица на възраст <40 години без данни за CV рискови фактори не се препоръчва като главна стратегия, поради ниското отношение цена–ефективност. Системна оценка на CV риск може да се има предвид при мъже на възраст >40 години и при жени на възраст >50 години или след менопауза без известни CV рискови фактори. Рисковата оценка не е еднократно събитие; тя трябва да се повтаря например на всеки 5 години.

2.3. Как се изчислява общият сърдечно-съдов риск?

Основни бележки

- При видимо здрави лица CV риск като цяло е резултат от множество взаимодействащи рискови фактори. Това е основата на подхода оценяващ общия CV риск към превенцията.
- SCORE, която изчислява 10-годишния риск от фатална CVD, се препоръчва за рискова оценка, може да помогне за вземане на разумни решения за поведение и може да помогне за избягване на недостатъчно или свръхлечение. Потвърдените локални системи за количествена оценка на риска са полезна алтернатива на SCORE.

- Лица с автоматично висок до много висок CV риск (Таблица 5) не се нуждаят от използване на рисков скор и изискват незабавно внимание към рисковите им фактори.
- При млади лица ниският абсолютен риск може да прикрие много висок относителен риск, поради което приложението на карта за релативен риск или изчисляване на тяхната „рискова възраст“ („възраст на риска“) може да помогне за даване на съвети относно нуждата от интензивни превантивни усилия.
- Въпреки че жените са с по-нисък CV риск от мъжете, техният риск е по-скоро отложен с ~10 години, отколкото избягнат.
- Тоталният рисков подход позволява гъвкавост; ако не може да се постигне перфектен резултат при един рисков фактор, по-упоритите опити с други фактори все пак могат да намалят риска.

Препоръки как да се направи количествена оценка на сърдечно-съдовия риск

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се количествена оценка на общия CV риск с помощта на система за количествена оценка на риска, като SCORE, при лица >40 годишна възраст, освен ако те се категоризират автоматично като високорискови или много високорискови на базата на документирана CVD, DM (>40-годишна възраст), бъбречна болест или силно повишен единичен рисков фактор (Таблица 5).	I	C	11, 25

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CV = сърдечно-съдов; CVD = сърдечно-съдово заболяване; DM = захарен диабет; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Система за количествена оценка на коронарния риск).

2.3.1. Десетгодишен сърдечно-съдов риск

Съществуват много системи за оценка на CV риск при очевидно здрави индивиди (Таблица 2), включително Framingham,⁴⁴ SCORE,³⁰ ASSIGN (модел за изчисляване на CV риск от Scottish Intercollegiate Guidelines Network),⁴⁵ Q-Risk,^{46,47} PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study),⁴⁸ CUORE,⁴⁹ Pooled Cohort equations,⁵⁰ Arriba⁵¹ и Globorisk.⁵² На практика, повечето системи за количествена оценка на риска дават доста сходни резултати, когато се приложат при популации разпознаваемо сравними с тези, от които е извлечена системата за оценка на риска. От 2003 г. Европейските насоки за превенция на CVD препоръчват употребата на системата SCORE, тъй като тя се основава на база данни от големи репрезентативни европейски кохорти. Полезната роля на SCORE е получила външно потвърждение.⁵³

В Таблица 3 са дадени предимствата на рисковите карти на SCORE.

Системата SCORE изчислява 10-годишния риск от първо фатално атеросклеротично събитие.

Включени са всички кодове от Международната класификация на болестите (International Classification of Diseases, ICD), за които може да се прецени разумно, че са атероскле-

Таблица 2: Съвременни системи за количествена оценка на риска от сърдечно-съдово заболяване при видимо здрави лица с актуализация, според:^{59,60}

	Framingham ⁴⁴	SCORE ³⁰	ASSIGN – SCORE ⁴⁵	QRISK1⁴⁶ & QRISK2⁴⁷	PROCAM ⁴⁸	Pooled Cohort Studies Equations ⁵⁰	CUORE ⁴⁹	Globorisk ⁵²
Данни	Проспективни проучвания: Framingham Heart Study и Framingham offspring study. Най-новата версия включва и двете	12 обединени проспективни проучвания	Проспективно проучване SHNES	База данни QRESEARCH	Проспективно проучване	4 обединени проспективни проучвания ARIC CHS CARDIA Framingham (оригинално проучване и проучване при потомците)	CUORE	Включена кохорта: 8 обединени проспективни проучвания – Atherosclerosis Risk in Communities, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study оригинална кохорта и кохорта на потомците, Honolulu Program, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Puerto Rico Heart Health Program и Women's Health Initiative Clinical Trial
Популация	Общо население на Фрамингам, Масачузетс, САЩ. Период: 1968–1971, 1971–1975, 1984–1987	12 проспективни проучвания от 11 европейски страни. Период: 1972–1991	Случайна извадка от общото население в Шотландия, период: 1984–1987	Данни събрани през 1993–2008 от база данни на GPs – импутиране на липсващи данни	Здрави служители: Период: 1978–1995	Периоди 1987–89 (ARIC), 1990 и 1992–3 (CHS), 1985–6 (CARDIA), 1968–1971, 1971–1975, 1984–1987 (Framingham)	1980-те и 1990-те гг	8 проспективни проучвания от Северна Америка. Периоди: 1948–1993
Размер на извадката	3969 мъже и 4522 жени	117 098 мъже и 88 080 жени	6540 мъже и 6757 жени	1.28 млн. (QRISK1) 2.29 млн. (QRISK2)	18 460 мъже и 8515 жени	11 240 бели жени, 9098 бели мъже, 2641 афро-американски жени и 1647 афро-американски мъже	7520 мъже и 13 127 жени	33 323 мъже и 16 806 жени
Изчисляване	Оригинално 10-годишен риск от прояви на CAD Последна версия: 10-годишен риск от прояви на CVD NCEP ATR III версия: 10-годишен риск от „твърди“ коронарни събития	10-годишен риск за смъртност от CVD	10-годишен риск от прояви на CVD	10-годишен риск от прояви на CVD Доживотен риск	Два отделни скоря калкулира 10-годишните рискове от голямо коронарно събитие и мозъчни исхемични инциденти	10-годишен риск от първа проява на атеросклеротична CVD. Доживотен риск	10-годишна вероятност за развитие на първо голямо CV събитие (миокарден инфаркт или инсулт)	10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово заболяване
Възрастов диапазон (години)	30–75	40–65	30–74	35–74	20–75	20–79	35–69	40–84

Таблица 2: Продължение

Параметри	Framingham ⁴⁴	SCORE ³⁰	ASSIGN – SCORE ⁴⁵	QRISK1 ⁴⁶ & QRISK2 ⁴⁷	PROCAM ⁴⁸	Pooled Cohort Studies Equations ⁵⁰	CUORE ⁴⁹	Globorisk ⁵²	
Коментар/развитие	Пол, възраст, общ холестерол, HDL-C, SBP, пушачески статус, DM, лечение за хипертония	Пол, възраст, общ холестерол, или отношение общ холестерол/ HDL-C, SBP, пушачески статус. Версии за употреба във високо- и нискорискови страни	Пол, възраст, общ холестерол, HDL-C, SBP, пушене – бр. циг., DM, локален индекс за депривация, фамилна анамнеза	QRISK1 – пол, възраст, отношение общ холестерол към HDL-C, SBP, пушачески статус, DM, локален индекс на депривация, фамилна анамнеза, BMI, лечение за ВР, етнос и хронични болести	QRISK2 включва условия на взаимодействие с цел корекция за взаимодействия между възрастта и някои от параметрите	Скорозна промяна в методите (Weibull) позволява включване на жени и по-широк възрастов диапазон в количествената оценка на риска	Инкорпорирани са расово-специфични бета коефициенти за рисковите фактори. Доказано е, че калкулаторът надценява риска при възрастна валидация – това може да означава, че има нужда от рекалибрация в някои популации	Възраст, пол, пушене, общ холестерол, DM, систолно ВР	Предприети са рекалибрации в 11 страни
Посочено от препоръки	Последната версия включва версия базирана се само на нелaborаторни стойности, която замества липидните стойности с BMI	Национални актуализирани рекалибрации	Европейски препоръки за превенция на CVD29	СIGN37	Препоръки на международната работна група по превенция на коронарната болест	Препоръки за оценка на риска от CVD на AHA/ACC от 2013 г.50	Препоръки за оценка на риска от коронарна артериална болест; CARDIA = Coronary Artery Risk Development in Young Adults; CHS = сърдечно-съдово заболяване; DM = захарен диабет; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; JBS = Joint British Societies; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; NCEP = National Cholesterol Education Program; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; бр. циг. = брой цигари; PROCAM = Prospective Cardiovascular Munster Study; SBP = систолно кръвно налягане; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SHHES = Scottish Heart Health Extended Cohort.		

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ARIC = Atherosclerosis Risk in Communities; ATP = Adult Treatment Panel; BMI = body mass index; BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CARDIA = Coronary Artery Risk Development in Young Adults; CHS = сърдечно-съдово заболяване; DM = захарен диабет; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; JBS = Joint British Societies; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; NCEP = National Cholesterol Education Program; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; бр. циг. = брой цигари; PROCAM = Prospective Cardiovascular Munster Study; SBP = систолно кръвно налягане; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SHHES = Scottish Heart Health Extended Cohort.

ротични, включително CAD, инсулт и аневризма на абдоминалната аорта. Традиционно, повечето системи определят само риска от CAD; напоследък обаче, редица системи за оценка на риска бяха променени, така че да изчисляват риска от всички CVDs.^{44,47,50,58}

Изборът най-вече на CV смъртност, а не на всички (фатални плюс нефатални) събития, е добре обмислен, макар и не повсеместно популярен. Честотата на нефаталните инциденти е критично зависима от дефинициите им и методите използвани за потвърждаването им. Решаващо е, че използването на критерия смъртност позволява рекалибрация отчитаща развитието във времето на тенденциите в CV смъртност. Всяка система за изчисляване на риска би го преувеличила в страни, където смъртността се е понижала, а подценила там, където тя е нараснала. Съобразена с трайните промени рекалибрация може да се направи при наличие на достатъчно качествени актуални данни за смъртността и честотата на рисковите фактори. Качеството на данните при нефаталните събития не позволява това. По тази причина, в редица европейски страни бяха направени карти за CV смъртност, които след това бяха калибрирани.

Естествено, общият риск включващ фатални и нефатални събития е по-висок, а клиницистите често искат изчисляване именно на този показател. Данните от SCORE показват, че общият риск от CV събития е около три пъти по-висок от риска за фатална CVD при мъжете, така че 5% SCORE-риск от фатална CVD означава фатален плюс нефатален CV риск ~15%; множителят е около четири при жените и малко по-малък от три при по-възрастни хора, при които има по-голяма вероятност първият инцидент да е фатален.⁶¹

Както беше отбелязано в увода, праговете стойности определящи нуждата от определени интервенции са дискуссионни, защото рискът преставлява континуум и няма граница, при която например е автоматично показано лекарствено

лечение. Решението дали да се започне лечение трябва да се базира очевидно и на информираното предпочитание на пациента.

Проблеми има особено при млади хора с високи нива на рискови фактори, при които ниският абсолютен риск може да прикрива много висок относителен риск изискващ категорични препоръки за промяна в начина на живот. По-долу са представени няколко подхода как да се комуникира с по-млади хора на тема риск (вижте и глава 2.5.1). Те включват използване на карта за релативния риск или „рискова възраст“, или „доживотен риск“. Целта е да се разясни, че промените в начина на живот могат да намалят значително релативния риск, както и да намалят покачането на риска настъпващо с възрастта.

Друг проблем е свързан с по-стари хора. В някои възрастови категории преобладаващото мнозинство, особено от мъжете, имат изчислен CV риск от смърт надхвърлящ нивото от 5–10% само въз основа на възрастта (и пола), дори когато нивото на другите CV рискови фактори е ниско. Това може да доведе до прекомерна употреба на лекарства при по-възрастни лица. Този проблем се обсъжда по-нататък (вижте глава 2.3.5). Трябва да се отбележи, че данните от RCT са твърде малко, за да се дадат насоки на лекарственото лечение при по-възрастни хора (вижте глава 2.5.2).

Ролята на холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-C) за оценка на риска се подлага системно на повторни изследвания с помощта на базата данни на SCORE.^{62–64} Като цяло, HDL-C има малък, но полезен ефект за предефиниране на рисковата оценка,^{63,64} но такъв може да липсва сред някои нискорискови популации.⁶⁵ Изследването на HDL-C е особено важно при нива на риск попадащи непосредствено под прага от 5% определящ необходимост от интензивна рискова модификация, при което много от тези лица покриват критериите за интензивни мерки, ако са с нисък HDL-C.⁶³ SCORE-карти инкорпориращи HDL-C са илюстрирани в допълнителни *Фигури B–I* (вижте уеб-притурката). В тези карти HDL-C се прилага по категориен начин. Електронните версии на SCORE, HeartScore (<http://www.HeartScore.org>) бяха променени, така че да отчитат HDL-C по континуитетен начин и по тази причина са по-точни.

Ролята на плазмените триглицериди като предиктор на CVD е обект на дебати от много години. Триглицеридите на гладно имат връзка с риска при едновариантни анализи, но ефектът излиза по-малък след корекция за други фактори, по-специално HDL-C.⁶⁶

Включването на влияния от други рискови фактори, като телесно тегло, фамилна анамнеза и по-нови рискови маркери, е трудно в ограничените рамки на печатна карта. Трябва да се подчертае обаче, че въпреки идентифицирането на много други рискови фактори, приносят им е най-общо казано много скромно при изчисляване на абсолютен CV риск и за прекласификация на индивида към друга рискова категория⁶⁷ (*Таблица 4*). Рисковите карти в SCORE са показани във *Фигури 1–4*, включително и картата на релативните рискове (*Фигура 3*). По-нататък са дадени инструкции за тяхната употреба.

Имайте предвид, че *Фигура 3* показва релативния, а не абсолютен риск. По този начин, лице попадащо в горния десен квадрат с множество CV рискови фактори има риск, който е 12 пъти по-голям от лице попадащо в долната лява част на картата с нормално ниво на рисковите фактори. Това може да бъде полезно, когато даваме съвети на млад човек с нисък абсолютен, но висок релативен риск, относно нуждата от промяна в начина на живот.

Таблица 3: Предимства и ограничения при използване на рисковата SCORE-карта

Предимства

- Интуитивен, лесен за използване метод.
- Дава на здравните професионалисти общ език за риска.
- Позволява по-обективна оценка на риска.
- Взема предвид многофакторния характер на CVD.
- Дава възможност за гъвкав подход; ако не може да се постигне идеално ниво на даден рисков фактор, общият риск все пак може да бъде намален чрез редукация на други рискови фактори.
- Справя се с проблема нисък абсолютен риск при млади хора с повече рискови фактори: картата на релативния риск помага за илюстриране как млад човек с нисък абсолютен риск може да се окаже със значително висок и редуцируем релативен риск; в такава ситуация може да бъде от полза и изчисляването на „рисковата възраст“ на индивида.

Ограничения

- Прави количествена оценка на фаталния, но не и на общия (фатален + нефатален) CV риск по причини описани в текста.
- Приспособен е да съответства на различни видове европейски населения.
- Ограничена е до главните детерминанти на риска.
- Има други, по-функционални системи, въпреки че приложимостта им в много страни е несигурна.
- Ограничен възрастов диапазон (40–65 години).

CVD = сърдечно-съдово заболяване; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Система за количествена оценка на коронарния риск).

Таблица 4: Примери за модификатори на риска, които евентуално крият потенциал за прекласификация (за подробности, вижте следващите глави)

Социо-икономически статус, социална изолация или липса на социална подкрепа.
Фамилна анамнеза за преждевременна CVD.
BMI и централен тип затлъстяване
СТ: коронарен калциев скор.
Атеросклеротични плаки определени чрез скениране на каротидните артерии.
ABI.

ABI = индекс на кръвното налягане глезен-ръка; BMI = индекс на телесната маса; CVD = сърдечно-съдово заболяване; CT = компютърна томография.

2.3.2. Възраст на сърдечно-съдовия риск

Рисковата възраст на лице с няколко CV рискови фактори е равна на възрастта на лице от същия пол със същото ниво на риск, но при идеални нива на рисковите фактори. Така например, 40-годишен човек с високи нива на някои рискови фактори може да има рискова възраст 60-години (*Фигура 4*), защото рискът му се равнява на този на 60-годишен човек с идеално ниво на рисковите фактори (т.е. непушач, общ холестерол 4 mmol/L и BP 120 mmHg).⁶⁸ Рисковата възраст е интуитивен и лесно разбираем начин за илюстриране на вероятната редукция на очакваната продължителност на живота, от която е застрашен млад човек с нисък абсолютен, но висок относителен риск от CVD, ако не се вземат превантивни мерки.⁶⁸ *Таблица А* показваща различни комбинации от рискови фактори е включена в уеб-приложението с цел предоставяне на по-прецизна количествена оценка на възрастта на риска. Възрастта на риска се изчислява и автоматично, като част от последната ревизия на HeartScore.

Доказа се, че възрастта на риска не е зависима от използваните показатели за CV изход,⁶⁸ което избягва дилемата дали да се използва система за оценка на риска на базата на CV смъртност или на всички CV събития. Възрастта на риска може да се използва във всички популации, независимо от базалния риск и трайните промени в смъртността и по този начин се избягва нуждата от рекалибрация.⁶⁹ Възрастта на риска се препоръчва понастоящем като помагало за обясняване на риска, особено на по-млади хора с нисък абсолютен риск, но висок релативен риск.

2.3.3. Количествена оценка на доживотния vs. 10-годишния сърдечно-съдов риск

Конвенционалните схеми за предсказване на CV риск изчисляват 10-годишния риск от CV събития. Моделите за предсказване на доживотния CV риск идентифицират високорискови индивиди в краткосрочен и дългосрочен план. Тези модели се отнасят за предсказвания риск в условията на конкуриращи се рискове от други болести през очакваната останваща част от живота на даден индивид.

Забележете, 10-годишният риск идентифицира индивиди, които биха имали с най-голяма степен на вероятност полза от лекарствена терапия в близко бъдеще. Лекарственото лечение започва да действа доста бързо и носи до голяма степен информация за краткосрочния, например 10-годишния риск. Един от проблемите свързани с краткосрочния риск е че той се доминира главно от възрастта, вследствие

на което малка част от младите индивиди, особено жените, достигат границите налагащи лечение. По-тази причина се аргументира, че оценката на доживотния риск може да засили убедителността на разговора за риска, особено при по-млади индивиди и жени.

Липсват обаче данни за ролята на доживотния риск при вземането на решения относно лечението. Липсват и достатъчно данни за солидна оценка на доживотния риск, както и за определяне на разумни граници за рискова категоризация. Предоставените изчисления на доживотния CV риск за някои групи с висок риск от смъртност, поради конкурентни несвързани със CVD причини, могат да бъдат трудни за интерпретация. Важен момент е, че липсват доказателства за ползата от доживотна превантивна (напр. антихипертензивна или липидопонижаваща) терапия при по-млади хора с нисък краткосрочен, но по-висок доживотен риск. По тази причина, ние не препоръчваме рисковата стратификация целяща вземане на решения за лечение да се базира на доживотния риск. Все пак, подобно на възрастта на риска и релативния риск, той може да бъде полезен инструмент в комуникацията с индивиди с високи нива на рискови фактори, които обаче са с нисък 10-годишен абсолютен риск от CV събития, каквито са част от по-младите хора. Независимо от използвания подход, ако абсолютният риск е нисък, по-висок относителен риск или по-висока възраст на риска алармират за необходимост от настойчиви съвети за начина на живот и даване на сметка, че с остаряването на лицето може да се наложи обсъждане на лекарствено лечение. Показателите възраст на риска и доживотен риск стоят по-близо до релативния, отколкото до абсолютният риск, но нито един от тях не е доказателствена основа за вземане на решения за лекарствено лечение.

2.3.4. Страни с нисък, висок и много висок риск

Страните взети предвид тук са европейски и неевропейски страни с национални кардиологични дружества, които членуват в ESC.

2.3.4.1. Кои страни са с нисък риск?

Фактът, че смъртността от CVD е намаляла в много европейски страни, показва, че повечето от тях сега попадат в нискорисковата категория. Въпреки че точната граница е случайна и открита за дебат, в тези препоръки границата за попадане на дадена страна в „нискорисковата“ категория се базира на повъзрастовата смъртност от CVD през 2012 г. на лицата на възраст 45–74 години (<225/100 000 при мъжете и <175/100 000 при жените).⁷⁰ Така, следните страни са определени за нискорискови: Андора, Австрия, Белгия, Кипър, Дания, Финландия, Франция, Германия, Гърция, Исландия, Ирландия, Израел, Италия, Люксембург, Малта, Монако, Холандия, Норвегия, Португалия, Сан Марино, Словения, Испания, Швеция, Швейцария и Обединеното кралство.

2.3.4.2. Кои страни са с висок риск и много висок риск?

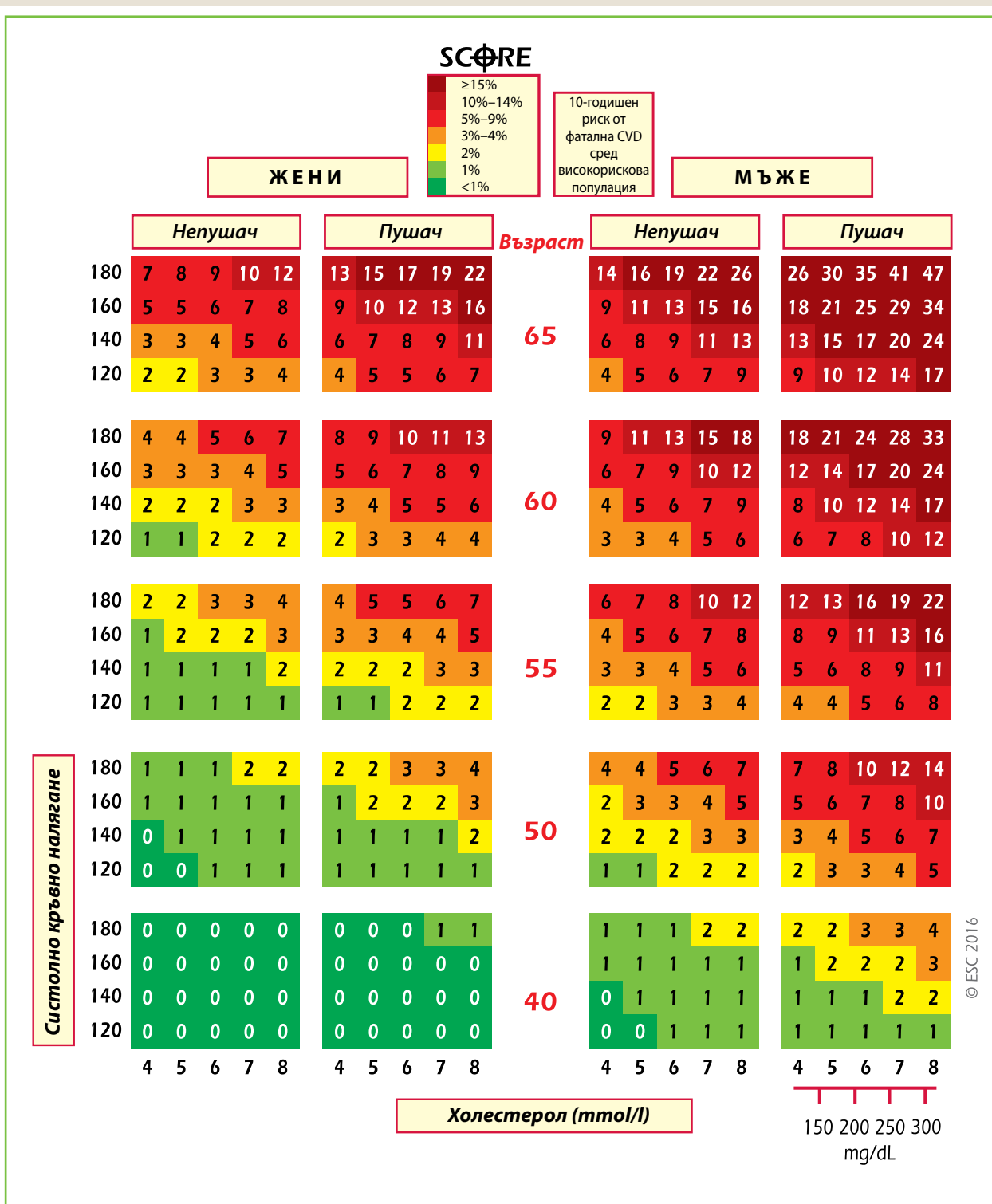
Високорискови страни са Босна и Херцеговина, Хърватия, Чешка република, Естония, Унгария, Литва, Черна гора, Мароко, Полша, Румъния, Сърбия, Словакия, Тунис и Турция.

Много високорискови страни са тези с нива на риска над два пъти по-голям от тези в нискорисковите страни (т.е. CVD смъртност >450/100 000 при мъжете и >350/100 000 при жените). Допълнително, отношението мъже:жени е по-малко, отколкото в нискорисковите страни, което подсказва голям проблем при жените. Много високорискови страни са Албания, Алжир, Армения, Азербайджан, Беларус, България,

Египет, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Латвия, бивша югославска република Македония, Молдова, Руска федерация, Сирийска арабска република, Таджикистан, Туркменистан, Украйна и Узбекистан.

2.3.5. Как да използваме картите за оценка на риска

- SCORE-картите се използват при очевидно здрави хора, а не при лица с установена CVD, с много висок риск или с висок риск по други причини (напр. DM (вижте глава 3а.8) или хро-

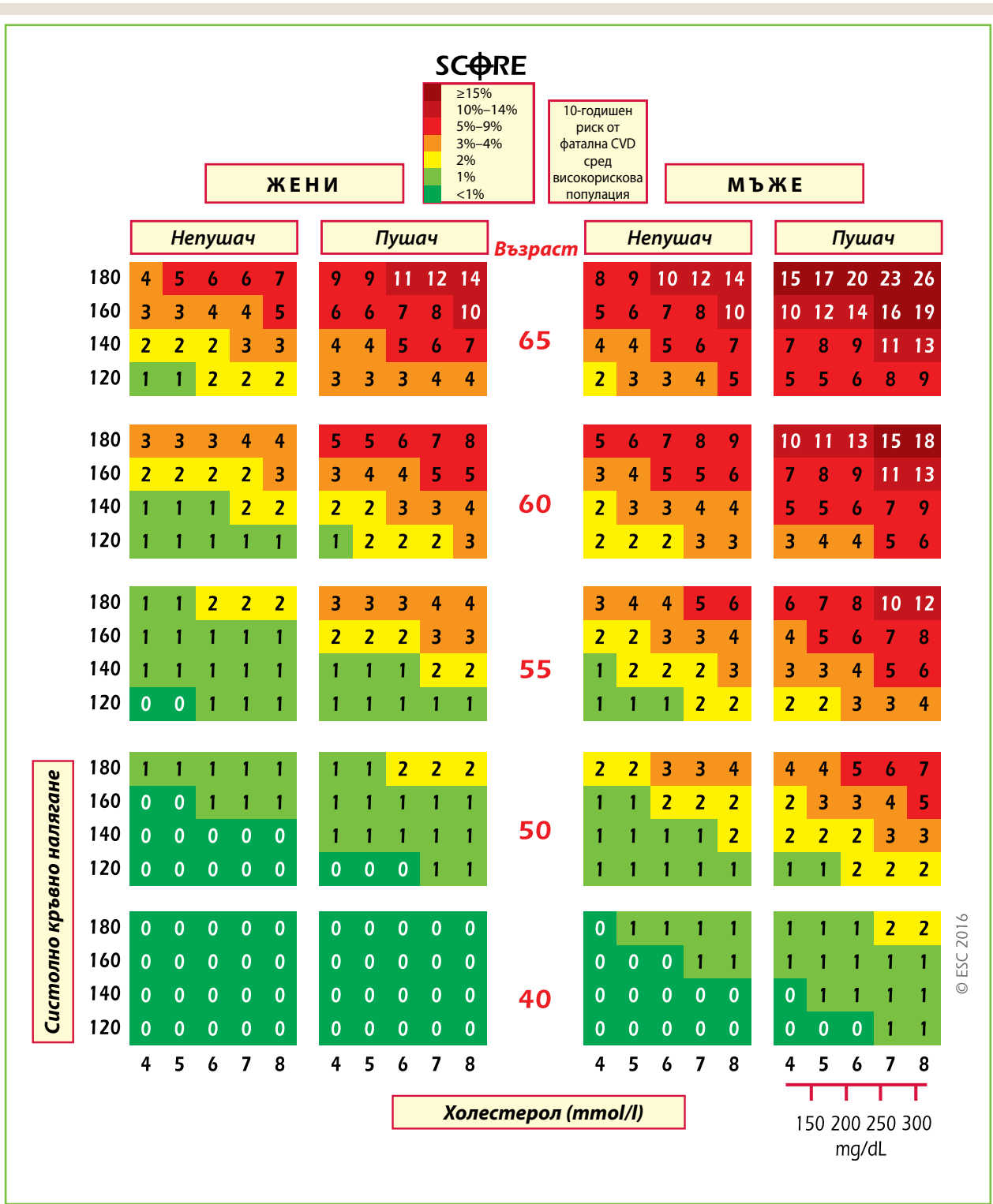


Фигура 1: Таблица SCORE: 10-годишен риск от фатално сърдечно-съдово заболяване сред населението на страни с висок сърдечно-съдов риск на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолно кръвно налягане, общ холестерол. CVD = сърдечно-съдово заболяване; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Система за количествена оценка на коронарния риск)

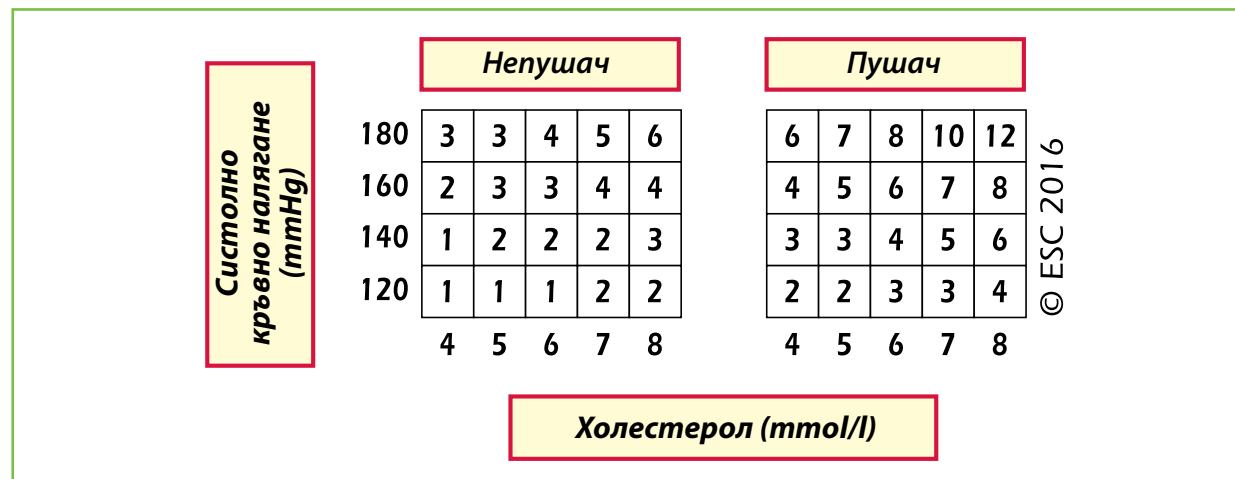
нично бъбречно заболяване (СКД; вижте глава 2.4.5.1)), които поначало се нуждаят от интензивно обсъждане на риска.

- Използване на нискорисковата карта се препоръчва в страните изброени по-горе. Използване на високориско-

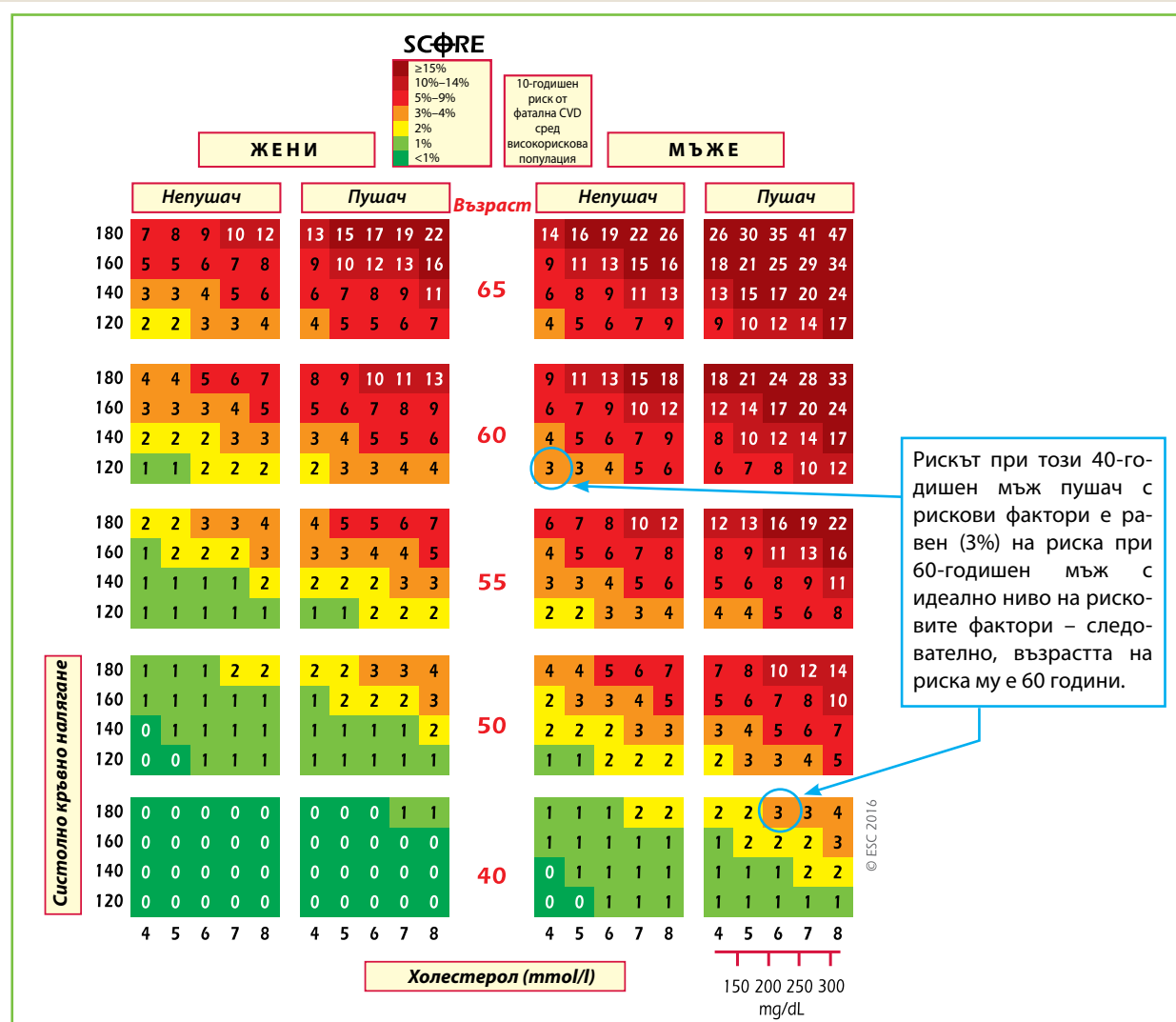
вата карта се препоръчва във всички други европейски и средиземноморски страни, като се има предвид, че високорисковите карти могат да подценят риска в страни с много висок риск (вижте по-горе). Трябва да се отбеле-



Фигура 2: Таблица SCORE: 10-годишен риск от фатална сърдечно-съдово заболяване сред населението на страни с нисък сърдечно-съдов риск на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, тютюнопушене, систолно кръвно налягане, общ холестерол. CVD = сърдечно-съдово заболяване; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Система за количествена оценка на коронарния риск).



Фигура 3: Карта на релативния риск взета от SCORE – таблица за конверсия на холестерола mmol/L → mg/dL: 8 = 310; 7 = 270; 6 = 230; 5 = 190; 4 = 155.



Фигура 4: Таблица SCORE, (за употреба във високорискови европейски страни) илюстрираща как въз основа на таблицата може да бъде разчетена приблизителната рисковата възраст. SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Система за количествена оценка на коронарния риск).

жи, че няколко страни са направили национална рекалибрация с цел да бъдат отчетени времевите тенденции в смъртността и разпространението на рисковите фактори. Тези карти най-вероятно дават по-добра представа за рисковите нива.

- С цел изчисляване на 10-годишния риск от CV смърт при дадено лице, намерете таблицата отнасяща се за неговия/нейния пол, статус на пушене и (най-близката) възраст. Намерете в рамките на таблицата кутийката със стойности най-близки до BP и общия холестерол на лицето. Оценката на риска трябва да бъде коригирана нагоре, ако лицето е близо до следващата възрастова категория.

Въпреки че няма общовалидна граница, интензивността на даваните съвети трябва да нараства с повишаване на риска. Ефектът на интервенциите върху абсолютната вероятност за развитие на CV събитие нараства с повишаване на базалния риск; с други думи, необходимият брой лекувани лица (NNT) за предотвратяване на едно събитие намалява с нарастване на риска.

- **Ниско- до умеренорискови лица (изчислен SCORE <5%):** трябва да получат съвети относно начина на живот, чрез който биха запазили ниско- до умеренорисковия си статус.
- **Високорискови лица (изчислен SCORE ≥5%, но <10%):** показани са за интензивни съвети по отношение начина им на живот и могат да бъдат кандидати за лекарствено лечение.
- **Много високорискови лица (изчислен SCORE ≥10%):** по-често е необходимо лекарствено лечение. При лица на възраст >60 години тази граница трябва да бъде интерпретирани по-условно, тъй като техният възрастов-специфичен риск е обичайно около тези нива, дори когато нивата на другите CV рискови фактори са „нормални“. По-точно, безкритично започване на лекарствено лечение при всички лица в напреднала възраст с риск по-висок от границата 10% не се насърчава.

Употребата на рисковите карти трябва да е придружена от познаване на следните аспекти:

- Картите помагат за оценка на риска, но трябва да бъдат интерпретирани в светлината на познанията и опита на клинициста и при съобразяване с факторите, които биха могли да модифицират изчисления риск (вижте по-долу).
- Релативните рискове могат да бъдат високи при млади хора, дори когато 10-годишният абсолютен риск е нисък, защото събитията обикновено настъпват в по-късна възраст. Картата на релативния риск или изчисляването на възрастта на риска може да помогне за идентификация и съветване на такива лица.
- По-ниският риск при жените се обяснява с факта, че рискът при тях е отложен с 10 години – рискът при 60-годишна жена е подобен на този при 50-годишен мъж. В крайна сметка, повече жени, отколкото мъже умират от CVD.
- Картите могат да бъдат използвани за даване на известна представа за ефектите от редуцията на рисковите фактори, но трябва да се има предвид, че намаляването на риска е отложено във времето и че резултатите от RCTs по принцип надценяват ползата от интервенциите. Тези, които спират да пушат по принцип намаляват риска си наполовина.

2.3.6. Модификатори на изчисления общ сърдечно-съдов риск

Освен конвенционалните големи CV рискови фактори включени в рисковите карти, има и други рискови фактори, които биха могли да играят роля за оценка на общия риск от CVD. Работната група препоръчва оценка на допълнителни рискови фактори, ако даден рисков фактор подобрява рисковата

класификация [напр. чрез изчисляване на нетен рекласификационен индекс (NRI)] или ако е приложен в ежедневната практика. По принцип, прекласификацията има най-голяма стойност, когато рискът при дадено лице е близък до граница за вземане на решение, например SCORE-риск 5%. В ситуации на много висок риск или много нисък риск е малко вероятно влиянието на допълнителни рискови фактори да промени решенията за поведение. Докато наличието на рискови модификатори може да премести изчисления риск в посока увеличение, отсъствието на такива модификатори трябва да сваля риска спрямо изчислените при даден индивид стойности.

В Таблица 4 са дадени примери за фактори, които отговарят на споменатите по-горе критерии. Няколко други фактора, които често се обсъждат в литературата, но вероятно нямат качествата да прекласифицират индивидите, се обсъждат в следващите параграфи. По-късно в тази глава се обсъжда и ролята на етноса и на специфични състояния или болести, които могат да бъдат свързани с по-висок от изчисления риск, като СКД, аутоимунна болест и т.н. Начинът, по който модификаторите са свързани със CV риск, може да бъде много различен. Социалната депривация и наднорменото тегло например имат значение като „причини на причините“ за CVD, тъй като са свързани често с по-високи нива на конвенционалните рискови фактори. Фамилната анамнеза може да отразява общи

Таблица 5: Рискови категории

Много висок риск	Лица с някоя от следните характеристики: <ul style="list-style-type: none"> • Документирана CVD, клинично проявена или недвусмислена при образно изследване. Документираната клинична CVD включва предшестваш AMI, ACS, коронарна реваскуларизация и други артериални реваскуларизационни процедури, инсулт и TIA, аортна аневризма и PAD. Недвусмислено документираната с образно изследване CVD включва плака при коронарна ангиография или каротиден ултразвук. Тя НЕ включва увеличени параметри в образно изследване с непрекъснат Доплер, като дебелина интима-медия на каротидната артерия. • DM с увреждане на таргетен орган, като протеинурия, или плюс голям рисков фактор, като тютюнопушене или изразена хиперхолестеролемия, или изразена хипертония. • Тежка CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²). • Изчислен SCORE ≥10%.
Висок риск	Лица със: <ul style="list-style-type: none"> • Силно повишен единичен рисков фактор, поспециално холестерол >8 mmol/L (>310 mg/dL) (напр. при фамилна хиперхолестеролемия) или BP ≥180/110 mmHg. • Повечето от останалите лица с DM (с изключение на млади хора с DM тип 1 без големи рискови фактори, които могат да попаднат в категорията нисък до умерен риск). • Умерена CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). • Изчислен SCORE ≥5% и <10%.
Умерен риск	10-годишният SCORE е ≥1% и <5%. В тази категория влизат много от индивидите на средна възраст.
Нисък риск	SCORE <1%.

ACS = остър коронарен синдром; AMI = остър миокарден инфаркт; BP = кръвно налягане; CKD = хронично бъбречно заболяване; DM = захарен диабет; GFR = (скорост на) гломерулна филтрация; PAD = периферна артериална болест; SCORE = системна количествена оценка на коронарния риск; TIA = транзиторна исхемична атака.

околни фактори, генетични фактори или и двата вида заедно. Маркери като компютър-томографски (СТ) калциев скор са по-скоро индикатори за болест, отколкото рискови фактори за бъдеща болест.

2.3.7. Рискови категории: приоритети

Лицата с най-висок риск имат най-голяма полза от превантивните мерки и това определя приоритетите, които са дадени подробно в Таблица 5.

Таблица 6: Цели по отношение на рисковите фактори и прицелни нива на важни сърдечно-съдови фактори

Тютюнопушене	Забранява се всякаква форма на тютюнева експозиция.
Диета	Ниско съдържание на наситени мазнини с фокус върху пълнозърнести продукти, зеленчуци, плодове и риба.
Физическа активност	Минимум 150 минути седмично умерена аеробна ПА (30 минути 5 дни/седмица) или 75 минути седмично интензивна аеробна ПА (15 минути 5 дни/седмица) или комбинация от двата варианта.
Телесно тегло	BMI 20–25 kg/m ² . Обиколка на талията <94 cm (мъже) или <80 cm (жени).
Кръвно налягане	<140/90 mmHg ^a
Липиди^b LDL-C ^c е главна цел	Много висок риск: <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или редукция с минимум 50%, ако базалните стойности са между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL) ^d Висок риск: <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) или редукция с минимум 50%, ако базалните стойности са между 2.6 и 5.1 mmol/L (100 и 200 mg/dL) Нисък до умерен риск: <3.0 mmol/L (<115 mg/dL).
HDL-C	Няма цел, но >1.0 mmol/L (>40 mg/dL) при мъже и >1.2 mmol/L (>45 mg/dL) при жени съответстват на по-нисък риск.
Триглицериди	Няма цел, но <1.7 mmol/L (<150 mg/dL) отговарят на по-нисък риск, а по-високи нива сочат необходимост от търсене на други рискови фактори.
Диабет	HbA1c <7%. (<53 mmol/mol)

^aКръвно налягане <140/90 mmHg е общата цел. Целта може да е по-висока при изчерпани лица в напреднала възраст или по-ниска при повечето пациенти със DM (вижте глава 3.а.8) и при някои (много) високорискови пациенти без DM, които могат да толерират много лекарства за понижаване на кръвното налягане (вижте глава 3.а.9).

^bНе-HDL-C е разумна и практична алтернативна цел, тъй като не изисква изследване на гладно. Като вторични цели се препоръчват стойности на не-HDL-C <2.6, <3.3 и <3.8 mmol/L (<100, <130 и <145 mg/dL) за лица със съответно много висок, висок и нисък до умерен риск. За повече подробности, вижте глава 3а.7.10.

^cИма становище, че лекарите от първичната помощ вероятно предпочитат една единствена обща цел за LDL-C от 2.6 mmol/L (100 mg/dL). Макар че признаваме простотата на този подход и че той би могъл да бъде от полза в някои ситуации, научните доказателства поддържат трите прицелни стойности съобразени с нивото на риска.

^dТова е общата препоръка при лицата с много висок риск. Трябва да се отбележи, че доказателствата са по-слаби при пациенти с CKD.

ABMI = индекс на телесната маса; HbA1c = гликиран хемоглобин; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност.

2.3.8. Цели при рисковите фактори

Целите при рисковите фактори и прицелните нива на важни CV рискови фактори са дадени в Таблица 6.

2.3.9. Изводи

Оценката на общия CV остава решаваща част от настоящите препоръки. Приоритетите (рисковите категории) определени в тази глава са за клинична употреба и отразяват факта, че лицата с най-висок риск от CVD имат най-голяма полза от превантивни мерки. Този подход трябва да допълва публичните действия за намаляване на нивата на обществените рискови фактори и за стимулиране на здравословен начин на живот. Принципите на количествената оценка на риска и определянето на приоритетите са израз на опита за опростяване и правене достъпен на един комплексен проблем. Самото им опростяване ги прави податливи на критики. Те трябва да бъдат интерпретирани преди всичко на фона на подробно познаване от страна на клинициста на неговия/нейния пациент и в светлината на локалните инструкции и условия.

Празници в доказателствата

- Липсват скорешни RCTs използващи общ рисков подход за оценка на риска или определяне на поведение към риска.
- Младите, жените, по-възрастните хора и етническите малцинства продължават да бъдат недостатъчно представени в клинични изпитвания.
- Необходимо е системно сравнение между съвременните международни препоръки с цел определяне на зоните на съгласие и причините за несъответствията.

2.4. Други рискови маркери

2.4.1. Фамилна анамнеза/(е)пигенетика

Основни бележки

- Фамилната анамнеза за преждевременна CVD при роднини по първа линия, преди 55-годишна възраст за мъжете и 65-годишна възраст за жените, повишава риска от CVD.
- Няколко генетични маркера са свързани с повишен риск от CVD, но употребата им в клиничната практика не се препоръчва.

Препоръки за оценка на фамилната анамнеза/(е)пигенетика

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Преценка на фамилната анамнеза за преждевременна CVD (дефинирана като фатална или нефатална проява на CVD и/или установена диагноза CVD при роднини по първа линия от мъжки пол преди 55 години или жени роднини преди 65 години) се препоръчва като част от оценката на сърдечно-съдовия риск.	I	C	71
Не се препоръчва повсеместно използване на тестове на базата на DNA с цел оценка на риска от CVD.	III	B	72, 73

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CVD = сърдечно-съдово заболяване.

2.4.1.1. Фамилна анамнеза

Фамилната анамнеза за преждевременна CVD е груб, но лесно приложим индикатор за риск от развитие на CVD отразяващ генетичната характеристика и общата заобикаляща среда споделяна от членовете на домакинството.⁷¹ Положителната фамилна анамнеза за преждевременна CV смърт е свързана с повишен краткосрочен и дългосрочен риск от CVD.⁷⁴ В малкото проучвания, които докладват ефектите от фамилната анамнеза и генетичните скорове, фамилната анамнеза остава сигнификантно свързана с честотата на CVD след съобразяване с генетичните скорове.^{75,76} Данните относно способността на фамилната анамнеза да подобри предсказването на CVD отвъд конвенционалните рискови фактори са малко.⁷⁷⁻⁷⁹ Едно от възможните обяснения е разликата в приложените дефиниции за фамилна анамнеза⁸⁰ и че конвенционалните CV рискови фактори могат отчасти да обяснят ефекта на фамилната анамнеза.

Фамилната анамнеза за преждевременна CVD е проста и евтина информация, която трябва да бъде част от оценката на CV риск при всички лица. Фамилната анамнеза може да бъде рисков модификатор за оптимален подход, в случаите при които изчисленият SCORE-риск е близък до границата за вземане на решение: позитивната фамилна анамнеза наклонява вземите към по-интензивни интервенции, докато негативната фамилна анамнеза определя решение за не толкова интензивен подход.⁷⁷

2.4.1.2. Генетични маркери

Генетичният скрининг и консултация са ефективни при някои състояния, като фамилна хиперхолестеролемия (FH) (вижте глава За.7.9). Този параграф е посветен на генетичния скрининг за висок CV риск сред общото население.

Няколко скоросни включващи цялостния геном проучвания идентифицираха гените-потенциално свързани със CVD. Тъй като ефектът на всеки генетичен полиморфизъм е малък, повечето проучвания са използвали генетични скорове за обобщаване на генетичната компонента. Липсва консенсус кои гени и съответните им единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) трябва да бъдат включени в генетичен рисков скор, както и кой метод трябва да бъде използван за изчисляване на генетичния скор.

Връзката между генетичните скорове и случаите на CVD беше подложена на проспективно проучване вземащо предвид основните CV рискови фактори и повечето проучвания показваха значима зависимост с релативен риск вариращ между 1.02 и 1.49 за дадена скорова единица.⁷⁷ Способност на генетичните скорове да предсказват CV събития в по-голяма степен от традиционните CV рискови фактори (т.е. дефинирани от NRI) беше установена в около половината от проучванията. NRI е статистически критерий за изчисляване на ползата от добавяне на нов параметър към уравнението за предсказване на риска.⁷⁷ Най-голямо подобрение на NRI е наблюдавано при участващи с интермедиерен риск, докато при участващи с висок риск се наблюдава малко или никакво подобрение.^{75,81} В едно от проучванията е изчислено, че на всеки 318 подложени на скрининг лица с междинен риск измерването на специфичен за CAD генетичен скор в допълнение към утвърдените рискови фактори може да предотврати един допълнителен коронарен инцидент.⁸¹ За отбелязване е обаче, че тъй като честотата на полиморфизма може да бъде различна, резултатите могат да варират между популациите.^{76,82,83} Напоследък, един генетичен скор базиран на 27 генетични варианта е дал възможност за иденти-

фикация на лица с повишен риск от CAD, които биха могли да имат най-голяма полза от статинова терапия, дори и след отчитане на фамилната анамнеза.⁸⁴ Съществува все пак вероятност някои докладвани връзки да са случайни,⁸⁵ поради което са необходими провоторни проучвания за потвърждаване на положителните резултати.

Понастоящем съществуват много комерсиални тестове позволяващи почти пълна разкриване на индивидуалния геном и има голям натиск тази информация да се използва за предсказване на генетичния риск, а генетичното тестване да стане рутинна мярка.⁸⁶ Предвид липсата на съгласие кои генетични маркери да бъдат включени, как да бъдат изчислявани генетичните рискови скорове и несигурностите относно подобрението на CV рискова предикция, употребата на генетични маркери за предсказване на CVD не се препоръчва.

2.4.1.3. Епигенетика

Епигенетиката изучава химичните промени в DNA, които засягат експресията на гените. Метилирането на гените свързани със CV рискови фактори води до промени в нивата на CV рискови фактори,^{87,88} а по-ниските степени на метилиране на DNA са свързани с повишен риск от CAD или инсулт.⁸⁹ Не съществува обаче информация относно ролята на епигенетичните маркери за подобряване на предикцията на риска от CVD спрямо конвенционалните рискови фактори. По тази причина, епигенетичен скрининг на CVD не се препоръчва.

Празници в доказателствата

- Трябва да се направи оценка на добавянето на фамилна анамнеза към настоящите рискови уравнения в SCORE.
- Бъдещи проучвания трябва да определят: способността на различни генетични рискови скорове да подобрят предсказването на риска от CVD в различни популации, броя на предотвратените събития и отношението цена-ефективност от включването на генетични данни в рисковата оценка.

2.4.2. Психосоциални рискови фактори

Основни бележки

- Ниският социо-икономически статус, липсата на социална подкрепа, стресът на работното място и в семейния живот, агресията, депресията, страхът и други психически нарушения допринасят за риска от развитие на CVD и по-лоша прогноза на CVD, а липсата на тези фактори е

Препоръки за оценка на психосоциалните рискови фактори

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Оценка на психосоциалните рискови фактори с помощта на клинично интервю или стандартизиран въпросник трябва да се има предвид с цел идентифициране на възможни бариери пред промяната в начина на живот или придържането към назначената при индивиди с висок риск от CVD или с установена CVD.	IIa	B	90–92

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

свързана с по-нисък риск от развитие на CVD и по-добра прогноза на CVD.

- Психосоциалните рискови фактори действат като пречки за придържането към лечението и усилията за подобряване на начина на живот, както и популяризирането на здраве сред пациентите и населението.

Ниският социо-икономически статус, дефициран като ниско ниво на образование, нисък доход, полагане на неквалифициран труд или живеене в лоша жилищна среда, водят до повишен риск от CAD, релативният риск (RR) от коронарна смърт е 1.3–2.0.^{93,94} В сравнение с Фрамингамския рисков скор, добавянето на социална депривация към оценката на CV риск е довело до значително намаляване на необяснения риск.⁴⁵

Хора, които са изолирани и лишени от връзки с други лица са с повишен риск от развитие на CAD и преждевременно умираше от нея. Липсата на социална подкрепа повишава по подобен начин риска от CAD и влошава прогнозата ѝ.⁹⁵

Източниците на остър психически стрес могат да действат като пускови механизми за остър коронарен синдром (ACS). Тези стресори включват излагане на природни катастрофи, както и личен стрес (напр. провал или други сериозни житейски събития), които водят до остри силни негативни емоции (напр. изблици на гняв или мъка).⁹⁶ След смъртта на важен човек, честотата на острия миокарден инфаркт (AMI) се покачва 21 пъти през първите 24 часа с постепенно намаляване през следващите дни.⁹⁷

Хроничният стрес на работното място (напр. дълго работно време, много извънреден труд, високи психологически изисквания, несправедливост и напрегната работа) предсказва преждевременен коронарен инцидент при мъжете [релативен риск (RR) ~1.2–1.5].⁹⁸ Допълнително, продължителни стресови условия в семейния живот повишават риска от CAD (RR ~2.7–4.0).^{99,100}

Клиничната депресия и депресивните оплаквания предсказват случаи на CAD (RR съответно 1.6 и 1.9)¹⁰¹ и влошават прогнозата ѝ (RR съответно 1.6 и 2.4).^{92,96,101,102} Жизненото изчерпване, вероятен израз на соматични прояви на депресия, има значителен принос за коронарни събития (популяционно обясним риск 21.1% при жени и 27.7% при мъже). NRI се подобрява значимо.¹⁰³ Паническите атаки също повишават риска от коронарни събития (RR 4.2).¹⁰⁴ Тревожността е независим рисков фактор за коронарни инциденти (RR 1.3),⁹² за сърдечно-съдова смъртност след AMI [odds ratio (OR) 1.2]¹⁰⁵ и сърдечни събития (OR 1.7).¹⁰⁶

Мета-анализи съобщават за 1.5 пъти по-висок риск от CVD, 1.2 пъти по-висок риск от CAD и 1.7 пъти по-висок риск от инсулт при пациенти с шизофрения¹⁰⁷ и за 1.3 пъти по-висок риск от коронарни инциденти след корекция за депресия при пациенти със синдром на пост-травматичен стрес.¹⁰⁸

Враждебността е личностна черта характеризираща се с много често изпитване на недоверие, ярост и гняв и склонност към ангажиране в агресивни маладаптивни социални взаимоотношения. Един мета-анализ потвърди, че гневът и враждебността са свързани с неголямо, но сигнификантно покачване на риска от CV събития сред здрави хора и сред популации със CVD (RR 1.2).¹⁰⁹ Личността тип D („с дистрес“) включва трайна тенденция към преживяване на широк спектър от негативни емоции (негативна афективност) и към потискане на себеизразяването по отношение на други хора (социална инхибция). Доказано е, че при пациенти с CAD личност тип D предсказва лоша прогноза (RR 2.2).¹¹⁰

В повечето ситуации психосоциалните рискови фактори се съчетават при индивиди и при групи от хора. Например,

жени и мъже с по-нисък социо-икономически статус и/или с хроничен стрес е по-вероятно да бъдат депресирани, враждебни и социално изолирани.¹¹¹ Проучването INTERHEART показва, че група от психосоциални рискови фактори (т.е. социална депривация, стрес на работното място или в семейния живот и депресия) са свързани с повишен риск от миокарден инфаркт (MI) (RR 3.5 за жени и 2.3 за мъже). Популяционно-обусловеният риск е бил 40% при жени и 25% при мъже.¹¹²

Механизмите свързващи психосоциалните фактори с повишен CV риск включват нездравословен начин на живот [по-голяма честота на тютюнопушене, нездравословен хранителен избор и по-ниска физическа активност (PA)] и слабо придържане към препоръките за поведенчески промени и CV медикация.^{93,113} Допълнително, депресията и/или хроничният стрес са свързани с нарушения на автономните функции, в хипоталамо-хипофизната ос и други ендокринни маркери, които повлияват хемостатичните и възпалителните процеси, ендотелната функция и миокардната перфузия.¹¹¹ Повишеният риск при пациенти с депресия може да се дължи отчасти и на нежелани ефекти на трицикличните антидепресанти.⁹¹

Оценката на психосоциалните фактори при пациенти и лица със CV рискови фактори трябва да се има предвид за използване като рискови модификатори в предикцията на CV риск, особено при индивиди със SCORE-рискове близки до праговете за вземане на решение. Освен това, психосоциалните фактори могат да помогнат за идентификация на възможни бариери пред промените в начина на живот и придържането към медикацията. Съществуват стандартизирани методи за оценка на психосоциалните фактори на много езици и в много страни.⁹⁰ Алтернативно, предварителна оценка на психосоциалните фактори може да бъде направена в рамките на снемането на анамнеза от лекар, както е показано в Таблица 7.

Образование не по-високо от задължителното за съответната страна ниво и/или отговор „да“ на един или повече въпроси показват повишен CV риск и бмогат да се приложат като модификатор на CV риск (вижте глава 2.3.6). Мерките по отношение на психосоциалните рискови фактори трябва да се вземат в съответствие с глава 3а.2.

Празници в доказателствата

- Остава неясно, дали рутинен скрининг за психосоциални рискови фактори би имал принос за намаляване на бъдещите сърдечни събития.

2.4.3. Циркулиращи и уринни биомаркери

Основни бележки

- Циркулиращите CV и уринните биомаркери, добавени към SCORE-системата за оценка на риска от CVD, нямат никаква или имат ограничена стойност.
- В публикациите посветени на нови биомаркери на CV риск се установява пристрастност, която води до раздути оценки за наличие на връзка и на потенциална допълнителна стойност.

По принцип, биомаркерите могат да бъдат категоризирани като възпалителни напр. високочувствителен C-реактивен протеин [hsCRP], фибриноген, тромбозни (напр. хомоцистеин, липопротеин-асоцирана фосфолипаза A2), маркери свързани с глюкозата и липидите (напр. аполипопротеини) и орган-специфични маркери (напр. бъбречни, сърдечни). За оценката на цялостния CV риск обаче тези разграничения по принцип не са нужни. Също така, от гледна точка на рисковата стратификация (т.е. предикцията на бъдещи CV събития) няма

Таблица 7: Ключови въпроси за оценка на психосоциалните рискови фактори в клиничната практика

Нисък социоекономически статус	<ul style="list-style-type: none"> • Каква е най-високата Ви степен на образование? • Физически работник ли сте?
Работен и семеен стрес	<ul style="list-style-type: none"> • Имате ли чувство, че Ви липсва контрол над това как да се справяте с изискванията в работата си? • Достатъчно ли са възнаградени усилията Ви? • Имате ли сериозни проблеми със съпруга/та?
Социална изолация	<ul style="list-style-type: none"> • Сам ли живеете? • Липсва ли Ви доверено лице? • Изгубили ли сте важен роднина или приятел през последната година?
Депресия	<ul style="list-style-type: none"> • Чувствате ли се потиснат, депресиран и без надежди? • Загубили ли сте интерес и удоволствие от живота?
Безпокойство	<ul style="list-style-type: none"> • Усещате ли внезапен страх или паника? • Случва ли Ви се често да сте неспособен да спрете да се тревожите или да не можете да контролирате безпокойството си?
Гняв	<ul style="list-style-type: none"> • Ядосвате ли се често за дребни неща? • Чувствате ли често раздразнение от навиците на други хора?
Личност тип D	<ul style="list-style-type: none"> • Чувствате ли се по принцип често неспокоен, раздразнителен или потиснат? • Избягвате ли да споделяте мислите си и чувствата си с други хора?
Посттравматичен стрес	<ul style="list-style-type: none"> • Били ли сте изложен/а на травмиращо събитие? • Страдате ли от кошмари или натрапчиви мисли?
Други психични разстройства	<ul style="list-style-type: none"> • Страдате ли от някакво друго психично разстройство?

значение и дали даден биомаркер е каузално свързан със CVD или е евентуално маркер за предклинична болест.

Сред най-широко проучените и дискутирани биомаркери е hsCRP. В рамките на големи проспективни проучвания този биомаркер е показал постоянство като рисков фактор интегриращ множество метаболитни и нискозначими възпалителни фактори с RRs доближаващи се до тези на класическите CV рискови фактори. Приносът му към съществуващите методи за оценка на CV риск обаче е вероятно малък.¹¹⁶

Мета-анализи и системни обзори подсказват, че огромното мнозинство от други циркулиращи и уринни биомаркери нямат никаква или имат малка способност за подобряване на рисковата класификация. Степента, в която те са тествани за допълнителна стойност при рисковата стратификация обаче варира в значителни граници,^{114,115} със силни признаци на необективност в докладите.¹¹⁷ Орган-специфичните биомаркери могат да бъдат полезни за водене на терапията в специфични ситуации (напр. албуминурията при хипертония или DM може да предскаже бъбречна дисфункция и налага рено-протективни интервенции) (вижте глава 3а).

Препоръки за оценка на циркулиращи и уринни биомаркери

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Рутинна оценка на циркулиращи или уринни биомаркери не се препоръчва за прецизиране на стратификацията на риска от CVD.	III	B	114, 115

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

Ако, въпреки тези препоръки, биомаркерите се използват като рискови модификатори, важно е да се отбележи, че наличието на неблагоприятен биомаркерен профил може да бъде свързано до известна степен с по-висок риск, а благоприятният профил е свързан с по-нисък от предварително изчисления риск. Степента на повлияване на изчисления риск от биомаркерите е по принцип неизвестна, но почти винаги пониска от (коригираните) стойности на RRs, които се съобщават за тези биомаркери в литературата.¹¹⁸ По тази причина, при тези пациенти, особено тези с умерено рисков профил, са оправдани само относително малки корекции в калкулирания риск, а пациенти с очевидно висок или нисък риск не трябва да се прекласифицират на базата на биомаркери.¹¹⁹

Празници в доказателствата

- Не всички потенциално полезни циркулаторни и уринни биомаркери са подлагани на строга научна оценка за допълнителна стойност при предсказване на CV риск след добавяне към конвенционалните рискови фактори.
- Биомаркерите могат да бъдат полезни при специфични подгрупи, но този въпрос е обект само на ограничен брой проучвания.
- Ролята на изследването на метаболитите като рискови фактори за CVD и за подобряване на CV рискова предикция отвъд тази с конвенционалните рискови фактори се нуждае от по-нататъшно изясняване.

2.4.4. Измерване на предклиничното съдово увреждане

Основни бележки

- Рутинен образен скрининг с цел предсказване на бъдещи CV събития по принцип не се препоръчва в клиничната практика.
- Образните методи могат да се имат предвид като модифициращи фактори за оценка на CV риск, т.е. при индивиди с изчислен на базата на големите конвенционални рискови фактори CV риск около границата за вземане на решение.

Въпреки че CVD може да бъде обяснена най-вече с традиционните рискови фактори, съществуват значителни количествени вариации в атеросклеротичните промени. Затова, интересът към употребата на неинвазивни образни методи с цел подобряване на оценката на CV риск продължава. При индивиди с изчислен на базата на големите рискови фактори CV риск близо до праговете за вземане на решение, някои образни методи могат да има значение на рискови модификатори подобряващи рисковата предикция и вземането на решение.

Препоръки за образни методи

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Коронарният артериален калциев скор може да се има предвид като риск при оценка на CV риск.	IIb	B	120–125
Откриването на атеросклеротична плака при скениране на каротидните артерии може да се има предвид като риск при оценка на CV риск.	IIb	B	126–128
ABI може да се има предвид като риск при оценка на CV риск.	IIb	B	129–132
Скринингът на IMT с каротиден ултразвук не се препоръчва с цел оценка на CV риск.	III	A	128, 133

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ABI = индекс глезен-ръка; CV = сърдечно-съдов; IMT = дебелина интима-медия.

2.4.4.1. Коронарен артериален калций

Коронарният артериален калций (CAC) се изследва с електронен лъч или многосрезова СТ. Калциозата е израз на напреднала субклинична коронарна атеросклероза.¹³⁴ Атеросклеротичните коронарни артерии не показват непременно винаги калцификация. Степента на калцификация корелира с обхвата на общото коронарно плаково обременяване.¹³⁴ CAC не е индикатор за (не)стабилност на атеросклеротичната плака.¹³⁵ При пациенти с ACS, обширността на CAC е по-голяма, отколкото при лицата без CAD.¹³⁶

Изчисленията на CAC-скор са доста нееднакви между различните проучвания. Повечето проучвания използват скор на Agatston.¹³⁷ Стойността на скората може допълнително да се увеличи, когато се вземе предвид възрастовото и половото разпространение в рамките на персентилите. CAC-скор ≥ 300 Agatston-ови единици или ≥ 75 -та персентила за възраст, пол и етнос се счита за признак на повишен CV риск.

CAC показва много висока негативна предсказваща стойност, защото Agatston-скор 0 има негативна предсказваща стойност близо 100% за изключване на сигнификантна коронарна стеноза.¹²⁰ Все пак, има проучвания поставящи под въпрос негативната предсказваща стойност на CAC, защото сигнификантна стеноза в отсъствие на CAC е възможна.¹²¹ Много проспективни проучвания са показали връзката на CAC с CAD, а скорът по Agatston е независим предиктор на CAD.¹²² Нещо важно, добавянето на CAC към конвенционалните рискови фактори може да подобри предсказването на CV риск.¹²³ Следователно, CAC-скорът може да се има предвид при лица с изчислени рискове по SCORE около границите 5% или 10%.^{124,125}

Тъй като скорешни проучвания показаха наличие на CAC и при нискорискови популации, допълнителната предсказваща стойност по отношение на CV събития все още подлежи на доказване.^{138–140}

Има опасения относно разходите и лъчевата експозиция. За определяне на CAC-скора при правилно подбрана техника лъчевата експозиция е ± 1 mSv.

2.4.4.2. Каротиден ултразвук

Проучвания след населението са показали корелация между тежестта на атеросклерозата в дадена артериална територия и обхващането на други артерии.¹²⁶ По тази причина, ранното откриване на артериална болест при очевидно здрави индивиди се свързва с периферните артерии, особено каротидните артерии. Рисковата оценка с помощта на каротиден ултразвук се фокусира върху измерването на дебелината интима-медия (IMT) и наличието и характеристиката на плаките. IMT е не само мярка за ранна атеросклероза, но и за гладкомускулна хипертрофия/хиперплазия. С нарастване на IMT има степенувано нарастване на CV риск,¹²⁶ а стойност >0.9 mm се приема за патологична. Свързаният с IMT риск от инсулт не е линеен, а вероятността нараства по-бързо при по-ниски стойности на IMTs, отколкото при високи ойнности на IMTs. И свързаният с IMT риск от сърдечни инциденти е нелинеен.¹²⁷ Обхватът на IMT е независим предиктор за CVD, но не изглежда по-предиктивен при жени, отколкото при мъже.

Липсата на стандартизация по отношение на дефиницията и начина на измерване на IMT, високата вариабилност и ниската интра-индивидуална възпроизводимост пораждат съмнения. Скорешен мета-анализ не успя да докаже допълнителна стойност на IMT в сравнение с Фрамингамския рисков скор за предсказване на бъдеща CVD, дори и при групи с интермедиерен риск.¹²⁸ И така, системна употреба на каротиден ултразвук за измерване на IMT с цел подобряване на рисковата оценка не се препоръчва. Плаката обикновено се определя като наличие на фокално задебеляване на съдовата стена, което е с минимум 50% по-голямо от околната съдова стена или като регионално образувание с измерена IMT ≥ 1.5 mm, което проминава в лумена.¹⁴¹ Плаките могат да бъдат характеризирани според техния брой, размери, неравности и ехографска плътност (ехо-прозрачни vs. калцирани). Плаките са свързани с коронарни и мозъчно-съдови събития, а ехо-прозрачните (за разлика от калцираните) плаки са свързани с повече исхемични мозъчно-съдови инциденти.¹²⁷ Много проучвания подчертават по-голямата роля на измервания включващи по-скоро плакова площ и дебелина, а не само IMT, за предсказване на CVD. Следователно, въпреки че не са проведени официални анализи на стойността ѝ за прекласификация, оценката на плаката на каротидната артерия с помощта на ултразвук може в някои случаи да се има предвид като рисков модификатор на предикцията за CV риск.

2.4.4.3. Артериална ригидност

Артериалната ригидност обикновено се измерва чрез скоростта на пулсовата вълна в аортата (pulse wave velocity, PWV) или чрез индекса на артериално усилване. Нарастването на артериалната ригидност обикновено се дължи на увреждане на артериалната стена и се демонстрира при пациенти с хипертония.¹⁴² Въпреки че зависимостта между аортната ригидност и CVD е непрекъсната, има предложение, като консервативен критерий за значимо нарушение на аортната функция при хипертоници на средна възраст, да се използва граница на PWV 12 m/s. Един мета-анализ е показал, че артериалната ригидност предсказва бъдеща CVD и подобрява класификацията на риска.¹⁴² Валидността на този извод се разминава обаче с голямата разнопосочност на публикуваните данни.¹¹⁷ Работната група прави извод, че артериалната ригидност може да служи като полезен биомаркер за подобряване на CV рисковата предикция при пациенти стоящи близо до праговете за вземане на решение, но

системната ѝ употреба сред общото население с цел подобряване на рисковата оценка не се препоръчва.

2.4.4.4. Индекс глезен-ръка

Индексът глезен-ръка (ankle-brachial index, ABI) е лесна за извършване и възпроизводим тест за откриване на безсимптомна атеросклеротична болест. ABI <0.9 показва $\geq 50\%$ стеноза между аортата и дисталните артерии на долните крайници. Поради приемливата ѝ чувствителност (79%) и специфичност (90%),¹³¹ ABI <0.90 се счита надежден маркер за периферна артериална болест (PAD).¹²⁹ Ниво на ABI показващо сигнификантна PAD подобрява стойността на медицинската анамнеза, тъй като 50–89% от пациентите с ABI <0.9 нямат типична клаудикация,¹³⁰ а тя е налице при 12–27% от безсимптомните индивиди на възраст >55 години.

ABI показва обратна зависимост от CV риск,¹³² но съществуват противоречия относно потенциала му да прекласифицира пациентите в различни рискови категории.^{131,143}

2.4.4.5. Ехокардиография

Ехокардиографията е по-чувствителен метод от електрокардиографията за диагностициране на левокамерна хипертрофия (LVH) и прави точна количествена оценка на левокамерната (LV) маса и геометричните модели на LVH. Сърдечните изменения открити с ехокардиография има допълнителна предсказваща сила.^{144,145} Предвид липсата на убедителни доказателства, че ехокардиографията подобрява CV рискова прекласификация и поради логистичните предизвикателства при извършването ѝ, този образен метод не се препоръчва като средство за подобряване на CV рискова предикция.

Празници в доказателствата

- Понастоящем, повечето образни методи не са тествани подробно като скринингови средства при оценката на CV риск; все още има нужда от повече данни за калибрирането, прекласификацията и икономическата ефективност.
- Намалването на риска от CVD при пациенти лекувани с липидопонижаващи или ВР-понижаващи лекарства, поради прекласификация, например с САС или ABI, все още не е демонстрирано.

2.4.5. Клинични състояния повлияващи риска от сърдечно-съдово заболяване

2.4.5.1. Хронично бъбречно заболяване

Основни бележки

- СКД е свързана с повишен риск от CVD, независим от конвенционалните рискови фактори за CVD.

Сред пациентите с СКД се среща често хипертония, дислипидемия и DM. Допълнително, възпалителни медиатори и стимулатори на калцификация предизвикват съдово увреждане, което може да обясни защо СКД е свързана със CVD, даже и след корекция за конвенционални рискови фактори.¹⁴⁶ Понижаването на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е важен признак за постепенно нарастващ риск от CV смъртност, който започва от <75 mL/min/1.73 m² и се увеличава постепенно до приблизително три пъти по-голям риск при пациенти със стойност 15 mL/min/1.73 m². Крайният стадий на бъбречна болест е свързан с много висок CV риск. Независимо от eGFR, и повишената албуминова екскреция е свързана с риск от CV смъртност; RR е ~2.5 при манифестна протеинурия.¹⁴⁷ Започват да из-

лизат проучвания по въпроса дали точността на стратификацията на CV риск се подобрява с добавяне на нивата на eGFR,¹⁴⁸ но няма консенсус по въпроса коя мярка за бъбречна функция (т.е. коя формула и кой метод: на базата на креатинин или цистатин-С) предсказва най-добре CVD.^{149,150} Въз основа на наличните доказателства, работната група реши да класифицира пациентите с тежка СКД (GFR <30 mL/min/1.73 m²) в категорията „много висок риск“, а тези с умерена СКД (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²) като „висок риск“ (вижте Таблица 5).

Празници в доказателствата

- Приносът на различни маркери на СКД за стратификация на риска от CVD остава неясен.

2.4.5.2. Грив

Основни бележки

- Съществува връзка между острите респираторни инфекции, особено тези настъпващи на върха на циркулацията на грипния вирус, и AMI.

Препоръки за ваксинация против грип

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Ежегодна ваксинация може да се има предвид при пациенти с установена CVD.	IIb	C	151–154

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

Грипът може да провокира CV инцидент. Проучвания показват нарастване на честотата на MI по време на годишния грипен сезон. Рискът от MI или инсулт е над четири пъти по-висок след инфекция на дихателните пътища с най-високи нива на риска през първите 3 дни.¹⁵¹ Скоросен мета-анализ подсказва, че превенцията на грипа, особено чрез ваксинация, може да предотврати провокиран от грип AMI,¹⁵⁴ но има съмнения, че някои проучвания са необективни.^{151–153,155}

Празници в доказателствата

- Необходими са широкомащабни RCTs с цел оценка на ефикасността на противогрипната ваксинация за предотвратяване на провокиран от грип AMI.

2.4.5.3. Периодонтит

Има проучвания за връзка на периодонтната болест с атеросклероза и CVD,^{156,157} а серологични проучвания показват връзка между повишените антитела срещу периодонтни бактерии и атеросклеротичната болест.¹⁵⁸ Лонгитудинално проучване подсказва, че подобрението в клиничния и микробния периодонтен статус е свързано с намалена скорост на прогресиране на IMT на каротидните артерии за 3-годишен период на проследяване,¹⁵⁹ но прогресията на IMT не изглежда свързана със CV събития.¹³³ Така че, дори и при подобряване на активното лечение или превенция на периодонтита, клиничната прогноза остава неясна.

2.4.5.4. Пациенти лекувани за онкологични болести

Основни бележки

- Пациенти преживели онкологична болест след лечение с химиотерапия или лъчетерапия са с повишен риск от CVD.

- Повишената честота на CVD корелира с (комбинацията от) дадените лекарства и приложените дози.
- Наличието на традиционни CV рискови фактори при пациенти с онкологична болест допълнително повишава CV риск.

Препоръки при пациенти лекувани за онкологична болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Кардиопротекция трябва да се има предвид с цел превенция на LV дисфункция при високорискови пациенти ^d получаващи химиотерапия тип I.	IIa	B	160, 161
Оптимизация на CV риск трябва да се има предвид при пациенти лекувани за онкологична болест.	IIa	C	

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^d Високорискови пациенти са главно тези индивиди, които получават високи кумулативни дози химиотерапия тип I и/или комбинирано лечение с други химиотерапевтични средства и лъчетерапия, и/или с неконтролирани CV рискови фактори.

CV = сърдечно-съдов; LV = левокамерна.

Преживелите онкологично заболяване представляват нарастваща по брой популация, повечето от които са получили химиотерапия и/или лъчетерапия. Кардиотоксичността дължаща се на химиотерапия е свързана с пряк (антрациклиноподобен) ефект върху клетката чрез генериране на реактивни кислородни радикали (reactive oxygen species, ROS). Тя е вероятно опосредствена от топоизомеразата IIβ в кардиомиоцитите посредством формиране на трикомпонентни комплекси (топоизомеразата IIβ–антрациклин–DNA), които предизвикват прекъсвания на двойната верига на DNA и промени в транскриптома отговорни за дефектна митохондриална биогенеза и образуване на ROS. Някои средства (флуороурацил, бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб) могат да имат директен исхемичен ефект несвързан с преждевременно развитие на атеросклеротични лезии. Нещо повече, те могат да увеличат рискови фактори като хипертонията и да ускорят атеросклерозата, особено при по-възрастни пациенти. Тези ефекти могат да бъдат необратими (тип I средства) или частично обратими (тип II средства) и могат да се развият много години след лекарствената експозиция. Антрациклините са типичен прототип на средствата от тип I, а трастузумаб – на тип II.¹⁶²

Кардиотоксичността дължаща се на лъчетерапия на гръдния кош може да индуцира микро- и макроаскулярно увреждане. Тя може да ускори атеросклерозата, която може да настъпи много години след началната експозиция.^{163–169} Латентността и тежестта на токсичния ефект на лъчетерапията са свързани с множество фактори, включително дозата (обща за съответна част на органа), облъчения сърдечен обем, едновременното приложение на други токсични лекарства и фактори от страна на пациента (по-млада възраст, традиционни рискови фактори,¹⁷⁰ анамнеза за сърдечна болест).

Първата стъпка към идентификация на по-висок риск от кардиотоксичност се състои от внимателна базална оценка на CV рискови фактори. Първичната помощ, кардиологията и онкологията трябва да работят заедно за осигуряване на оптимална преживяемост чрез обръщане на внимание

на рисковите фактори за CVD, както и на преобладаващата болест. Позитивното отношение към здравето, включително фактори на начина на живот (здравословна диета, спиране на тютюнопушенето, редовни упражнения, контрол на телесното тегло) трябва да бъдат силно насърчавани. По-специално, аеробните упражнения се считат за обещаваща нефармакологична стратегия за превенция и/или лечение на индуцираната от химиотерапия кардиотоксичност.¹⁷¹

Признаците или симптомите на сърдечна дисфункция трябва да бъдат мониторирани преди и периодично по време на лечението с цел ранно откриване дори и на безсимптомни нарушения при пациенти получаващи потенциално кардиотоксична химиотерапия, а при показания трябва да се спазват указанията в препоръките за сърдечна недостатъчност (HF).¹⁷² Необходима е и оценка на LV преди лечението.¹⁷³ Има предложения за насочено лечение при пациенти с ранна LV дисфункция, в комбинация с нарушения в глобалния надлъжен стрейн и покачване на биомаркерите (най-вече тропонин).^{173,174}

В случай на понижаване на LV функция по време на или след химиотерапия, употребата на кардиотоксични средства трябва по възможност да се избягва или да бъде отложена до провеждане на обсъждане с онкологичния тим. Това налага достатъчна комуникация между онкологията и кардиологията. За намаляване на кардиотоксичността на химиотерапия тип I са тествани редица профилактични терапии, включително β-блокери, ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитори (ACE-Is), дексразозан и статини, събрани в скоросен мета-анализ.¹⁶¹ Почертава се, че ранното превантивно лечение е задължително, ако искаме да упражним максимален ефект.^{173–176}

Празници в доказателствата

- Доказателствата за ефекта на ранните превантивни мерки с цел редуция на кардиотоксичност тип I са неокончателни.
- Най-подходящата стратегия за подобряване на рисковата стратификация и превенция на CVD при пациенти лекувани за онкологична болест трябва да бъде подложена на проспективно тестване.

2.4.5.5. Автоимунни болести

Основни бележки

- Ревматоидният артрит (RA) повишава CV риск независимо от традиционните рискови фактори, с RR съответно 1.4 и 1.5 при мъже и при жени.
- Натрупват се доказателства, че други имунни болести, като анкилозиращ спондилит или ранен тежък псориазис, също повишават CV риск с RRs доближаващ този при RA.
- Post hoc анализ на две статинови изпитвания подсказва, че релативната редуция на заболяемостта от CVD при автоимунните болести е сравнима с тази при други състояния.

Сега има ясни доказателства, че силното възпаление е механизъм за ускорена съдова болест.¹⁷⁸ Системното възпаление изглежда повишава CV риск пряко и непряко чрез подсилване на съществуващите рискови механизми.¹⁷⁸ Докато ранните малки проучвания са подсказвали, че RA повишава CV риск отвъд другите рискови маркери, скоросен анализ на националната база данни QRESEARCH при 2.3 милиона души дава най-добрите доказателства за това.⁴⁷ Такива данни понастоящем са включени в някои национални рискови скорове⁵⁸ и европейски препоръки.¹⁷⁷

Препоръки при автоимунна болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Трябва да се има предвид приложението на множител 1.5 за определяне на CV риск при ревматоиден артрит, особено при висока активност на болестта.	IIa	B	177
Използване на множител 1.5 за определяне на CV риск при имунни болести различни от ревматоидния артрит може да се има предвид на индивидуална основа, в зависимост от активността/тежестта на болестта.	IIb	C	177

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

Данните при псориазис не са толкова категорични, но скопен материал демонстрира най-общо сравними CV рискове при RA и при ранен тежък псориазис.¹⁷⁹ Липсват като цяло солидни данни за независимо повишени CV рискове при други автоимунни състояния. Поради това, клинична преценка трябва да се прави във всеки отделен случай. Има данни от post hoc анализ на рандомизирани изпитвания в подкрепа на дължаща се на статин редуция на CV риск при автоимунни състояния.¹⁸⁰ И накрая, при всички автоимунни болести заслужават внимание лекарствените взаимодействия на противовъзпалителни и имunosупресивни лекарства с например статини, антитромбоцитни средства и антихипертензивни средства.

Празници в доказателствата

- Връзката между не-RA имунни възпалителни болести и CVD е по-неясна отколкото по отношение на RA.
- Отношението между анти-ревматични лекарства и CV риск е неизвестно.

2.4.5.6. Синдром на обструктивна сънна апнея**Основни бележки**

- Има доказателства за връзка между синдрома на обструктивна сънна апнея (OSAS) и хипертония, CAD, предсърдно мъждене (AF), инсулт и HF. OSAS се характеризира с рекурентен, частичен или пълен колапс на горните дихателни пътища по време на сън. Той засяга по изчисления 9% от възрастните жени и 24% от възрастните мъже и е свързан с RR 1.7 за CV заболяемост и смъртност.¹⁸¹ Повтарящите се пристъпи на симпатикова активност, скокове на BP и оксидативен стрес предизвикани от болка и епизодична хипоксемия свързана с повишени нива на медиатори на възпалението се смятат за причинители на ендотелна дисфункция и атеросклероза.¹⁸¹ Скрининг за OSAS може да се направи с помощта на Berlin Questionnaire (Берлински въпросник), а сънливостта през деня може да бъде оценена по Epworth Sleepiness Scale и с нощна оксиметрия.¹⁸² Сигурната диагноза често налага полисомнография, която обикновено се прави през нощта в лаборатория по съня, по време на която се прави непрекъснат запис на няколко физиологични параметри. Терапевтичните възможности включват поведенчески промени, като избягване на алкохол, кофеин или други стимуланти с цел будене преди сън, повишена PA, спиране на седативни лекарства и контрол на затлъстяването. Непрекъснатото позитивно налягане

не в дихателните пътища е златният терапевтичен стандарт, които намалява CV смъртност и събитията.¹⁸³

Празници в доказателствата

- Необходими са още изследвания за определяне дали рутинният скрининг намалява (не)фаталната CVD.

2.4.5.7. Ерекtilна дисфункция**Основни бележки**

- Ерекtilната дисфункция (ED) е свързана с бъдещи CV събития при мъже без и с установена CVD.

Препоръки при ерекtilна дисфункция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Оценка на CV рискови фактори и за признаци или симптоми на CVD трябва да се има предвид при мъже с ED.	IIa	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

CV = сърдечно-съдови; CVD = сърдечно-съдово заболяване; ED = ерекtilна дисфункция.

ED, дефинирана като постоянна неспособност за постигане и поддържане на ерекция достатъчна за сексуална активност, е честа, засяга почти 40% от мъжете на възраст >40 години (с различни степени на тежест) и нараства по честота с възрастта. ED и CVD имат общи рискови фактори, включително възраст, хиперхолестеролемия, хипертония, инсулинова резистентност и DM, тютюнопушене, затлъстяване, метаболически синдром, обездвижване и депресия. CVD и ED споделят и обща патофизиологична основа по отношение на етиологията и развитието си.¹⁸⁴ Редица проучвания са установили, че ED е свързана с безсимптомна CAD.^{185,186} ED предшества CAD, инсулт и PAD с период, който обикновено варира между 2 и 5 години (средно 3 години). Един мета-анализ е показал, че пациенти с ED в сравнение с лица без ED имат 44% по-висок общ риск от CV събития, 62% от AMI, 39% от инсулт и 25% от обща смъртност.¹⁸⁶ Предсказващата способност на ED е по-висока при млади пациенти с ED, въпреки че вероятността за ED нараства с възрастта, и най-вероятно идентифицира група пациенти с ранна и агресивна CVD. Подробното снемане на анамнеза, включваща CV симптоми и наличие на рискови фактори и коморбидни състояния, оценката на тежестта на ED и физикалното изследване са задължителни първостепенни елементи от изследването. За подобряване на сексуалната функция при мъжете са ефективни промените в начина на живот: те включват физически упражнения, подобро хранене, контрол на телесното тегло и спиране на тютюнопушенето.¹⁸⁴

Празници в доказателствата

- Ползата от рутинен скрининг за ED и най-ефективните средства за оценката ѝ са все още неуточнени.

2.5. Съответни групи**2.5.1. Лица на възраст <50 години****Основни бележки**

- Някои хора на възраст <50 години имат висок релативен или доживотен CV риск и трябва да получат като минимум съвети относно начина на живот.

- Някои по-млади лица имат висок единични CV рискови фактори, които сами по себеси налагат интервенция, като холестеролови нива >8 mmol/L или BP $\geq 180/110$ mmHg.
- Най-важната група хора на възраст <50 години, които трябва да бъдат идентифицирани, са тези с фамилна анамнеза за преждевременна CVD, които трябва да бъдат тествани за FH и съответно лекувани.

Препоръки при лица на възраст <50 години

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се при всички лица на възраст под 50 години с фамилна анамнеза за преждевременна CVD при роднина по права линия (под 55-годишна възраст за мъже, под 65-годишна възраст за жени) да се направи скрининг за фамилна хиперхолестеролемия с помощта на утвърден клиничен скор.	I	B	187–189

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

Най-важният рисков механизъм във всички по-краткосрочни (5 или 10 години) алгоритми на CV риск е възрастта. Поради това, всички стандартни CV рискови калкулатори представят хората <50 години като нисък риск от CVD, независимо от подлежащите рискови фактори. Някои по-млади индивиди обаче са с много висок релативен риск в сравнение с индивиди на подобна възраст и могат да бъдат с висок доживотен риск: при тях има по-голяма вероятност за ранно развитие на CVD и могат да претърпят преждевременно фатален или нефатален CV инцидент. Така че опитът за идентификация кои имат такъв риск е голямо предизвикателство.

2.5.1.1. Оценка на риска от сърдечно-съдово заболяване при лица на възраст <50 години

Информацията за CV рискови фактори трябва да се събира рутинно при всички възрастни <50 години с фамилна анамнеза по първа линия (т.е. възраст <55 години за роднини от мъжки пол и <65 години за роднини от женски пол) за преждевременна CVD. Няма данни за възрастта, на която трябва да започне събирането на тази информация сред общото население, но някои препоръки определят за начало 40-годишната възраст.¹⁹⁰ Препоръчва се повторна оценката примерно на всеки 5 години, но липсват данни определящи този интервал.

Лица на възраст <50 години трябва да бъдат оценявани по стандартния алгоритъм с цел вземане на решения относно лечението. При липса на много високи нива на отделни рискови фактори или на диагнозата FH, техният 10-годишен риск никога няма да бъде толкова висок, че да налага антихипертензивна или липидопонижаваща терапия. Лекарите биха желали допълнително да разграничат CV риск при по-млади хора чрез използване на карта за релативен риск (Фигура 3, глава 2.3.1); това би могло да бъде помогне при хора на възраст <50 години за съпоставяне на техния риск с този при други лица на същата възраст с ниски нива на рисковите фактори.

Алтернативно, лекарите трябва да имат предвид използването на калкулатори за възраст на риска (Фигура 4, глава 2.3.2) или за доживотен риск, като JBS3, който е уеб-базиран калкулатор (Фигура J в уеб-приложението),⁵⁸ които биха мог-

ли да служат като илюстрация на това как повлияването на рисковите фактори може да промени доживотния рисков скор, както и за унаглеждане на дългосрочния риск от CVD.

Лица на възраст <50 години с позитивна фамилна анамнеза за преждевременна CVD трябва да бъдат подложени на скрининг за FH (вижте глава 2.4.1) по клинични критерии (или в някои случаи с генетично тестване) подобни на тези дефинирани в Dutch Lipid Clinic Network.¹⁸⁷ Алтернатива са критериите на регистъра на Simon Broome¹⁸⁸ или на програмата US MedPed.¹⁸⁹

2.5.1.2. Лечение на риска от сърдечно-съдово заболяване при лица на възраст <50 години

Всички лица на възраст <50 години с повишени рискови фактори за CVD трябва да получат инструкции върху факторите свързани с начина на живот (с акцент върху избягването на тютюнопушене, наднормено тегло и бездвигане) и връзката между рисковите фактори и последващата болест. Няма никакви данни кои са най-ефективните методи за промяна на здравното поведение при по-млади хора. Все пак, спирането на тютюнопушенето, поддържането на нормално телесно тегло и редовната аеробна активност са важни поведенчески фактори, върху които е необходимо да се дадат препоръки и подкрепа.

По-млади хора с много високи нива на BP налагащи лечение трябва да бъдат лекувани по същия начин, както по-възрастни хора с хипертония. При по-млади хора, считани за показани за статини на базата на FH или много високи липидни нива, се предлага същото лечение, както при по-стари хора. Много важно е, че на всички пациенти, за които се счита че страдат от FH, лекарят взема решение за поведение трябва да организира провеждане на скрининг за FH сред членовете на семейството (вижте глава 3а.7.9).

Празнини в доказателствата

- Възраст за официално започване на оценка на CV риск.
- Дали и как да се прави скрининг на населението за FH.

2.5.2. Лица в напреднала възраст

Възрастта е водещ механизъм за сърдечно-съдов риск, а повечето индивиди на възраст 65 години са вече с (много) висок риск (вижте глава 2.3.1). Особено при най-старите възрастни, подходът към сърдечно-съдовия риск е противоречив. Опонентите спорят, че рискът не трябва да бъдат лекуван, когато се обуславя предимно от възрастта. Защитниците от друга страна посочват, че много превантивни лечения са ефикасни и в напреднала възраст и отлагат заболяемостта и смъртността.

Работната група защитава позицията, че епидемиологичните доказателства за абсолютна рискова редуция в клинични изпитвания е основен мотив за препоръките в този документ. Все пак, ние настояваме за обсъждане с пациентите на въпроси свързани с качеството на живота и потенциалното удължаване на живота, както и на етичната дилема лечение на риска присъщ на остаряването, общото обременяване с лекарствено лечение и неизбежната несигурност на ползата.

В тези препоръки, разделите върху лечението на основните рискови фактори съдържат насоки или съображения специфични за напредналата възраст, ако има такива данни.

2.5.2.1. Хипертония

Преобладаващата част от специфичните данни за по-възрастни лица се отнасят за BP (глава 3а.9). По принцип, при

лица в напреднала възраст се препоръчват по-либерални цели на лечението. Литературата върху хипертонията включва все повече доказателства, че е важна по-скоро биологичната, отколкото календарната възраст.¹⁹¹

2.5.2.2. Захарен диабет

При лица в напреднала възраст има данни в подкрепа на по-либерални цели и на гликемичния контрол при DM (глава 3а.8). Ролята на биологичната възраст/изчерпаността е по-слабо установена, отколкото за BP, но въпреки това на препоръките за намаляване на стриктността на гликемичните цели при по-възрастни или изчерпани пациенти е даден клас IIa.

2.5.2.3. Хиперлипидемия

Малко области, отнасящи се до превенцията на CVD, са противоречиви от масовата употреба на статини при лица в напреднала възраст. Както се посочва в главата върху липидния контрол, няма доказателства за намаляване на ефективността на статините при пациенти >75-годишна възраст (глава 3а.7). От друга страна, икономическата ефективност от статините при тези пациенти намалява, поради макар и малък брой специфични за гериатрията нежелани ефекти.¹⁹² Допълнително, данните в подкрепа на ефективността при най-старите възрастни (т.е. >80 години) са много ограничени. Скорошно изпитване подсказва, че няма вреда от спирането на статините при лица в напреднала възраст с ограничена очаквана преживяемост.¹⁹³ Препоръките за холестерол-понижаващо лечение в напреднала възраст трябва да бъдат следвани като цяло с повишено внимание и реализъм, нежеланите ефекти трябва да бъдат строго следени, а лечението да бъде подлагано на периодична оценка.

2.5.3. Специфични за женския пол състояния

Основни бележки

- Няколко акушерски усложнения, по-специално пре-екламписия и хипертония на бременността са свързани с по-висок риск от CVD в по-късните етапи на живота. По-високият риск се обяснява поне отчасти с хипертония и DM.
- Поликистозния овариален синдром (PCOS) добавя значим риск за бъдещо развитие на DM.

Препоръки при специфични за женския пол състояния

Препоръки	Класа	Ниво ^b	Изт. ^c
При жени с анамнеза за пре-екламписия и/или индуцирана от бременност хипертония трябва да се има предвид периодичен скрининг за хипертония и DM.	IIa	B	194–197
При жени с анамнеза за поликистичен овариален синдром или гестационен DM трябва да се има предвид периодичен скрининг за DM.	IIa	B	198–201
При жени с анамнеза за преждевременно раждане може да се има предвид периодичен скрининг за хипертония и DM.	IIb	B	202, 203

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

DM = захарен диабет; PCOS = поликистичен овариален синдром.

Специфичните състояния, които могат да настъпят само при женския пол и могат да имат влияние върху риска от CVD, могат да бъдат разделени на акушерски и неакушерски.

2.5.3.1. Акушерски състояния

Пре-екламписия (дефинирана като свързана с бременността хипертония придружена от протеинурия) настъпва при 1–2% от всички бременности. Проучванията подсказват, че пре-екламписията е свързана с повишение на CV риск с коефициент 1.5–2.5,^{194,195} докато RR за развитие на хипертония е ~3,196 а на DM ~2.^{194,197} Тъй като повечето проучвания не съобразяват повишения риск от бъдеща CVD с развитието на конвенционални рискови фактори, не може да се установи дали повишеният CV риск след пре-екламписия настъпва независимо от CV рискови фактори. Основанията за скрининг при тези жени за наличие на хипертония и DM са обаче доста категорични.

Хипертонията на бременността засяга 10–15% от всички бременности. Придружаващият риск от по-късна CVD е по-нисък от този при пре-екламписия, но все пак е повишен (RR 1.9–2.5).²⁰² Рискът от продължаваща или бъдеща хипертония е показан (RRs варира в широки граници, от 2.0 до 7.2 или даже още повече).^{196,204} Отново обаче няма пълно съобразяване на конвенционалните рискови фактори. Рискът от развитие на DM е вероятно също повишен при тези жени, но точните стойности не са известни.

Няма данни подсказващи, че рекурентната загуба на плода е свързана с повишен CV риск. Анамнезата за преждевременно раждане е вероятно свързана с повишен риск от CVD при детето (RR 1.5–2.0),^{202,203} което може отчасти да се обясни с по-висока честота на хипертонията и DM.

И накрая, гестационният диабет е свързан с рязко повишен риск от бъдещ DM, при което до 50% развиват DM в рамките на 5 години след бременността.²⁰⁰ Преди при тези пациенти се препоръчваше перорален глюкозо-толерансен тест с цел скрининг за DM, но може би за предпочитане е скринингът чрез кръвна захар на гладно или гликиран хемоглобин.²⁰¹

2.5.3.2. Неакушерски състояния

PCOS засяга ~5% от всички жени във фертилните им години. PCOS се е свързвал с повишен риск от бъдещо развитие на CVD, но по-големи проучвания са довели до противоречиви резултати.^{198,205} Рискът от развитие на хипертония е вероятно леко увеличен, но отново данните са противоречиви.²⁰⁵ PCOS наистина изглежда свързан с по-висок риск от развитие на DM (RR 2–4),^{198,199} което внушава, че е подходящо да се прави периодичен скрининг за DM.

Преждевременната менопауза, дефинирана по-добре като първична овариална недостатъчност, настъпва при около 1% от жените на възраст ≤40 години. Има съобщения, че тя е свързана с повишен риск от CVD (RR ~1.5),²⁰⁶ но проучванията са малко. Няма достатъчно данни да бъдат направени изводи за възможно повишение на риска от хипертония или DM.

Празници в доказателствата

- Степента на връзка между повишения риск от CVD и някои от специфичните за женския пол състояния, независими от конвенционалните рискови фактори за CVD, е неизвестна.
- Информация дали специфични за женския пол състояния подобряват точността на рисковата класификация при жени липсва.

2.5.4. Етнически малцинства

Основни бележки

- Рискът от CVD варира значително между имигрантските групи. Южно-азиатците и субсахарските африканци имат по-висок риск, докато китайците и южно-американците имат по-нисък риск.
- Южно-азиатците се характеризират с много чест и недостатъчно лекуван DM.
- Съществуващите уравнения за оценка на риска не дават точна представа за риска от CVD при етническите малцинства.

Препоръки при етнически малцинства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Етническата принадлежност трябва да се има предвид при оценката на риска от CVD.	IIa	A	207, 208

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.
CVD = сърдечно-съдово заболяване.

Европа посреща голям брой не-EU имигранти годишно, главно от Индия, Китай, Северна Африка и Пакистан. Един на всеки 25 европейци идва от неевропейска страна, но данните относно риска от CVD или рисковите фактори за CVD сред имигрантите са оскъдни и с различно качество.²⁰⁹

Мигрантите от първо поколение обикновено показват по-ниска смъртност от CVD от местното население в приемащата страна,²¹⁰ но с времето те показват тенденция към приближаване до риска от CVD в приемащата страна.^{210,211} Спрямо местното население на страната-домакин, рискът от CVD, както и преобладаването и поведението към рисковите фактори за CVD сред мигрантите, варира в зависимост от страната на произход и приемащата страна.²¹¹⁻²¹³ Предвид значителната вариабилност на рисковите фактори за CVD между имигрантските групи, няма един единствен рисков скор за CVD, който да е подходящ за всички групи, а вероятно са необходими етнически-специфични скорове.²⁰⁷

Имигранти от Южна Азия (най-вече Индия и Пакистан) се представят с висока честота на CVD²¹⁴⁻²¹⁶ и имат много по-висока честота на DM,^{217,218} докато честотата на другите CV рискови фактори е малко по-ниска или сравнима с тази при местното население на приемащата страна.^{217,219} Интересно е, че в някои проучвания повишената честота на DM при южно-азиатци увеличава риска от CVD,²¹⁴ но в други проучвания не го увеличава. Освен това, лечението на DM е значително по-лошо, докато лечението на високото BP и холестеролемията е по-добро сред южно-азиатците, отколкото сред местното население.²²⁰ Повисокият риск от CVD прави скринингът икономически по-ефективен сред южно-азиатци, отколкото сред други имигрантски групи, но рисковата предикция с помощта на SCORE може и да не е оптимална.²²¹

Имигрантите от Китай и Виетнам се представят с по-нисък риск от CVD в сравнение с местното население на приемащата страна,²¹⁴ въпреки че тези данни се оспорват.²¹⁵ Този по-нисък риск може да бъде отдаден вероятно

на по-ниски нива на CV рискови фактори²¹⁷ и на по-високи нива на HDL-C.²²²

Имигрантите от Турция имат по-висок изчислен риск от CVD и по-висока смъртност от CVD²¹² отколкото местното население в приемащата страна. Това изглежда се дължи главно на по-високата честота на тютюнопушене, DM, дислипидемия, хипертония и затлъстяване.²²²⁻²²⁴ Подходът към рисковите фактори за CVD също варира в зависимост от приемащата страна; няма разлика в контрола на хипертонията в сравнение с местните в Холандия,²²⁴ но в Дания контролът е по-лош.²²⁵

Имигрантите от Мароко се представят с по-ниска честота на CVD от местното население на приемащата страна.²¹² Възможните обяснения включват по-ниски нива на BP и холестерол и по-рядко тютюнопушене,^{223,224} въпреки че се намира по-голяма честота на DM и затлъстяване.²²⁴ Няма разлика между мароканските имигранти и местните холандци по отношение на контрола на хипертонията.²²³

Имигрантите от Субсахарска Африка и Карибите се представят с по-висока честота на CVD от приемащата страна в някои,^{213,214,226} но не във всички проучвания.²¹⁴ Африканските имигранти има по-висока честота на DM,²¹⁸ но по-рядко са пушачи,²¹⁹ спрямо местните от приемащата страна. В едно проучване лечението на рисковите фактори за CVD е било по-непълноценно, отколкото сред местните,²²⁰ но друго проучване не потвърждава това.²²⁷

Имигрантите от Южна Америка имат по-ниска смъртност от CVD от местните в Испания,²²⁸ докато в Дания не е намерена разлика.²²⁹ Южно-американските имигранти в Испания имат по-ниска честота на CV рискови фактори и на CVD от местните в Испания, но тези разлики намаляват с увеличаване на продължителността на пребиваване.²³⁰

На базата на наличните данни за смъртността и проспективните данни,²⁰⁸ биха могли да бъдат приложени следните корекционни фактори, когато се оценява риска от CVD с помощта на SCORE само сред първо поколение имигранти.

- Южна Азия: умножаване на риска по 1.4;
- Субсахарска Африка и Кариби: умножаване на риска по 1.3;
- Западна Азия: умножаване на риска по 1.2;
- Северна Африка: умножаване на риска по 0.9;
- Източна Азия или Южна Америка: умножаване на риска по 0.7.

Тези стойности отразяват най-добрите оценки от наличните данни и трябва да бъдат интерпретирани внимателно, но могат да се използват за насочване на поведението по отношение на CV риск.

Празници в доказателствата

- Необходими са проучвания фокусирани върху риска от CVD и честотата на рисковите фактори за CVD сред малцинствата в Европа.
- Необходимо е валидиране на оценката на риска със SCORE сред етническите малцинства.
- Трябва да бъдат идентифицирани етно-специфични прагове за определяне на висок риск (на базата на оценка със SCORE). Алтернативно, трябва да бъдат разработени етно-специфични уравнения за риска от CVD.

За. Как да интервенираме на индивидуално ниво: интервенции върху рисковите фактори

За.1. Промяна в поведението

Основни бележки

- Когнитивните поведенчески методи са ефективно средство подпомагащо хората да възприемат здравословен начин на живот.

Препоръки за улесняване на поведенческите промени

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Утвърдени познавателно-поведенчески стратегии (напр. мотивационно интервю) се препоръчват за улесняване на промените в начина на живот.	I	A	231
Включване на мултидисциплинарни здравни специалисти (напр. сестри, диетолози, психолози) се препоръчва.	I	A	232, 233
При лица с много висок риск от CVD се препоръчват многопосочни интервенции интегриращи медицински ресурси с обучение по здравословен начин на живот, физическа активност, овладяване на стреса и съвети свързани с психо-социалните рискови фактори.	I	A	233, 234

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CVD = сърдечно-съдово заболяване.

„Начинът на живот“ обикновено се базира на дълготрайни модели на поведение, които се поддържат от социалното обкръжение. Индивидуалните фактори и тези на заобикалящата среда пречат за възприемане на здравословен начин на живот, което правят и сложните или объркващи съвети от придружаващите лица. Приятелското и позитивното общуване засилва способността на индивида да се справи с болестта и да се придържа към препоръчаните промени в начина на живот („вдъхване на сили“). Важно е да се проучи опитът на пациента, неговите мисли, опасения, предшестващи познания и обстоятелства от ежедневието му. Индивидуализираните съвети са основа на мотивацията и ангажирането. Вземането на решение трябва да бъде поделено между лицето полагащо грижи и пациента (включително партньора и семейството).^{232,235} Прилагането на принципите на ефективната комуникация²³⁶ (Таблица 8) улеснява лечението и превенцията на CVD.

Полагащите грижи лица могат допълнително да се опират на когнитивни поведенчески стратегии за преценка на мислите на индивида, отношенията и вярата имащи отношение към ориентирането дали пациентът има способност за промяна на поведението си, както и към заобикалящата

Таблица 8: Принципи на ефективната комуникация улесняваща поведенческите промени

- Отделете достатъчно време на индивида с цел създаване на терапевтична връзка – дори и няколко минути повече могат да променят ситуацията.
- Уважавайте личното мнение на индивида за неговата/нейната болест и благоприятстващите я фактори.
- Насърчавайте изказването на съмнения и тревоги, безпокойства и самооценка относно мотивацията за поведенческа промяна и шансовете за успех.
- Говорете на разбираем за индивида език и подкрепяйте всяко подобрение в начина на живот.
- Задавайте въпроси с цел проверка дали лицето е разбрало дадените съвети и дали има нужда от помощ за спазването им.
- Подчертавайте, че може да се наложи доживотна промяна в навиците и че трайната постепенна промяна е често устойчива от бързата промяна.
- Приемете, че индивидът може да има нужда от помощ за дълъг период от време и че при много хора може да са необходими повторни опити за насърчване и поддържане на промяната в начина на живот.
- Уверете се, че всички участващи здравни специалисти осигуряват постоянна информация.

среда. Поведенчески интервенции, като „мотивационно интервю“ повишават мотивацията и себе-ефикасността.²³¹

Предшестващите неуспешни опити често намаляват себе-ефикасността за бъдеща промяна. Критична стъпка е да се помогне за поставяне на реалистични цели комбинирани със самонаблюдение на избраното поведение.²³² Напредването с малки последователни стъпки има ключово значение за дълготрайна промяна на поведение.²³² Комуникативното

Таблица 9: Десет стратегически стъпки за улесняване на поведенческата промяна

- Създайте терапевтично сътрудничество.
- Давайте съвети на всички индивиди с повишен риск или с изявена сърдечно-съдово заболяване.
- Помогнете на индивида да разбере връзката между неговото/нейното поведение и здравето.
- Помогнете на индивида да прецени бариерите пред поведенческата промяна.
- Убедете индивида, че трябва да бъде отговорен към промяната в поведението си.
- Включете индивидите в идентификацията и подбора на рисковите фактори подлежащи на промяна.
- Използвайте комбинация от стратегии, включително подобряване на капацитета за промяна на индивида.
- Направете план.
- Включвайте винаги когато е възможно останалия здравен персонал.
- Следете прогреса чрез контролни контакти.

обучение е важно за здравните специалисти. „Десетте стратегически стъпки“ дадени в Таблица 9 могат да подобрят съветите за поведенческа промяна.²³⁷

Комбинирането на знания и умения от страна на лицата предоставящи грижи (като лекари, сестри, психолози, експерти по хранене, сърдечна рехабилитация и спортна медицина) в мултимодални поведенчески интервенции могат да оптимизират превантивните усилия.^{232–234} При индивиди с много висок риск са особено препоръчителни мултимодални поведенчески интервенции.^{232–234} Тези интервенции включват поощряване на здравословен начин на живот чрез поведенчески промени, включително програми за хранене, контрол на телесното тегло и спиране на тютюнопушенето при упорити пушачи.^{233,234} Те водят до овладяване на болестта и подобряват придържането и CV клиничен изход.^{238,239} По отношение на психо-социалните рискови фактори (стрес, социална изолация и негативни емоции), които могат да бъдат бариера пред повреденческите промени, трябва да бъдат адресирани в индивидуализирани или групови сесии за даване на съвети.^{233,234}

Има доказателства, че по-пространни/по-дълги интервенции водят до по-добри дългосрочни резултати по отношение на поведенческата промяна и прогнозата.²³² Индивидите с нисък социо-икономически статус, по-напреднала възраст и женски пол могат да се нуждаят от индивидуални програми целящи посрещане на техните специфични нужди по отношение на информацията и емоционална подкрепа.^{232,240,241}

Празници в доказателствата

- Данните са недостатъчни, за да се определи кои интервенции са най-ефективни при специфични групи (напр. млади–стари, мъже–жени, висок–нисък социо-икономически статус).

3а.2. Психо-социални фактори

Основни бележки

- Повлияването на психо-социалния риск може да противодейства на психо-социалния стрес, депресията и тревожността, улеснявайки по този начин поведенческата промяна и подобрявайки качеството на живота и прогнозата.
- Взаимодействието полагащо грижи лице–пациент трябва да следва принципите на съобразена с пациента комуникация. Трябва да се имат предвид възрастовите и полови-специфичните психо-социални аспекти. Полагащите грижи лица в клиничната практика са в уникалната позиция пряко да помагат на пациентите си по отношение на психо-социалните рискови фактори при индивиди с висок CV риск или със съществуваща болест. Съпричастната центрирана върху пациента комуникация помага за установяване и поддържане на доверени отношения и е мощен източник на емоционална подкрепа и професионално насочване за справяне с психо-социалния стрес, депресия, тревожност, CV рискови фактори и CVD.^{247,248} Принципиите на отношенията подпомагащо лице–пациент са:^{247,248}
 - Отделете достатъчно време на пациента, слушайте внимателно и повтаряйте главните ключови думи.
 - Вземете предвид възрастовите и полови-специфичните психо-социални аспекти.
 - Насърчавайте изразяването на емоциите, не пренебрегвайте психо-социалното обременяване и тревогите.
 - Обяснявайте основните медицински факти на разбираем за пациента език, вдъхвайте надежда, освобождавайте

от чувството за вина и насърчавайте мисли и действия помагачи за по-добра адаптация.

- В случай на тежки психически оплаквания проучете предпочитанията към лечението и осъществете споделено вземане на решение по отношение на по-нататъшните диагностични и терапевтични стъпки.
- Обобщете най-важните аспекти на консултацията с цел потвърждаване, че пациентът е бил разбран.
- Предложете редовни проследяващи контакти.

Специализираните психологически интервенции има допълнителни благоприятни ефекти върху дистреса, депресивността и тревожността, дори когато се добавят към стандартната рехабилитация.²⁴² Тези намеси включват индивидуални или групови консултации върху психо-социалните рискови фактори и справяне с болестта, програми за овладяване на стреса, медитация, автогенен тренинг, биологична обратна връзка, дишане, йога и/или мускулна релаксация.

Големи и трайни ефекти върху депресията са демонстрирани при осъществяването на „колаборативни грижи“, които е добре да включат системна оценка на депресията, отговорник (не лекар) за грижите извършващ проследяване на оплакванията, лечебни интервенции, координация на грижите и осигурени от специалист стъпаловидни препоръки и лечение.²⁴⁴ Колаборативните грижи при депресия са довели до 48% по-нисък риск от развитие на първи епизод на CAD 8 години след лечението в сравнение с обичайните грижи [RR 0.52 (95% CI 0.31, 0.86)].²⁴⁵ Осъществена чрез Интернет когнитивна поведенческа терапия при пациенти в депресия с висок риск от CVD е довела до неголямо, но сигурно подобрене на депресивната симптоматика и придържането и до някои здравословни промени в поведението.²⁴⁶

При пациенти с установена CAD лечението насочено към психичното здраве при депресия (психотерапия и/или ме-

Препоръки по отношение на психо-социалните фактори

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При пациенти с установена CVD и психо-социални симптоми, за преодоляване на психологическите рискови фактори и болестта с цел подобряване на психо-социалното здраве, се препоръчват многопосочни поведенчески интервенции интегриращи здравно обучение, физически упражнения и психотерапия.	I	A	242
Насочване за психотерапия, прескрипция или колаборативни грижи трябва да се има предвид в случай на клинични симптоми на депресия, тревожност или гняв.	IIa	A	243, 244
Лечение на психо-социалните рискови фактори, целящо превенция на CAD, трябва да се има предвид, когато рисковият фактор сам по себе си е дигностицируемо нарушение (напр. депресия) или когато факторът влошава класическите рискови фактори.	IIa	B	245, 246

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CAD = коронарна артериална болест; CVD = сърдечно-съдово заболяване.

дикаменти) показва умерена ефикасност по отношение на намаляването на сърдечните събития (NNT 34), но не намалява общата смъртност.²⁴³ Колaborативните грижи са особено ефективни върху депресивните симптоми и частично ефективни по отношение на сърдечната прогноза.^{249,250} Допълнително има данни, че PA може ефективно да подобри депресията при пациенти с CAD.²⁵¹

В допълнение към лечението на симптомите свързани с настроението има няколко други подхода за психо-социална интервенция, които са се оказали полезни. Две RCTs^{252,253} са показали благоприятното влияние на овладяването на стреса върху прогнозата на клиничната CAD в групи за социална подкрепа. Интервенции на сестринско ниво разкриват благоприятни ефекти върху тревожността, депресията и общото самочувствие при пациенти с CAD.^{254,255} При враждебни пациенти с CAD намесите на групово ниво целящи контрол на агресията могат да доведат не само до намаляване на поведенчески придобитите нива на враждебност, но и до намаляване на депресията, сърдечната честота (HR) и CV реактивност към психичен стрес, както и до повишена социална подкрепа и удовлетворение от живота.²⁵⁶ Реорганизацията на работата целяща по-голяма самостоятелност и самоконтрол по време на работа може да доведе до намаляване на стресовите психични реакции. Следователно, намаляването на работния стрес при мениджъри и отговорници може да окаже благоприятен здравословен ефект върху тях, а и да подобри усещането за социална подкрепа от страна на подчинените им.²⁵⁷

Празници в доказателствата

- Доказателствата, че само лечението на клинично значимата депресия и тревожност може да предпази от CVD и да подобри клиничния изход са неокончателни.

За.3. Обездвижване и физическа активност

Основни бележки

- Редовната PA е основен момент в CV превенция; упражняването ѝ намалява общата и CV смъртност.
- PA повишава тонуса и подобрява психичното здраве.
- Обездвижените лица трябва да бъдат насърчавани да започнат аеробна PA с малък интензитет.

За.3.1. Въведение

Редовната PA намалява риска от много нежелани здравни последствия от различно естество: в зависимост от големината на PA общата и CV смъртност се понижават с 20–30% при здрави индивиди,^{258–260,267,269} при лица с коронарни рискови фактори²⁶⁹ и при кардиологични пациенти.²⁷⁰ PA оказва положителен ефект върху много рискови фактори, включително хипертония, холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) и не-HDL-C, телесно тегло и DM тип 2.²⁶⁷ Това се отнася за мъже и жени и за широк възрастов диапазон, от детска възраст до лица в много напреднала възраст. Обездвиженият начин на живот е един от главните рискови фактори за CVD, независимо от участието във PA.²⁷¹

За.3.2. Предписания за физическа активност

Здравните работници трябва да оценяват нивото на PA при всяко лице (колко дни в седмицата и колко минути на ден са прекарани в извършване на PA с умерен или силен интензи-

Препоръки за физическа активност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се всички здрави възрастни, независимо от възрастта, да извършват минимум аеробна PA с умерен интензитет 150 минути седмично или с голям интензитет 75 минути седмично, или еквивалентна комбинация от двете.	I	A	258–261
Допълнително, при здрави възрастни се препоръчва постепенно увеличаване на аеробната PA с умерен интензитет до 300 минути седмично или с голям интензитет 150 минути седмично, или еквивалентна комбинация от двете.	I	A	259, 260
Редовна преценка и инструктиране относно PA се препоръчва с цел насърчаване на участието и при нужда подкрепа на увеличаването на обема на PA във времето. ^d	I	B	262–264
PA се препоръчва при нискорискови индивиди без допълнителна оценка.	I	C	265, 266
Трябва да се имат предвид множество сесии на PA, всеки с продължителност ≥ 10 минути и равномерно разпределени през седмицата, т.е. в 4–5 дни седмично или за предпочитане всеки ден от седмицата.	IIa	B	267, 268
Клинична оценка включваща тест с натоварване трябва да се има предвид при обездвижени хора със CV риск, които имат намерение да се включат в интензивна PA или спорт.	IIa	C	265

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^d Обем означава обща седмична PA.

CV = сърдечно-съдов; PA = физическа активност.

тет). Те трябва да предупреждават за опасностите от обездвижването и да помагат за добавяне на PA към ежедневието. Хората трябва да бъдат съветвани за подходящите видове активност и начините за увеличаването ѝ, трябва да им се помогне при поставянето на лични цели за постигане и поддържане на ползата. След това, индивидите трябва да бъдат насърчавани да открият някакъв вид активност, която им харесва и/или която могат да включат в обичайното си ежедневие, например дейности, които могат да придобият траен характер. С цел по-ефективна поведенческа промяна клиницистите трябва да проучат практическите способности за преодоляване на бариерите пред физическите усилия. По тази причина, връзката между първичната помощ и локалните общински структури за упражняване, отид и спортване имат решаващо значение.²⁶² Количеството време прекарано без движение трябва да бъде сведено до минимум чрез активно пътуване (каране на колело или ходене пеша), правене на почивки от продължителни периоди на седене и намаляване на времето прекарано пред екран.²⁷² Кратки-

те упражнения са икономически по-ефективни от надзираваните класове по гимнастика или програмите за ходене с инструктор.²⁶⁴

3а.3.2.1. Аеробна физическа активност

Аеробната РА, най-проученият и препоръчван вариант, с благоприятен ефект доза–отговор върху прогнозата,^{259,260,268} се състои от ритмични движения на големи мускулни маси с продължително времетраене. Тя включва ежедневни дейности, включително активно пътуване (каране на колело или вървене), тежка домакинска работа, градинарство, трудова дейност и активен отдих или упражнения, като бързо ходене, скандинавско ходене, туризъм, джогинг или бягане, каране на колело, придвижване със ски, аеробни танци, каране на кънки, гребане или плуване.

Подобно на всички други интервенции, предписването ѝ може да бъде със съобразена честота, продължителност и интензивност. При индивиди неспособни да покрият минимума или при обездвижени лица обаче трябва да се насърчава първоначално упражняване на РА под най-ниските препоръчвани нива, с постепенно повишаване на нивото на натоварване.

Трябва да се препоръчват умерени до интензивни аеробни упражнения. Те могат да се изразят в абсолютни или относителни понятия.

Абсолютна интензивност е количеството изразходвана енергия за минута активност, оценена чрез кислородната консумация за единица време (mL/min или L/min) или чрез метаболитен еквивалент (MET), който се изчислява като количество енергия изразходвана в покой. Има съгласие, че то съответства на 3.5 mL O₂/kg/min.²⁷³ Съществува списък с различни видове РА изчислена в MET.²⁷⁴ Абсолютната мярка не отчита индивидуални фактори, като телесно тегло, пол и степен на физическа кондиция: по-възрастни хора извършващи силно интензивни упражнения от 6 METs може да са достигнали максималното си натоварване, докато при по-млади хора извършващи работа с абсолютно същата интензивност, тя съответства на умерено натоварване.

Относителна интензивност е степента на усилие необходима за извършване на дадена дейност. За извършване на една и съща дейност по-малко тренираните индивиди обикновено се нуждаят от по-голяма степен на усилие, от-

колкото по-тренираните хора. Тя се определя в зависимост от индивидуалното ниво на кардио-респираторна годност (VO₂max) или като процент от измерената или изчислената максимална HR (%HRmax) на лицето, която е равна на 220 минус възрастта. Тя може да се определи и като коефициент на степента на усилие на конкретния индивид (колко интензивни са упражненията по преценка на лицето), т.е. чрез степенуване на усещането за усилие (rating of perceived exertion, RPE) или по дихателната честота (т.нар. говорен тест [Talk Test]). За индивиди на медикаментозно лечение е важно да се имат предвид възможни модификации на отговора на HR и да се направи съпоставка с дуги параметри за относителна интензивност. Относителната мярка за интензитет е по-подходяща, особено при по-стари и детренирани хора. Класификация на абсолютната и относителната интензивност и примери за тях са дадени в Таблица 10.

РА трябва да се осъществява с честота минимум три до пет сесии на седмица, но за предпочитане всеки ден.

Препоръчва се индивидите да събират минимум 30 min/ден, 5 дена седмично РА с умерен интензитет (т.е. 150 min/седмица) или 15 min/ден, 5 дена седмично РА с голяма интензивност (75 min/седмица) или комбинация от двете, разделена на сесии с продължителност минимум 10 min. По-кратки физически сесии (т.е. <10 min) могат също да бъдат подходящи, особено при много детренирани индивиди.^{267,276,277} С цел липиден контрол или поддържане на телесно тегло се предлага съответно по-голяма продължителност на упражненията, 40 и 60–90 min/ден.²⁷⁸

Аеробни интервални тренировки и високоинтензивни интервални тренировки все още не могат да бъдат широко препоръчани до получаването на допълнителни данни относно безопасността и ефикасността им.²⁶⁶

3а.3.2.2. Физическа активност с мускулна сила/съпротивление
Изотоничната РА стимулира образуването на костта и намалява костната загуба; тя запазва и увеличава мускулната маса, сила, мощност и функционална възможност с известна данни за полза по отношение на контрола на липидите и BP и на инсулиновата чувствителност, особено в комбинация с аеробни упражнения.^{267,279} Тя трябва да бъде насочена към основните мускулни групи (агонисти и антагонисти) и включва полиставни или съчетани движения в целия диапазон на

Таблица 10: Класификация на интензитета на физическата активност и примери за абсолютни и относителни нива на интензитет

Абсолютен интензитет			Относителен интензитет		
Интензитет	MET	Примери	%HRmax	RPE (скор по скалата на Borg)	Тест с говорене
Лек	1.1–2.9	Ходене със скорост <4.7 km/h, лека домакинска работа.	50–63	10–11	
Умерен	3–5.9	По-бързо ходене (със скорост 4.8–6.5 km/h), бавно каране на колело (15 km/h), боядисване/декориране, чистене с прахосмукачка, градинска работа (косене на трева), голф (пренасяне на стиковите с количка), тенис (на двойки), класически танци, водна аеробика.	64–76	12–13	Дишането е учестено, но съвместимо с изговаряне на цели изречения.
Голям	≥6	Спортно ходене, джогинг или бягане, каране на колело със скорост >15 km/h, тежка градинска работа (продължително копаене или прекопаване), преплуване на състезателни разстояния, тенис (поединично).	77–93	14–16	Силно затруднено дишане, несъвместимо с комфортно водене на разговор.

MET (метаболитен еквивалент) – се изчислява като енергиен разход при дадена активност разделен на разхода на енергия в покой: 1 MET = 3.5 mL O₂ kg⁻¹ min⁻¹ кислородна консумация (VO₂). RPE, степенуване на усещането за усилие (20-степенен скор по скалата на Borg). %HRmax, процент от измерената или изчислената максимална сърдечна честота (220-възрастна). По Howley.²⁷⁵

движение на ставите, напр. работа с ленти за съпротивление, калистеника използваща за съпротивление собствено тегло, носене на тежести и тежка градинска работа. За всяка серия от упражнения предлаганото предписание е две до три серии от 8–12 повтарящи се упражнения с интензивност 60–80% от еднократния максимум на индивида (1 repetition maximum [1 RM]: максималният товар, който може да бъде вдигнат еднократно) с честота минимум 2 дена седмично. При по-стари възрастни или силно детренирани индивиди се препоръчва да се започне с една серия от 10–15 повтарящи се упражнения до 60–70% от 1 RM.²⁸⁰

3а.3.2.3. Невро-моторна физическа активност

При много стари хора с риск от синкоп невро-мускулните упражнения помагат за поддържане и подобряване на баланса и моторните умения (баланс, пъргавина, координация и походка). Това включва многостранни активности, като тай чи и йога и възстановителни упражнения с помощта на гребла или спортни топки за трениране на координацията ръка-око. Оптималният обем не е известен.²⁷⁶

3а.3.2.4. Фази и прогресия на физическата активност

Сесиите на РА трябва да включат следните фази: загряване, кондициониране (аеробни и невро-моторни упражнения и за мускулна сила/съпротивление), разтоварване и разтягане/гъвкавост. Постепенното загряване преди и разтоварване след натоварване може да предотврати наранявания и нежелани сърдечни инциденти. Неактивните възрастни трябва да започнат постепенно с леки до умерени по интензитет натоварвания за кратки периоди от време (дори <10 min), със сесии разпределени през цялата седмица. С подобряване на поносимостта към натоварвания степенята на РА нараства при всяко лице, но нарастванията на всеки компонент (т.е. честота, продължителност и интензивност) трябва да бъдат постепенни с цел да се сведе до минимум рискът от мускулно възпаление, увреждане, умора и дългосрочният риск от прекалено натоварване.²⁷⁶ След всяка корекция индивидът трябва да бъде проверяван за нежелани реакции (напр. прекомерен недостиг на въздух) и ако са налице такива ефекти, трябва да се направи корекция надолу.²⁷⁶

3а.3.3. Рискава оценка

При очевидно здрави възрастни рискът от неблагоприятен CV отговор по време на РА е изключително нисък (5–17 случая на внезапна смърт/милион население годишно).²⁸¹ Рискът от упражняване е незначителен в сравнение със значителните ползи за здравето от РА.²⁶⁷ Рискът по време на леки или умерени по интензитет упражнения е по-нисък, отколкото при интензивно натоварване,²⁶⁷ така че при здрави индивиди желаещи да предприемат умерена РА, като напр. програми за ходене, не е необходим предварителен медицински преглед.²⁶⁶

Преди започване на по интензивни натоварвания в свободното време (т.е. структурирана или състезателна активност, аматьорски спортове, тренировки за сила и фитнес) трябва да се направи оценка на риска съобразена с клиничния (т.е. метаболитни, мускуло-скелетни състояния/болести) и сърдечния рисков профил на пациента, актуалното ниво на обичайна РА и планираното ниво на РА.²⁶⁵ Индивиди, които извършват нередовно физически упражнения изглежда имат повишен риск от остри коронарни инциденти и внезапна сърдечна смърт по време или след натоварване.²⁸² Обездвижени лица и тези със CV рискови фактори трябва да започнат

аеробна РА с ниска интензивност на натоварването и постепенно да я увеличат. Клинична оценка, включително работна проба, може да се има предвид при обездвижени хора със CV рискови фактори, които имат намерение да се ангажират в интензивна РА и спортове. Информацията получена от теста с натоварване може да бъде полезна за съставяне на безопасна и ефективна прескрипция за упражнения. Предлага се одобрен въпросник за самооценка на обездвижени индивиди предвиждащи в свободното си време да участват в нискоинтензивни спортни дейности или започване на дейности с умерен интензитет²⁶⁵ (вижте Таблица В на уеб-приложението).

Празници в доказателствата

- Долната и горната граница на интензивност, продължителността и честотата на аеробната РА произвеждаща благоприятен ефект са неуточнени.
- Ефективността дна проследяване на РА съпоставена с простото консултиране с цел засилване на мотивацията на пациентите да се придържат към активен начин на живот е неуточнена.
- Ролята и продължителността на използването на модерни технологии (като преносима техника, фитнес-гейминг и смартфон приложения) за мотивиране на хората да имат по-голяма РА не са установени.

3а.4. Интервенции при тютюнопушене

Основни бележки

- Спирането на тютюнопушенето е икономически най-ефективната стратегия за превенция на CVD.
- Съществува силна доказателствена база в подкрепа на кратките интервенции със съвети за спиране на пушенето, всички видове никотин-заместваща терапия (nicotine replacement therapy, NRT), бупропион, варениклин и по-голямата ефективност на лекарствата в комбинация, с изключение на NRT плюс варениклин. Най-ефективни са кратките интервенции плюс подпомагане на спирането с помощта на лекарствена терапия и проследяваща подкрепа.

Препоръки за интервентни стратегии при тютюнопушене

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се идентифициране на пушачите и осигуряване на повтарящи се указания за спиране на тютюнопушенето с предложение за оказване на помощ чрез контролни прегледи, никотин-заместващи терапии, варениклин и бупропион, самостоятелно или в комбинация.	I	A	283–286
Препоръчва се спиране на всички видове пушене на тютюн или растителни продукти, тъй като имат силна и независима каузална връзка със CVD.	I	B	287–291
Препоръчва се избягване на пасивното пушене.	I	B	292, 293

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.
CVD = сърдечно-съдово заболяване.

- Електронните цигари (е-цигари) могат да помогнат за спиране на тютюнопушенето, но трябва да бъдат подложени на същите търговски ограничения, както цигарите.
- Пасивното вторично пушене носи значим риск с необходимост от предпазване на непушачите.

За.4.1. Въведение

Тютюнопушенето е смъртоносна зависимост. Доживотният пушач носи 50% вероятност от умирање поради пушенето и губи средно 10 години от живота си, което контрастира с <3 години при тежка хипертония и <1 година при лека хипертония.²⁸⁸ Тютюнопушенето е доказана причина за изобилие от болести и е отговорно за 50% от всички избезими смъртни случаи при пушачи, половината от които се дължат на CVD. Десетгодишният риск от фатална CVD е приблизително удвоен при пушачи. RR при пушачи на възраст <50 години е пет пъти по-висок, отколкото при непушачи.²⁸⁹

Малко по-малко от половината доживотни пушачи ще продължат да пушат до смъртта си. Приблизително 70% от пушачите в Обединеното кралство искат да спрат да пушат по някое време в бъдеще,²⁹⁰ като ~43% са се опитвали да се откажат през изминалата година; само 2–3% от населението са успели да се откажат.²⁹¹ Дори умерените и ниските нива на пушене водят до съдов риск.²⁹⁴

Въпреки че честотата на тютюнопушенето намалява в Европа, то остава много често и нараства при жени, подрастващи и социално слаби.²⁹⁵ Разширяващи се свързаните с образованието разлики в честотата на спиране на тютюнопушенето се наблюдават в много европейски страни. В обследването EUROASPIRE IV сред пациенти с CAD 16% са пушили след среден срок на проследяване 16 месеца и близо половината от участниците, които са пушили по време на коронарния си инцидент, са останали пушачи. Обследването установява и че доказаното лечение за спиране на тютюнопушенето не е било използвано достатъчно.⁶

За.4.2. Дозировка и вид

Рисковете свързани с тютюнопушенето показват зависимост доза–отговор без долна граница на неблагоприятните ефекти.²⁹⁶ Продължителността също играе роля, а макар че пушенето на цигари е най-често, всички разновидности тютюнопушене, включително на ниско-катранни („меки“ или „леки“) цигари, цигари с филтър, пури и лули, са вредни.²⁹² Тютюнопушенето е вредно независимо от това как се прави, включително и с водна лула. Тютюневият дим е по-вреден, когато се инхалира, но пушачи, деклариращи че не гълтат дима (напр. пушачи на лула) са също с повишен риск от CVD. Бездимният тютюн е също свързан с неголямо, но статистически значимо покачване на риска от MI и инсулт.

За.4.3. Пасивно пушене

Пасивното пушене повишава риска от CAD.^{293,297} Според изчисленията, пушещият съпруг или експозицията на работното място повишават риска от CVD с 30%. Големи ползи за здравето има от намаление на тютюневия дим в околната среда, а забраните за тютюнопушене на публични места в различни географски райони водят до значимо намаляване на честотата на MI (вижте глава 3с.4).

За.4.4. Механизми, по които тютюнопушенето увеличава риска

Тютюнопушенето ускорява развитието на атеросклероза и на придружаващите тромботични явления. Пушенето засяга ендотелната функция, оксидативните процеси, тромбо-

цитната функция, фибринолизата, възпалението, липидната оксидация и вазомоторната функция. В експериментални проучвания някои от тези ефекти са частично или напълно обратими за кратко време. Образуването на плаки не се счита за напълно обратимо и по тази причина пушачите не се очаква да достигнат изобщо рисковото ниво на никога непушилите по отношение на CVD. Никотиновото заместване не показва неблагоприятни ефекти върху клиничния изход при пациенти със сърдечна болест.^{298,299}

За.4.5. Спиране на тютюнопушенето

Ползите от спиране на тютюнопушенето имат широка доказателствена основа. Някои предимства са почти незабавни; други се нуждаят от повече време. Рискът от CVD при бивши пушачи се намира между този при настоящи пушачи и никога непушили.

Спирането на тютюнопушене след MI е потенциално най-ефективната от всички превантивни мерки: системен обзор и мета-анализ показват редукция на MIs и на сборния клиничен изход смърт/MI (RR съответно 0.57 и 0.74) в сравнение с продължаващите да пушат.³⁰⁰ Ползата е постоянна, независимо от пола, срока на проследяване, мястото на проучване и изминалото време. Сигнификантно понижение на смъртността настъпва през първите 6 месеца.³⁰¹ Рандомизирани проучвания също подкрепят спиране на тютюнопушенето, като рискът от CVD приближава (но никога не се изравнява с) риска при никога непушили след 10–15 години.

Няма доказателства, че намаляването повишава вероятността за бъдещо спиране на тютюнопушенето, но някои защитават никотин-подпомаганото количество намаление при пушачи неспособни или нежелаещи спиране. Отказването трябва да бъде насърчавано при всички пушачи (Таблица 11). Няма възрастова граница на ползите от спирането на пушенето. Пасивното пушене също трябва да се избягва.

Професионалната подкрепа може да увеличи шансовете за спиране [RR 1.66 (95% CI 1.42, 1.94)].³⁰² Импулс за спиране на тютюнопушенето се появява по време на диагностика или (инвазивно) лечение на CVD. Доказани интервенции са убеждаване на пациента да направи опит за отказване, кратко преповтаряне на CV и други рискове за здравето и споразумение за индивидуален план с организирано проследяване (вижте *Фигура К* в уеб-приложението).

Програми за спиране на тютюнопушенето започнати по време на болнично лечение трябва да бъдат продължени за дълъг период след изписването. Анамнезата на пушенето, включително дневна консумация на тютюн и степен на пристрастеност (най-често оценявана с теста на Fagerström³⁰²) могат да ръководят степента на подкрепа и фармакологична помощ. Пушачите трябва да бъдат посъветвани относно очакваното наддаване на тегло със средно 5 kg и да знаят, че ползите за здравето от спиране на тютюнопушенето далеч надхвърлят риска от наддаването на тегло.

За.4.6. Доказани лекарствени интервенции

При неуспех от съветите, поощрението и мотивационните намеси или в допълнение към тях, с цел подпомагане на спирането трябва да бъдат предложени NRT, варениклин или бупропион.²⁸⁵ Всички форми на NRT (дъвка, трансдермални никотинови лепенки, назален спрей, инхалатор, сублингвални таблетки) са ефективни: системен обзор установява RR 1.60 на абстиненцията с NRT спрямо контрола; NRTs повишават честотата на отказите с 50–70%, независимо от останалите условия.³⁰³

Таблица 11: Пет „А-та“ на стратегията за спиране на тютюнопушенето в рутинната практика

A-ASK: (Питай)	Питай системно за пушаческия статус при всяка възможност.
A-ADVISE: (Съветвай)	Настойчиво съветвайте всички пушачи да се откажат.
A-ASSESS: (Прецени)	Преценете степента на привикване на лицето и готовността му да спре.
A-ASSIST: (Помогни)	Уговорете стратегия за спиране на тютюнопушенето, включително определяне на дата за спиране, поведенчески указания и фармакологична подкрепа.
A-ARRANGE: (Планирай)	Направете план-график за проследяване.

Антидепресантът бупропион помага за дългосрочно спиране на тютюнопушенето и има ефикасност подобна на NRT.²⁸⁶ Мета-анализ на 44 изпитвания сравняващи честотата на дългосрочното спиране с помощта на бупропион vs. контрола дава стойност на релативния успех 1.62.²⁸³ Бупропион носи известен риск от припадъци (докладвани при ~1/1000 потребители),²⁸⁶ без повишен риск от невро-психиатрични или сърдечни и циркулаторни проблеми. Като цяло, NRT и бупропион помагат ~80% повече хора да се откажат в сравнение с плацебо; това означава, че на всеки 10 души, които се отказват с плацебо, ~18 може да се очаква да се откажат с NRT или с бупропион.²⁸⁵

Частичният никотин-рецепторен антагонист варениклин в стандартна доза увеличава шансовете за отказ повече от два пъти в сравнение с плацебо (14 изпитвания, 6166 лица).²⁸³ Броят лица спиращи тютюнопушенето с помощта на варениклин е по-висок от този с бупропион (три проучвания, 1622 души). Варениклин повишава над 2 пъти шансовете за отказване в сравнение с плацебо, така че на всеки 10 отказващи се с плацебо може да се очаква ~28 да се откажат с варениклин. Варениклин помага на ~50% повече хора да се откажат от никотиновата лепенка и „други“ NRTs (таблетки, спрейове, дражета и инхалатори) и на ~70% повече хора отколкото никотиновата дъвка. Така че на всеки 10 души, които се отказват с NRT-лепенка или с „други“ NRTs, ~15 се очаква да се откажат с варениклин, а на всеки 10, които се отказват с NRT-дъвка, ~17 се очаква да се откажат с варениклин.²⁸⁵

Ниско-дозовият варениклин (четири изпитвания, 1272 души) приблизително удвоява шансовете за отказване и намалява броя и тежестта на нежеланите ефекти. Основната нежелана реакция на варениклин е гадене, но то най-често е леко или умерено и обикновено преминава с времето.²⁸⁵ Въпреки възникналото безпокойство, ретроспективни кохортни проучвания и едно RCT³⁰⁴ показват липса на тежки нежелани ефекти с варениклин при пациенти с ACS, а голямото изпитване EVITA при ACS се провежда в момента.

Клонидин е помогнал на някои хора да се откажат, но причинява нежелани реакции и по тази причина е средство на втори избор. Не е ясно дали мекамиламин използван заедно с NRT помага на хората да се откажат. Изглежда, че други видове лечение не помагат. Засега, никотиновите ваксини нямат разрешение за употреба никъде по света.²⁸⁵

Комбинирането на два вида NRT е толкова ефективно, колкото използването на варениклин и помага на повече хора да се откажат, отколкото един вид NRT.²⁸⁵

За.4.7. Електронни цигари

Електронните цигари (е-цигари) са работещи с батерия устройства, които симулират запалими цигари чрез нагриване на никотин и други химикали до образуване на пара, която се инхалира. Електронните цигари осигуряват пристрастяващия никотин без огромното мнозинство от тютюневи химикали и вероятно са по-малко вредни от тютюна.³⁰⁵

Доказателствата за ефективността на е-цигари са ограничени, поради малкия брой изпитвания, ниската честота на събитията и широките доверителни интервали.³⁰⁶ Данните от някои наблюдателни проучвания подсказват, че ефикасността на е-цигари от първо поколение е подобна на тази на трансдермалните NRT-лепенки³⁰⁷ или NRT-инхалатори.³⁰⁸ Ползата може би се дължи на ниското количество освободен никотин или само на не-никотиновите поведенчески компоненти при употреба на е-цигари. Около 6% от бившите пушачи използвали ежедневно е-цигари пропусват отново след 1 месец, а 6% след 1 година, но близо половината от двойните потребители на тютюн и е-цигари са спрели да пушат след 1 година, което показва, че употребата на е-цигари би могла да бъде ефективна за превенция на пропушването и спиране на тютюнопушенето.³⁰⁹ Тези проучвания и данните от реалния живот показват, че е-цигари са умерено ефективни помощни средства за спиране на пушенето и намаляване на вредата, но значима част от този ефект се дължи по-скоро на промени в поведението, отколкото на никотиновата доставка. Скорошни данни показват, че е-цигари, по начина по който се използват сега, са свързани със сигнификантно по-малко случаи на отказване сред пушачите.³¹⁰ Въпреки че не са наблюдавани краткосрочни проблеми с безопасността (2 години), определянето на дългосрочните здравни ефекти от е-цигари (и особено от двойната употреба заедно с цигари) се нуждае от повече изследвания.³⁰⁵

За.4.8. Други интервенции за спиране на тютюнопушенето

И индивидуалните, и груповите поведенчески интервенции са ефективно средство за подпомагане на пушачите да се откажат. Важна е подкрепата от партньора на индивида и семейството. Няма надеждни данни, че акупунктурата, акупресурата, лазерната терапия, хипнотерапията или електростимулацията са ефективно средство за спиране на тютюнопушенето.

Празници в доказателствата

- Необходими са по-ефикасни, безопасни и икономически ефективни средства подпомагащи спиране на тютюнопушенето.

За.5. Хранене

Основни бележки

- Хранителните навици влияят на риска от CVD и други хронични заболявания, като онкологична болест.
- Енергийният прием трябва да се ограничи до количеството енергия необходимо за поддържане (или постигане) на здравословно телесно тегло, т.е. BMI >20.0, но <25.0 kg/m².
- По принцип, когато се спазват правилата на здравословната диета, не са необходими хранителни добавки.

Препоръки за хранене

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Като основа на превенцията на CVD, при всички индивиди се препоръчва здравословна диета.	I	B	311

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

^cИзточник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CVD = сърдечно-съдово заболяване.

За.5.1. Въведение

Хранителните навици повлияват CV риск чрез ефекта си върху рисковите фактори, като холестерол, BP, телесно тегло и DM или чрез други ефекти.³¹¹ Таблица 12 обобщава характеристиките на здравословната диета.

Повечето доказателства за връзката между храненето и CVD се базират на наблюдателни проучвания; рандомизираните клинични изпитвания правещи оценка на отражението на диетата върху клиничния изход са оскъдни. Отражението на диетата е проучено на три нива: специфични хранителни вещества, специфични храни/хранителни групи и специфични диетични модели, от които средиземноморската диета е най-добре проучена.

Хранителните вещества представляващи интерес по отношение на CVD са мастни киселини (които повлияват предимно липопротеиновите нива), минерали (които повлияват главно BP), витамини и фибри.

За.5.2. Мастни киселини

За превенция на CVD е по-важен видът мастни киселини, отколкото общото съдържание на мазнини.

Рискът от CAD намалява с 2–3%, когато 1% от енергийния прием осигурен от наситени мастни киселини се замести от полиненаситени мастни киселини. Същото не се доказва от

Таблица 12: Характеристики на здравословната диета

• Наситените мастни киселини да съставляват <10% от общия енергиен прием, заради заместване с полиненаситени мастни киселини.
• Транс-ненаситени мастни киселини: колкото е възможно по-малко, за предпочитане нулев прием от готови храни и <1% от общия енергиен прием от естествен произход.
• <5 g сол на ден
• 30–45 g фибри дневно, за предпочитане от пълнозърнести продукти.
• ≥200 g плодове на ден (2–3 хранения).
• ≥200 g зеленчуци на ден (2–3 хранения).
• Риба 1–2 пъти седмично, в единия от които да бъде мазна.
• 30 грама неосолени ядки дневно.
• Консумацията на алкохолни напитки трябва да бъде ограничена до 2 чаши на ден (20 g/ден алкохол) за мъже и 1 чаша на ден (10 g/ден алкохол) за жени.
• Консумацията на подсладени със захар безалкохолни напитки и алкохолни напитки трябва да се забрани.

четливо при заместване с въглехидрати и мононенаситени мастни киселини (MUFAs). Приемът на мастни киселини трябва да бъде намален до максимум 10% от енергийния прием чрез заместването му с полиненаситени мастни киселини.³¹²

MUFAs имат благоприятен ефект върху нивата на HDL-C, когато те заместят наситените мастни киселини или въглехидратите,³¹³ но има малко доказателства, че MUFAs понижават риска от CAD.

Полиненаситените мастни киселини понижават нивата на LDL-C, а в по-малка степен и нивата на HDL-C, когато заместят наситени мастни киселини. Полиненаситените мастни киселини могат да бъдат разделени на две подгрупи: омега-6 мастни киселини, главно от растителни храни, и омега-3 мастни киселини, главно от рибни масла и тлъстини. В рамките на подклас омега-3 мастни киселини, ейкозапентаеновата и докозаhexаеновата киселина (EPA/DHA) са особено важни. Те не променят нивата на серумния холестерол, а при сега наличните кардиопротективни терапии е дискусабилно, дали те упражняват благоприятен ефект върху общата смъртност и тази от CAD и от инсулт.^{314,315}

За транс-мастните киселини, подклас ненаситени мастни киселини, се доказва че са особено вредни, поради неблагоприятния им ефект върху общия холестерол (повишение) и HDL-C (понижение). Тези мастни киселини се образуват при индустриалната обработка (втвърдяване) на мазнините и се намират, например, в маргарина и тестени продукти. Мета-анализ на проспективна кохорта проучвания е показал, че повишение средно с 2% на енергийния прием за сметка на транс мастни киселини повишава риска от CAD с 23%.³¹⁶ Препоръчва се <1% от общия енергиен прием да се получава от транс-мастни киселини – колкото по-малко, толкова по-добре.

Влиянието на холестерола в храната върху нивата на серумния холестерол е слабо в сравнение с това на мастно-киселинния състав на храната. Когато се следват препоръките за понижаване на приема на наситени мазнини, това обикновено води и до редуция на хранителния холестеролов прием. По тази причина, някои (включително тези) препоръки за здравословно хранене не дават специфични насоки отнасящи се до приема на холестерол с храната; други препоръчват ограничен прием на <300 mg/ден.

За.5.3. Минерали

Мета-анализ изчислява, че дори и скромната редуция на натриевия прием с 1 g/ден намалява SBP с 3.1 mmHg при хипертонци и с 1.6 mmHg при нормотонични пациенти.³¹⁷ Изпитване Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) е показало зависимост доза–отговор между натриевата редуция и понижението на BP.³¹⁸ В повечето западни страни приемът на сол е висок (~9–10 g/ден), докато препоръчваният максимален прием е 5 g/ден. Оптималните нива на прием са може би ~3 g/ден. Въпреки че зависимостта между приема на сол и BP остава противоречива, данните като цяло налагат задължителна редуция на солта като важен начин за превенция на CAD и инсулт. Средно 80% от приема на сол идва от готови храни, докато само 20% се прибавят след това. Намаляването на солта може да бъде постигнато посредством различни хранителни избори (по-малко готови храни, повече необработени храни) и преформулиране на храните (по-ниско съдържание на сол) (вижте глава 3с.2).

Калият има благоприятни ефекти върху BP. Основният източник на калий са плодовете и зеленчуците. Обратна статистически значима зависимост съществува между кали-

евия прием и риска от придружаващ инсулт [RR 0.76 (95% CI 0.66, 0.89)].³¹⁹ Освен че намалява приема на натрий, повишаването на калиевия прием допринася за понижаване на ВР.

За.5.4. Витамини

Много проучвания случай–контрола и проспективни обсервационни проучвания са установили обратна зависимост между нивата на витамин А и Е и риска от CVD. Интервенционни проучвания не са успели обаче да потвърдят тези обсервационни данни. Що се отнася до витамини от група В (В6, фолиева киселина и В12) и витамин С, изпитванията не са показали благоприятни ефекти.

В най-долната терцила на серумните нива на витамин D, CV и общата смъртност са с 35% по-високи [RR 1.35 (95% CI 1.13, 1.61)], отколкото в най-горната терцила.³²⁰ Докладвано е за 41% по-висок риск от CV смъртност [RR 1.41 (95% CI 1.18, 1.68)] и 57% по-висок риск от обща смъртност [RR 1.57 (95% CI 1.36, 1.81)] в най-ниската vs. най-високата квинтила.³²¹ Много по-малък ефект е наблюдаван в RCTs: 11% рисковата редукция на общата смъртност е наблюдавана при добавяне на витамин D3 [RR 0.89 (95% CI 0.80, 0.99)], но не и на витамин D2.³²⁰ Поради липса на статистическа сила не може да се направи отделен извод за CV смъртност. Следователно, все още не могат да бъдат направени изводи относно добавките на витамин D [вид добавка (D2 или D3), дозировка и продължителност] с цел CV превенция.

За.5.5. Фибри

Скоросни мета-анализи на проспективни кохортни проучвания показват, че по-високият със 7 г/ден общ прием на фибри е свързан с 9% по-нисък риск от CAD [RR 0.91 (95% CI 0.87, 0.94)],³²² а по-високият с 10 г/ден прием на фибри е свързан с 16% по-нисък риск от инсулт [RR 0.84 (95% CI 0.75, 0.94)]³²³ и 6% по-нисък риск от DM тип 2 [RR 0.94 (95% CI 0.91, 0.97)].³²⁴ Все още няма доказателства за подобна връзка с фибри от плодове и зеленчуци. Въпреки че механизъмът не е изяснен напълно, известно е, че високият прием на фибри редуцира постпрандиалните глюкозни отговори след богати на въглехидрати храни и понижава нивата на общия холестерол и LDL-C.

За.5.6. Храни и групи храни

За.5.6.1. Плодове и зеленчуци

Проспективни кохортни проучвания са показали протективен ефект на консумацията на плодове и зеленчуци върху CVD, но RCTs са оскъдни. Мета-анализ съобщава за понижаване от 4% [RR 0.96 (95% CI 0.92, 0.99)] на CV смъртност за всяка допълнителна порция плодове (еквивалентна на 77 г) и зеленчуци (еквивалентна на 80 г) дневно, но общата смъртност не е намаляла допълнително с приема на повече от пет порции.³²⁵ Мета-анализ показва рисковата редукция на инсулта с 11% [RR 0.89 (95% CI 0.83, 0.97)] при три до пет дневни порции плодове и зеленчуци, а с 26% [RR 0.74 (95% CI 0.69, 0.79)] при повече от пет порции в сравнение с по-малко от три порции.³²⁶ Мета-анализ върху CAD съобщава 4% намаляване на риска от CAD [RR 0.96 (95% CI 0.93, 0.99)] за всяка допълнителна порция плодове и зеленчуци на ден.³²⁷

За.5.6.2. Ядки

Мета-анализ на проспективни кохортни проучвания е показал, че дневната консумация на 30 г ядки намалява риска от CVD с ~30% [RR 0.71 (95% CI 0.59, 0.85)].³²⁸ Трябва да се има предвид, че енергийната плътност на ядките е висока.

За.5.6.3. Риба

Протективният ефект на рибата върху CVD се приписва на съдържанието на n-3 мастни киселини. Оценките на сборния риск от проспективни кохортни проучвания показва, че консумацията на риба най-малко веднъж седмично води до 16% редукция на риска от CAD [RR 0.85 (95% CI 0.75, 0.95)] в сравнение с по-рядката консумация на риба.³²⁹ Скоросен мета-анализ показва, че консумацията на риба два до четири пъти седмично намалява риска от инсулт с 6% [RR 0.94 (95% CI 0.90, 0.98)] в сравнение с консумацията на риба по-рядко от веднъж седмично.³³⁰ Отношението между приема на риба и CV риск не е линейно. Особено в диапазона нулев до много нисък прием, рискът нараства. По тази причина, потенциалният резултат от неголямо увеличение на рибната консумация върху общественото здраве на населението е голям.

Върху рибеното масло са публикувани три рандомизирани контролирани изпитвания за превенция. И в трите изпитвания при пациенти след AMI или с CAD, които са получавали допълнително количество от 400–1000 г EPA/DHA дневно, в интервенционната група не е отчетена редукция на CV събития. Скоросен мета-анализ на 20 проучвания посветени предимно на превенцията на рекурентни CV събития и използване на най-вече добавки на рибено масло не са показали полза от добавянето на рибено масло върху CV клиничен изход.³¹⁵

За.5.6.4. Алкохолни напитки

Консумацията на три или повече алкохолни напитки на ден е свързано с повишен риск от CVD. Резултатите от епидемиологични проучвания подсказват по-нисък риск от CVD настъпващ при умерена (една или две единици дневно) алкохолна консумация, отколкото при въздържатели. Тази връзка изглежда не намира обяснение в специфични характеристики на въздържателите,³³¹ въпреки че потенциалната възможност за грешки и обратна каузалност не може да бъде напълно изключена. Нещо повече, скоросно рандомизирано проучване с менделова рандомизация включващо анализи от 59 епидемиологични проучвания хвърля сянка на съмнение върху какъвто и да е благоприятен ефект от умерена алкохолна консумация,³³² подсказвайки че най-ниски рискове от CV събития има при въздържателите и че всяко количество алкохол е свързано с повишение на ВР и ВМІ.

За.5.6.5. Безалкохолни напитки и захар

Подсладените със захар безалкохолни напитки са самостоятелен най-голям хранителен източник на калории в САЩ и играят важна роля в Европа. В днешно време при деца и подрастващи тези напитки съответстват на 10–15% от консумираните калории. Редовната консумация на безалкохолни напитки е свързана с наднормено тегло, метаболитен синдром и DM тип 2. Заместването на подсладените със захар безалкохолни напитки с изкуствено подсладени напитки е довело до по-малко наддаване на тегло при децата за 18-месечен период.³³³ Подсладените със захар напитки причиняват наддаване на тегло и при възрастни. Редовната консумация на подсладени със захар напитки (т.е. две напитки дневно в сравнение с една напитка месечно) е била свързана с 35% по-висок риск от CAD при жени, дори и след отчитане на други нездравословни привички и хранителни навици, докато напитките с изкуствени подсладителни не са били свързани с CAD. Насоките на WHO препоръчват максимум 10% от енергийния прием да е под формата на захар (моно- и дизахариди), която включва добавените захари, както и захари присъстващи в плодове и плодови сокове.³³⁴

За.5.7. Функционални храни

Функционалните храни съдържащи фитостероли (растителни стероли и станоли) понижават ефективно нивата на LDL-C средно с 10%, когато се консумират в количество 2 g/ден. Холестерол-понижаващият ефект допълва ефекта получен от диета с ниско съдържание на мазнини или от употреба на статини. Допълнителна редукция на холестерола може да бъде получена с по-високи дози фитостероли.³³⁵ Все още не са продени проучвания с клинични крайни резултати.

За.5.8. Диетични модели

Проучването на влиянието на цялостен диетичен модел показва на теория пълния превантивен потенциал на диетата, тъй като то дава комбинирана оценка на ефекта от няколко полезни хранителни навици. Средиземноморската диета включва много хранителни вещества и храни, които бяха обсъдени преди това: голяма консумация на плодове, зеленчуци, варива, пълнозърнести продукти, риба и ненаситени мастни киселини (особено зехтин); умерена консумация на алкохол (предимно вино, за предпочитане по време на хранене) и ниска консумация на (червено) месо, млечни продукти и наситени мастни киселини. Мета-анализ на проспективни кохортни проучвания е демонстрирал, че по-голямото придържане към средиземноморска диета е свързано с 10% редукция на CV събития или смъртност [обща RR 0.90 (95% CI 0.87, 0.93)] и 8% редукция на общата смъртност [обща RR 0.92 (95% CI 0.90, 0.94)].³³⁶ Едно RCT при високорискови индивиди показва, че спазването на средиземноморска диета за период от 5 години в сравнение с контролна диета е било свързано с 29% по-нисък риск от CVD [RR 0.71 (95% CI 0.56, 0.90)].³³⁷

Празници в доказателствата

- Най-голямото предизвикателство в хранителната превенция на CVD е да бъдат разработени по-ефективни стратегии, които да карат хората да променят храненето си (и количествено, и качествено) и да спазват тази здравословна диета и нормално телесно тегло.
- Продължава изследването на веществата в храната, които стоят в основата на протективните ефекти.

За.6. Телесно тегло

Основни бележки

- И наднорменото тегло, и затлъстяването са свързани с повишен риск от смърт от CVD и обща смъртност. Общата смъртност е най-ниска при BMI 20–25 kg/m² (при лица на възраст <60 години); допълнителната редукция на теглото не може да се счита за протективна по отношение на CVD.
- Здравословното тегло при лица в напреднала възраст е по-високо, отколкото при младите и лицата на средна възраст.
- Постигането и поддържането на здравословно тегло има благоприятен ефект върху метаболитните рискови фактори (BP, липиди в кръвта, глюкозен толеранс) и води до по-нисък CV риск.

За.6.1. Въведение

В много страни се наблюдават благоприятни тенденции при големите рискови фактори, като холестерол в кръвта, BP и честота на тютюнопушенето, които доведоха до понижена CV смъртност. BMI е нараснал значително във всички страни през последните декади, което доведе до съпътстващо нарастване на честотата на DM тип 2. В САЩ е направено предвиждане, че ако тенденциите към затлъстяване между 2005 и 2020 година

Препоръки за телесно тегло

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се лица със здравословно телесно тегло ^d да поддържат теглото си. Препоръчва се лица с наднормено тегло и затлъстяване да постигнат здравословно тегло (или да положат усилия за намаляване на теглото) с цел понижаване на BP, дислипидемията и риска от развитие на DM тип 2, а по този начин и намаляване на CV риск.	I	A	338, 339

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^d BMI 20–25 kg/m². Има доказателства, че оптималното тегло при възрастни е по-високо, отколкото при млади хора и лица на средна възраст.³³⁹

BP= кръвно налягане; CV = сърдечно-съдов; DM = захарен диабет.

продължи, то ще неутрализира във все по-висока степен позитивните ефекти от намаляването на тютюнопушенето.³⁴⁰ Основните клинични усложнения от увеличаващото се телесно тегло са повишаване на BP, дислипидемия, инсулинова резистентност, системно възпаление, протромбозно състояние, албуминурия и развитие на DM и CV събития (HF, CAD, AF, инсулт).

За.6.2. Кой индекс на затлъстяване е най-добрият предиктор на сърдечно-съдов риск?

BMI [тегло (kg)/височина (m²)] може да бъде измерен лесно и се използва широко за определяне на категориите телесно тегло (вижте Таблица С в уеб-приложението).³⁴¹ Освен количеството на телесните мазнини е важно и разпределението им. Телесната мазнина натрупана в коремната област (вътреабдоминална мазнина) носи по-висок риск от подкожната мазнина.

Съществуват няколко измерители на телесната мазнина (вижте Таблица D в уеб-приложението). Повече данни има за BMI, отношение на обиколките талия : ханш и простата обиколка на талията. Оптималното ниво за измерване на обиколката на талията е средата между границата на най-долното ребро и предния горен изрстък на илиачната кост при изправено положение на тялото. Границите на WHO за обиколка на талията са най-широко приети в Европа. Въз основа на тези прагови стойности се препоръчват две нива на действие:

(i) обиколка на талията ≥ 94 cm за мъжете и ≥ 80 cm за жените представлява праг, при достигането на който не трябва да се наддава повече на тегло и (ii) обиколка на талията ≥ 102 cm при мъжете и ≥ 88 cm при жените представлява праг, при който трябва да се даде съвет за намаляване на теглото.

Тези граници са изчислени на базата на европейната раса, а очевидно при други раси и етноси са необходими различни граници на антропометричните измервания. Един мета-анализ прави извод, че BMI и обиколката на талията са еднакво силни критерии и постоянно свързани със CVD и DM тип 2.³⁴² По тази причина, за рутинната практика е достатъчен по принцип BMI.

За.6.3. Съществува ли „метаболитно здравословно затлъстяване“?

Фенотипът при „метаболитно здравословно затлъстяване“ (metabolically healthy obesity, MHO), определящо се от наличие на затлъстяване при отсъствие на метаболитни рискови факто-

ри, събуди голям интерес. Някои проучвания настояват, че една специфична група индивиди със затлъстяване, са резистентни към метаболитни усложнения, като артериална хипертония и инсулинова резистентност. Индивидите с МНО обаче се представят с по-висока обща смъртност в сравнение с метаболитно здравите индивиди с нормално тегло.^{343,344} Дългосрочни резултати от проучване Whitehall подкрепят усещането, че МНО е по-скоро преходна фаза³⁴⁵ еволюираща към глюкозо-метаболитни нарушения, отколкото специфично „състояние“.

3а.6.4. Парадокс на затлъстяването при съществуващо сърдечно заболяване

На популационно ниво затлъстяването е свързано със CVD риск. Сред тези с установена CAD данните са противоречиви. Системният преглед на пациенти с CAD или подложени на перкутанна коронарна интервенция е подсказал „парадокс на затлъстяването“, съгласно който затлъстяването се явява протективно.^{338,346} Това се отнася и за пациенти със HF. Тези данни обаче не трябва да бъдат погрешно интерпретирани, така че да се препоръчва по-високи таргетни стойности на BMI при лица с установена CVD, тъй като може да се отнася до обратна каузалност. При парадокса на затлъстяването добрата кардио-респираторна кондиция би могла да окаже влияние върху зависимостта между затлъстяването и клиничната прогноза. Индивиди с нормално телесно тегло в недобро физическо състояние имат по-висока смъртност от физически пригодни индивиди, независимо от техния BMI. Физически пригодни индивиди с наднормено телесно тегло и затлъстяване имат риск от смъртност подобен на този при индивиди с нормално телесно тегло в добро физическо състояние.³⁴⁷ Нещо повече, резултатите от проучване EPIC подсказват, че влиянието на физическата неактивност върху смъртността изглежда по-голямо от това на високия BMI.³⁴⁸

3а.6.5. Лечебни цели и методи

Рискът от CVD показва непрекъсната положителна зависимост от BMI и други критерии за телесна мазнина. Тъй като общата смъртност изглежда нараства при нива на BMI <20,³³⁹ ние не препоръчваме толкова ниски нива на BMI като терапевтични цели.

Въпреки че диетата, физическите упражнения и поведенческите модификации са основни терапии при наднормено тегло и затлъстяване, те често са неуспешни при дългосрочно лечение. Допълнителни възможности са медикаментозна терапия с орлистат и/или бариатрична хирургия. Скорошен мета-анализ показва, че пациенти подложени на бариатрична хирургия имат намален риск от MI, инсулт, CV събития и смъртност в сравнение с нехирургичните контроли.³⁴⁹

Празнини в доказателствата

- Знания и прилагане на ефективни стратегии за успешна редукция на телесното тегло и дългосрочно поддържане на здравословно тегло.
- Идентификация на относителната роля на диетата, упражненията и поведенческите модели в подхода при лица с наднормено тегло и затлъстяване.
- Оптималното ниво на BMI през целия живот (в по-стара възраст и след CV инцидент).

3а.7. Липиден контрол

Основни бележки

- Повишените нива на плазмения LDL-C играят каузална роля за атеросклерозата.
- Понижението на LDL-C намалява CV събития.

- Ниският HDL-C е свързан с повишен CV риск, но опитите за увеличаване на HDL-C не са свързани с намаление на CV риск.
- Промени в начина на живот и диетични промени се препоръчват за всички лица.
- Общият CV риск трябва да определя интензитета на интервенцията.
- Общият холестерол и HDL-C се измерват правилно в проби взети на гладно, които позволяват получаване и на не-HDL-C.

Препоръки за липиден контрол

Препоръки ^{d,e}	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При пациенти с МНОГО ВИСОК CV риск се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или редукция с минимум 50%, ако базалните стойности са между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL). ^f	I	B	350–353
При пациенти с ВИСОК CV риск се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) или редукция с минимум 50%, ако базалните стойности са между 2.6 и 5.1 mmol/L (100 и 200 mg/dL).	I	B	350–353
При останалите пациенти на понижаващо LDL-C лечение трябва да се има предвид прицелна стойност на LDL-C <3.0 mmol/L (<115 mg/dL).	IIa	C	350–353

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^d Не-HDL-C е разумна и практична алтернативна цел, тъй като не изисква изследване на гладно. Като вторични цели се препоръчват стойности на не-HDL-C <2.6, <3.3 и <3.8 mmol/L (<100, <130 и <145 mg/dL) за лица със съответно много висок, висок и нисък до умерен риск. За повече подробности, вижте глава 3а.7.10.

^e Има становище, че лекарите от първичната помощ вероятно предпочитат една единствена обща цел за LDL-C от 2.6 mmol/L (100 mg/dL). Макар че признаваме простотата на този подход и че той би могъл да бъде от полза в някои ситуации, научните доказателства поддържат трите прицелни стойности съобразени с нивото на риска.

^f Това е общата препоръка при лицата с много висок риск. Трябва да се отбележи, че доказателствата са по-слаби при пациенти с CKD. CV = сърдечно-съдов; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност

3а.7.1. Въведение

Ключовата роля на дислипидемията, особено хиперхолестеролемията за развитието на CVD е документирана безусловно с генетични, патологични, обсервационни и интервенционни проучвания.

В кръвната плазма липидите, като холестерол и триглицериди, циркулират под формата на липопротеини свързани с различни други протеини (аполипопротеини). Главният преносител на холестерол в плазмата (LDL-C) е атерогенен. Ролята на богатите на триглицериди липопротеини в момента е в процес на активно проучване: хиломикроните и големите липопротеини с много ниска плътност (VLDLs) изглеждат не са атерогенни, но много високи концентрации на тези

богати на триглицериди липопротеини могат да причинят панкреатит.

Остатъчните липопротеини [общ холестерол – (LDL-C + HDL-C)] бяха напоследък идентифицирани в проучвания с менделова рандомизация като про-атерогенни липопротеини.

За.7.2. Общ холестерол и холестерол в липопротеините с ниска плътност

Нормално, по-голяма част от холестерола се пренася с LDL-C. В рамките на много широк диапазон от плазмени холестеролови концентрации има силна и степенувана положителна връзка на общия холестерол и LDL-C с риска от CVD.³⁵⁴ Тази връзка се отнася за мъже и жени, и за лицата без CVD, както и с доказана CVD.

Доказателствата, че понижаването на плазмения LDL-C намалява риска от CVD са безспорни, резултатът от епидемиологични проучвания и изпитвания с и без статини с ангиографски или клинични крайни резултати потвърждават, че редуциранията на LDL-C е главна цел на превенцията на CVD.³⁸

Мета-анализите на много статинови проучвания показват дозо-зависима релативна редукция на CVD при понижаване на LDL-C. Всяко понижение на LDL-C с 1.0 mmol/L е свързано със съответна 20–25% редукция на смъртността от CVD и нефаталния MI.³⁵⁰

За.7.3. Аполипопротеин В

Нивата на аполипопротеин В (apoB; главен аполипопротеин на атерогенните липопротеини) също са измервани в проучвания за клиничен изход успоредно с LDL-C.³⁵⁵ На базата на наличните данни се оказва, че apoB е подобен на LDL-C рисков маркер.³⁵⁶ Оказва се и че лабораторната грешка при определяне на apoB е по-ниска от тази при LDL-C, особено при пациенти с изразена хипертриглицеридемия [>3.4 mmol/L (>300 mg/dL)], но няма доказателства, че apoB е по-добър предиктор на CVD от LDL-C.³⁵⁷

За.7.4. Триглицериди

Хипертриглицеридемията е значим независим рисков фактор за CVD, но връзката е много по-слаба, отколкото с хиперхолестеролемиата.³⁵⁸ Рискът е свързан по-силно с умерената, отколкото с много тежката хипертриглицеридемия [>10 mmol/L (>900 mg/dL)], която е рисков фактор за панкреатит. Липсват обаче рандомизирани изпитвания осигуряващи достатъчно доказателства за извеждане на прицелни нива за триглицериди. Мета-анализи подсказват, че мерките срещу триглицеридите могат да редуцират CVD при специфични подгрупи с високи триглицериди и нисък HDL-C. Понастоящем, триглицериди на гладно >1.7 mmol/L (>150 mg/dL) продължават да се считат за маркер на повишен риск, но концентрации ≤ 1.7 mmol/L не са основани на доказателства прицелни нива за терапия.

За.7.5. Холестерол в липопротеините с висока плътност

Ниският HDL-C е независимо свързан с по-висок риск от CVD.³⁵⁹ Ниският HDL-C може дори да конкурира хиперхолестеролемиата (поради високите концентрации на LDL-C) като фактор за CAD.³⁶⁰ Комбинацията от умерено повишени триглицериди и ниски концентрации на HDL-C е много честа при пациенти с DM тип 2, абдоминален тип затлъстяване и инсулинова резистентност и при тези, които са физически неактивни. Този липиден модел се ха-

рактеризира и с наличие на малки плътни атерогенни LDL-частици. Ниво на HDL-C <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) при мъже и <1.2 mmol/L (<45 mg/dL) при жени може да се разглежда като маркер за повишен риск. Скорошни проучвания с менделова рандомизация обаче поставят под съмнение каузалната роля на HDL-C при CVD.³⁶¹ Физическата активност и по-скоро други фактори на начина на живот, отколкото лекарственото лечение, остават важно средство за повишаване на нивата на HDL-C.

За.7.6. Липопротеин(а)

Липопротеин(а) [Lp(a)] е липопротеин с ниска плътност, към който е прикрепен допълнителен протеин наречен аполипопротеин(а). Високите концентрации на Lp(a) са свързани с повишен риск от CAD и исхемичен инсулт, а проучвания с менделова рандомизация потвърждават каузална роля на Lp(a) при CVD. Няма нито едно рандомизирано интервентно проучване, което да показва, че редуцирането на Lp(a) намалява риска от CVD.³⁶² Понастоящем няма основания за правене на скрининг за Lp(a) сред общата популация, но може да се има предвид при пациенти с умерен риск с цел прецизиране на рисковата оценка или при лица с фамилна анамнеза за ранна CVD.

За.7.7. Отношение аполипопротеин В/ аполипопротеин А1

Аполипопротеин А1 (apoA1) е главният апопротеин на липопротеина с висока плътност. Извън съмнение е, че отношението apoB : apoA1 е един от най-силните рискови маркери.^{112,355} Няма обаче достатъчно данни в подкрепа на този параметър като терапевтична цел. Тъй като изследването на аполипопротеините не е достъпно за всички лекари в Европа, а е по-скъпо отколкото сега използваните липидни параметри и има само умерен принос към информацията получена със сега използваните липидни параметри, употребата му не се препоръчва.

За.7.8. Изчислени липопротеинови параметри

За.7.8.1. Холестерол в липопротеините с ниска плътност

LDL-C може да бъде изследван директно, но в повечето проучвания и в много лаборатории LDL-C се изчислява по формулата на Friedewald:³⁶³

- В mmol/L: LDL-C = общ холестерол – HDL-C – (0.45 × триглицериди)
- В mg/dL: LDL-C = общ холестерол – HDL-C – (0.2 × триглицериди)

Калкулацията е валидна само когато концентрацията на триглицеридите е <4.5 mmol/L (400 mg/dL). Подобни проблеми може да има, когато LDL-C е нисък [<1.3 mmol/L (<50 mg/dL)]. Директните методи могат да бъдат по-малко чувствителни към нивата на плазмените триглицериди. Скорошни данни показват обаче, че преките методи могат също да бъдат изкривени, когато нивата на триглицеридите са високи. Също така, стойностите получени с различни преки методи не са непременно идентични, особено при ниски и високи стойности на LDL-C.

За.7.8.2. Холестерол в липопротеините с невисока плътност (точен в проби взети не на гладно)

Не-HDL-C включва холестерола в липопротеините с ниска плътност, липопротеините с междинна плътност, остатъци и VLDL, като по този начин обхваща цялата информация

за про-атерогенните липопротеини. Не-HDL-C предсказва риск от CVD дори по-добре от LDL-C.³⁵¹ Границите за LDL-C могат да бъдат отнесени към границите на не-HDL-C чрез добавяне на 0.8 mmol/L (30 mg/dL). Изчислен чрез просто изваждане на HDL-C от общия холестерол, не-HDL-C, за разлика от LDL-C, не изисква концентрацията на триглицеридите да бъде <4.5 mmol/L (<400 mg/dL). По тази причина, той е със сигурност по-добра мярка от изчисления LDL-C при пациенти с повишени плазмени триглицеридни концентрации, но има и допълнителното предимство, че не изисква пациентите да гладуват преди вземане на кръвна проба. Има доказателства за ролята на не-HDL-C като цел на лечението.³⁶⁴ Тъй като не-HDL-C обхваща информацията за всички атерогенни ароВ-съдържащи липопротеини, ние го предлагаме като разумна алтернативна цел на лечение, като същевременно признаваме, че той не е служил за крайна цел в терапевтични проучвания.

За.7.8.3. Остатъчен холестерол

Напоследък, в проучвания с менделова рандомизация беше показано, че остатъчният холестерол [общ холестерол – (HDL-C + LDL-C)] е каузално свързан с атеросклероза. Този параметър обаче не се предлага като предиктор или основна цел на терапията, а се очакват още популационни данни и клинични проучвания.

За.7.9. Изключване на вторична и фамилна дислипидемия

Наличието на дължаща се на други състояния дислипидемия трябва да бъде изключено преди започване на лечение, тъй като лечението на подлежащата болест подобрява хиперлипидемията без да е необходима антилипидемична терапия. Това е особено валидно за хипотиреоидизма. Вторични дислипидемии могат да бъдат причинени и от алкохолна злоупотреба, DM, синдром на Cushing, болести на черния

Таблица 13: Възможни интервенционни стратегии като функция от общия сърдечно-съдов риск и нивото на холестерола в липопротеините с ниска плътност

Общ CV риск (SCORE) %	LDL-C нива				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 до <100 mg/dL 1.8 до <2.6 mmol/L	100 до <155 mg/dL 2.6 до <4.0 mmol/L	155 до <190 mg/dL 4.0 до <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	Съвети за промяна в начина на живот	Съвети за промяна в начина на живот	Съвети за промяна в начина на живот	Съвети за промяна в начина на живот	Съвети за промяна в начина на живот, при недостатъчен контрол да се имат предвид лекарства
Клас ^a /Ниво ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 до <5	Съвети за промяна в начина на живот	Съвети за промяна в начина на живот	Съвети за промяна в начина на живот, при недостатъчен контрол да се имат предвид лекарства	Съвети за промяна в начина на живот, при недостатъчен контрол да се имат предвид лекарства	Съвети за промяна в начина на живот, при недостатъчен контрол да се имат предвид лекарства
Клас ^a /Ниво ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 до <10 или висок риск	Съвети за промяна в начина на живот	Съвети за промяна в начина на живот, при недостатъчен контрол да се имат предвид лекарства	Съвети за промяна в начина на живот и лекарствено лечение при повечето пациенти	Съвети за промяна в начина на живот и лекарствено лечение при повечето пациенти	Съвети за промяна в начина на живот и лекарствено лечение при повечето пациенти
Клас ^a /Ниво ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 или много висок риск	Съвети за промяна в начина на живот, при недостатъчен контрол да се имат предвид лекарства	Съвети за промяна в начина на живот и лекарствено лечение при повечето пациенти	Съвети за промяна в начина на живот и лекарствено лечение при повечето пациенти	Съвети за промяна в начина на живот и лекарствено лечение при повечето пациенти	Съвети за промяна в начина на живот и лекарствено лечение при повечето пациенти
Клас ^a /Ниво ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

CV = сърдечно-съдов; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Система за количествена оценка на коронарния риск).

Насоките за употреба на лекарствено лечение трябва да бъдат интерпретирани съответно на лекарската преценка и знания отнасящи се до неговия или нейния конкретен пациент. Имайте предвид, че рисковата стратификация не е приложима при фамилна хиперхолестеролемия, където се препоръчва лекарствено лечение, и че в тази таблица лекарствено лечение може да се има предвид при рискове по-ниски от общите прагове на лечение посочени в параграф 2.3.5. Понякога може да се има предвид лекарствено лечение при лица с умерен риск (1–5%), при условие че пациентът е добре информиран относно слабото понижение на абсолютния риск и високия необходим брой лекувани лица. При по-висок риск (5–10%) лекарственото лечение е свързано до известна степен с по-големи абсолютни ползи и най-малкото трябва да се има предвид. Лекарствена терапия се препоръчва категорично при лица с много висок риск (≥10%). Ако базалното ниво на LDL-C в тази категория е под таргетното ниво от 1.8 mmol/L, ползата от статиново лечение е по-несигурна, но все още може да е налице.

дроб и бъбреците и няколко лекарства (напр. кортикостероиди). Пациенти, които биха могли да имат генетични дислипидемии, като FH, могат да бъдат идентифицирани по прекомерните липидни нарушения и/или фамилна анамнеза. Тези специалисти трябва по възможност да бъдат насочени за специализирана консултация. Насоките за лечение в тези препоръки може и да не са приложими към тези специфични пациенти, които се разглеждат подробно в Препоръки на ESC/Европейско атеросклеротично дружество върху дислипидемии.^{38,352} LDL-C >5.1 mmol/L (>200 mg/dL) при терапевтично-наивни пациенти изисква внимателна оценка за възможна FH. При наличие на преждевременна CVD или фамилна анамнеза обаче, възможна FH трябва да се има предвид и при по-ниски нива на LDL-C.

За.7.10. Кой трябва да бъде лекуван и какви са целите?

По принцип, RCTs са идеална доказателствена база по отношение на праговете за вземане на решение и на целите на лечението. По отношение на лечебните цели са необходими RCTs рандомизиращи пациенти към групи с различни прицелни стойности на липидите. Повечето данни относно целите на лечението обаче са взети от обсервационни проучвания и от post hoc анализи на RCTs (включващи мета-регресионни анализи) рандомизиращи пациентите към различни терапевтични стратегии (а не терапевтични цели). Следователно, препоръките са израз на консенсус, който се базира на широкомащабни епидемиологични данни и RCTs сравняващи различни терапевтични режими, а не на RCTs сравняващи различни прицелни липидни нива.

В миналото LDL-C 2.6 mmol/L (100 mg/dL) се считаше за праг на лечението и цел. Тази цел остава разумна при повечето пациенти, които имат показания за LDL-C-понижаваща терапия на базата на изчисление на CV риск (вижте раздел 2).

Данни от изпитванията подсказват, че понижаването на LDL-C ≤ 1.8 mmol/L (<70 mg/dL) е свързано с по-нисък риск от рецидивиращи CV инциденти.³⁶⁵ По тази причина, ниво на LDL-C 1.8 mmol/L (70 mg/dL) изглежда разумна цел за превенция на рецидивиращи CV събития и при други много вискорискови лица. Като цел на лечението се препоръчва и редукция на LDL-C с минимум 50%, ако базалното ниво на LDL-C е 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL).

Прицелни нива на не-HDL-C могат да бъдат алтернативна цел, ако са използвани проби, които не са взети на гладно, а целите трябва да бъдат съответно <2.6, <3.3 и <3.8 mmol/L (<100, <130 и <145 mg/dL) при много висок, висок и нисък до умерен CV риск. Допълнително, това е вторична цел при хора с повишени триглицериди. При същите лица, макар че по принцип не се препоръчват; нива на apoB съответно <80 и <100 mg/dL могат да бъдат разумни цели при лица с много висок и висок CV риск.

Ползата от холестерол-понижаваща терапия зависи от началните нива на риск: колкото по-висок е рискът, толкова по-голяма е ползата от редукция на абсолютния риск (Таблица 13). Няма разлики в релативната редукция между мъжете и жените и между по-младите и по-възрастните или между тези с и без DM.³⁶⁶

За.7.11. Пациенти с бъбречна болест

CKD се характеризира най-често със смесена дислипидемия (високи триглицериди, висок LDL-C и нисък HDL-C).³⁶⁷ Статиновата терапия оказва благоприятен ефект върху CV клини-

чен изход при CKD³⁶⁸ и в някои проучвания забавя скоростта на загуба на бъбречна функция.^{369,370} Подобни данни са наблюдавани при комбинирана терапия със статин плюс езетимиб, но не и при монотерапия с езетимиб.³⁶⁸ При пациенти с краен стадий на бъбречна болест ние препоръчваме да не бъде започвана хиполипидемична терапия. Ако пациенти на хиполипидемична терапия влязат в траен стадий на бъбречна болест, тази терапия може да бъде продължена.³⁶⁸

За.7.12. Лекарства

Сега съществуващите липидопонижаващи лекарства включват инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктазата (статици), фибрати, секвестранти на жлъчните киселини (анион-заместващи смоли), ниацин (никотинова киселина), селективни холестерол-абсорбиращи инхибитори (напр. езетимиб) и напоследък пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) инхибитори. Отговорът към всяка от терапиите варира в широки граници сред индивидите и по тази причина се препоръчва мониториране на ефекта върху нивата на LDL-C.

Статините, понижавайки LDL-C, намаляват CV заболяемост и смъртност, както и нуждата от коронарни артериални интервенции.^{371,372} Статините в дози, които понижават ефективно LDL-C с минимум 50%, изглежда също спират прогресията или даже имат принос за регресия на коронарната атеросклероза.³⁷³ Статините понижават и триглицеридите, а данни от мета-анализи показват, че статините могат да намалят и риска от панкреатит.³⁷⁴ По тази причина, те трябва да бъдат използвани като лекарства на първи избор при пациенти с хиперхолестеролемия или комбинирана хиперлипидемия.

Данните показват, че комбинираната терапия с езетимиб също носи полза, което съответства на колаборативния мета-анализа на CTT (Cholesterol Treatment Trialists) подкрепящ тезата, че редукцията на LDL-C играе ключова роля за постигнатата полза, независимо от използвания подход.^{353,375}

По време на статинова терапия се наблюдават случаи на повишаване на чернодробните ензими в плазмата, което в повечето случаи е обратимо. Рутинно мониториране на стойностите на чернодробните ензими не се препоръчва. Допълнително, 5–10% от пациентите получаващи статини се оплакват от миалгия, но рабдомиолизата е изключително рядка. Рискът от миопатия (тежка мускулна симптоматика) може да бъде сведен до минимум чрез идентификация на податливи пациенти и/или чрез избягване на статинови взаимодействия със специфични лекарства³⁷⁶ (вижте Таблица E в уеб-приложението). Тъй като статините се предписват на дългосрочна база, възможните взаимодействия с други лекарства заслужават особено и непрекъснато внимание, тъй като много от пациентите ще получат фармакологична терапия за придружаващи състояния.³⁷⁷ На практика, поведението при пациенти с миалгия, но без голямо покачване на креатин киназата, се базира на опит-грешка и обикновено включва пробване на различни статини или употреба на много ниски дозировки няколко дни от седмицата с постепенно увеличаване.³⁷⁶

По принцип, профилът на безопасност на статините е приемлив, а по-предишни наблюдения, че липидопонижаващото лечение може да допринесе за повишаване на не-CV смъртност (напр. злокачествена болест, самоубийства, депресия) или психически разстройства не бяха потвърдени в голям мета-анализ.³⁷⁸ След статиново лечение се срещат повишени нива на кръвната захар и гликирания хемоглобин

(HbA1c) (т.е. повишен риск от DM тип 2), които са дозо-зависими, отчасти придружени от много леко наддаване на тегло, но ползите от статините надхвърлят рисковете при преобладаващото мнозинство от пациентите.^{377–379} На пациентите трябва да бъде напомнено, че спазването на промени в начина на живот след предписване на статин би трябвало да намали и без това скромния риск от DM.^{379–382}

Що се отнася до нестатиновото лечение, селективните инхибитори на холестероловата абсорбция (напр. езетимиб) обикновено не се използват като монотерапия с цел намаляване на концентрациите на LDL-C, освен при пациенти непонасящи статини. Те се препоръчват като комбинирана терапия със статини при избрани пациенти, когато специфичната цел не е постигната с максимална толерирана доза статин.

Секвестрантите на жлъчните киселини също намаляват общия холестерол и LDL-C, но са с ниска поносимост и показват тенденция към повишаване на плазмените концентрации на триглицеридите. По тази причина те не се препоръчват за рутинна употреба с цел превенция на CVD.

Фибратите и ниацин са използват главно за понижаване на триглицеридите и повишаване на HDL-C, докато рибените масла (n-3 мастни киселини) в дози 2–4 g/ден се използват за понижаване на триглицеридите.³⁶⁰ Данните подкрепящи употребата на тези лекарства за намаляване на CV инциденти са ограничени и предвид силните доказателства в подкрепа на статините рутинна употреба на тези лекарства с цел превенция на CVD не се препоръчва. С цел превенция на панкреатит, когато триглицеридите са >10 mmol/L (>900 mg/dL), те трябва да бъдат редуцирани не само с лекарства, но и чрез забрана на алкохола, лечение на DM, спиране на естрогеновата терапия и т.н. При тези рядко срещани пациенти с тежка първична хипертриглицеридемия трябва да се предвиди консултация със специалист.

Що се отнася до новите терапии, скоростни данни от фаза I–III изпитвания показват, че инхибиторите на PCSK9 понижават рязко LDL-C с до 60% при монотерапия и като допълнение към максимална доза статин. Дали този подход води до предсказаната редукция на CV събития е въпрос поставен в големи проучвания за клиничен изход; предварителните данни подсказват, че тази теза е вярна.^{383–385}

За.7.13. Лекарствени комбинации

Пациенти с дислипидемия, особено тези с установена CVD, DM или безсимптомни високорискови индивиди, не винаги могат да достигнат целите на лечението, дори и с най-високата толерирана доза статин. По тази причина може да е необходимо комбинирано лечение. Трябва да се подчертае обаче, че единствената комбинация, за която има доказателства за клинична полза (едно голямо RCT) е статин плюс езетимиб.³⁵³ На базата на сравнително ограниченото количество данни, клиницистите би трябвало да сведат употребата на тази комбинация до пациенти с висок или много висок риск от CVD.

Комбинацията от ницин и статин повишава HDL-C и намалява триглицеридите повече от монотерапията с което и да е от тези лекарства, а основният нежелан ефект от ниацин, който може да се отрази на придържането, е зачервяване на лицето. Освен това, липсват доказателства за клинична полза от тази комбинация.³⁸⁶

Фибратите, по-специално фенофибрат, могат да бъдат полезни, не само за понижаване на високите триглицеридни концентрации и повишаване на ниския HDL-C, но и за допълнително понижаване на LDL-C при употреба заедно

със статин. Данните за понижаване на CV събития с тази комбинация са ограничени. Този подход може обаче да се има предвид в избрани случаи, при които по време на статиново лечение триглицеридите остават високи, а HDL-C е евентуално много нисък. Други лекарства метаболизиращи се през цитохром P450 трябва да се избягват при предписване на тази комбинация. За предпочитане е фибратите да се вземат сутрин, а статините вечер с цел по-ниски пикови концентрации на съответната доза и намаляване на риска от миопатия. Пациентите трябва да бъдат осведомени относно предупредителни симптоми (миалгия), въпреки че се знае, че тези нежелани ефекти са много редки. Гемфиброзил не трябва да се добавя към статиново лечение, поради голямата вероятност за взаимодействия. Дори и когато таргетните нива не могат да бъдат достигнати, въпреки максималните дози на липидопонижаващата терапия или лекарствените комбинации, пациентите все пак ще имат полза, която се определя от степента на подобрение на дислипидемията. При тези пациенти повишеното внимание към други рискови фактори може да спомогне за намаляване на общия риск.

Празници в доказателствата

- Стойности на триглицеридите или HDL-C като цел на терапията.
- Дали намаляването на Lp(a) на фона на статинова терапия може да редуцира риска от CVD.
- Как да се повиши използването на не-HDL-C и пробите взети не на гладно в клиничната практика.
- Дали функционалните храни и хранителните добавки с липидопонижаващ ефект могат безопасно да намалят риска от CVD.

За.8. Захарен диабет (тип 2 и тип 1)

Основни бележки

- Многофакторният подход е много важен при пациенти със DM тип 2.
- Централна роля в подхода към пациенти със DM тип 2 трябва да играе спазването на начин на живот спомагащ за контрол на телесното тегло чрез трайни промени в храненето и повишени нива на PA.
- Интензивното лечение на хипергликемията намалява риска от микроваскуларни усложнения и в по-малка степен на риска от CVD. Целите трябва да бъдат по-либерални при лица в напреднала възраст, болнави, с голяма давност на DM и с придружаваща CVD.
- Интензивно лечение на BP при DM с прицелна систолна стойност 140 mmHg за мнозинството от пациентите намалява риска от макроваскуларни и микроваскуларни последиствия. По-ниска прицелна стойност на SBP от 130 mmHg намалява още повече риска от инсулт, ретинопатия и албинурия и трябва да се има предвид при избрани пациенти.
- Липидопонижаването е ключов механизъм за намаляване на риска от CVD при DM тип 2 и тип 1. Всички пациенти на възраст >40 и избрани пациенти с по-висок риск имат показания за статинова терапия.
- При пациенти със DM и съществуваща CVD употребата на натрий-глюкоза котранспортьор-2 (SGLT2) инхибитор намалява значително CVD, общата смъртност и хоспитализацията за HF без големи нежелани реакции. SGLT2-инхибитори трябва да се имат предвид в ранна фаза на лечението на DM при тези пациенти.

- Скоростни данни сочат доста голямо понижение на смъртността от CVD при пациенти с DM чрез оптимизиране на подхода към рисковите фактори, въпреки че нарастващата в целия свят честота на DM ще създаде големи предизвикателства. Трябва да се правят повече усилия за превенция на DM.

Хора със DM имат средно два пъти по-висок риск от CVD.³⁹⁹

Един елементарен въпросник за риска от DM може да даде насоки кои пациенти без CVD трябва да бъдат тествани за DM.⁴⁰⁰

Съобразяването с препоръчаните цели за ВР, липиден контрол, гликемия и HbA1c има важно значение за превенция на CVD. При DM е настъпило отчетливо намаление на смъртността от CVD съответстващо на по-добро овладяване на рисковите

фактори, въпреки че нарастващата честота на DM продължава да оказва натиск върху всички системи на здравеопазване.

Прицелните стойности, особено на гликемията и в някои случаи на липидите не трябва да бъдат прилагани прекалено стриктно при по-стари хора със DM, лица с голяма давност на DM, с данни за CVD и по-изтощените.⁴⁰¹

Нарастват доказателствата за много висок относителен риск при по-млади индивиди със DM тип 2 (възраст <40 години),⁴⁰² при които има нужда от допълнителна насоченост на мерките.

Освен мерките насочени към глюкозата, превенцията на CVD следва същите общи принципи, както при хора без DM. Особено важно е да бъдат постигнати ниски нива на ВР и ниски концентрации на LDL-C и общия холестерол. Много от

Препоръки за поведение при диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Препоръчват се промени в начина на живот, включително спиране на тютюнопушенето, диета с ниско съдържание на мазнини, диета с високо съдържание на фибри, аеробна физическа активност и силови тренировки.	I	A	387
Препоръчва се редуциране на енергийния прием от пациентите с цел постигане на по-ниско телесно тегло или превенция на наддаването на тегло.	I	B	387
Препоръчва се прицелен HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol) с цел редукция на риска от CVD и микроваскуларни усложнения на DM при мнозинството небременни възрастни със DM тип 1 или тип 2.	I	A	388, 389
При пациенти с голяма давност на DM, по-възрастни, изтощени или със съществуваща CVD трябва да се имат предвид по-либерални (т.е. по-малко стриктни) прицелни стойности на HbA1c.	IIa	B	389
Прицелна стойност на HbA1c ≤6.5% (≤48 mmol/mol) трябва да се има предвид при поставяне на диагнозата или рано в хода на DM тип 2 при пациенти, които не са с изчерпване и нямат CVD.	IIa	B	389
Когато се прави скрининг за DM при лица с или без CVD, трябва да се има предвид изследване на HbA1c (което може да се направи и не на гладно) или кръвна захар на гладно. Ако въпреки тях съществуват съмнения, трябва да бъде предложен перорален глюкозо-толерантен тест.	IIa	A	390
Метформин се препоръчва като терапия, ако се понася и не е противопоказан, след оценка на бъбречната функция.	I	B	391
Трябва да се има предвид избягване на хипогликемия и на прекомерно наддаване на тегло, а при пациенти с напреднала болест трябва да се имат предвид индивидуални подходи (по отношение на целите на лечението и избора на лекарства).	IIa	B	389, 392, 393
При пациенти със DM тип 2 и CVD трябва да се има предвид употреба на SGLT2-инхибитор в ранна фаза на болестта с цел редукция на CV и общата смъртност.	IIa	B	394
Липидопонижаващи лекарства (главно статини) се препоръчват с цел редукция на CV риск при всички пациенти със DM тип 1 или тип 2 на възраст над 40 години.	I	A	371, 372
Липидопонижаващи средства (главно статини) могат да се имат предвид и при индивиди под 40-годишна възраст, ако са с повишен риск, във връзка с наличие на микроваскуларни усложнения или множество CV рискови фактори.	IIb	A	371, 372
При пациенти със DM и много висок риск (вижте Таблица 5) се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или редукция с минимум 50%, ако базалната стойност на LDL-C е между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL). ^d При пациенти със DM и много висок риск (вижте Таблица 5) се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) или редукция с минимум 50%, ако базалната стойност на LDL-C е между 2.6 and 5.1 mmol/L (100 и 200 mg/dL). ^d	I	B	395
Препоръчаните прицелни стойности на ВР при DM тип 2 са по принцип <140/85 mmHg, но при избрани пациенти (т.е. по-млади пациенти с повишен риск от усложнения) се препоръчва по-ниска прицелна стойност от <130/80 mmHg с цел допълнителна полза по отношение на риска от инсулт, ретинопатия и албуминурия. За лечение на хипертония при DM се препоръчва блокер на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, особено при наличие на протеинурия или микроалбуминурия. Препоръчаната прицелна стойност на ВР при пациенти със DM тип 1 е <130/80 mmHg.	I	B	396, 397
Употреба на повишаващи HDL-C лекарства с цел превенция на CVD при DM тип 2 не се препоръчва. A	III	A	386
Антитромбоцитна терапия (напр. с аспирин) не се препоръчва при хора със DM, които нямат CVD.	III	A	398

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^d Не-HDL-C е разумна и практична алтернативна цел, тъй като не изисква изследване на гладно. Като вторични цели се препоръчват стойности на не-HDL-C <2.6 и <3.3 mmol/L (<100 и <130 mg/dL) за лица със съответно много висок и висок риск. За повече подробности, вижте глава 3а.7.10. ВР = кръвно налягане; CV = сърдечно-съдов/и; DM = захарен диабет; HbA1c = гликиран хемоглобин; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; SGLT2 = натрий-глюкоза ко-транспортър-2.

целите на лечението са по-строги при пациенти със DM. В типичните случаи пациентите със DM тип 2 са сповече рискови фактори за CVD, всеки от които изисква лечение съответно на съществуващите препоръки.

3а.8.1. Намеса в начина на живот

Научните становища на ESC и Европейската асоциация за проучване на диабета утвърждават подхода към начина на живот като първа мярка целяща превенция и лечение на DM.³⁸⁷ Повечето пациенти със DM са със затлъстяване, така че контролът на телесното тегло е централен елемент. Могат да се приложат няколко диетични модела, при които преобладаването на плодове, зеленчуци, пълнозърнести житни продукти и нискомаслени източници на протеин са по-важни от точните пропорции в общата енергия осигурена от основните хранителни съставки. Приемът на сол трябва да бъде ограничен. Специфичните диетични препоръки включват ограничаване на наситените и транс мазнините и на алкохолния прием, контролиране на въглехидратната консумация и увеличаване на хранителните фибри. Средиземноморската диета е приемлива; в нея доставката на мазнини се осигурява главно за сметка на мононенаситени масла.

Комбинацията от аеробни физически упражнения и тренировки за издръжливост е ефективно средство за превенция на прогресията на DM и за контрол на гликемията. Не е много ясно как да се поощрява и поддържа PA; все пак, убеждаването на пациентите от страна на специалистите по здравни грижи да намерят трайни начини за увеличаване на PA има решаващо значение. Тютюнопушенето повишава риска от DM, CVD и преждевременна смърт и трябва да се настоява за спирането му (вижте глава 3а.4.5).^{387,403} Намесата в начина на живот може да предпази от развитие на DM при лица с повишен риск и от друга страна намалява риска от бъдещи микроваскуларни и макроваскуларни събития.⁴⁰⁴

3а.8.2. Сърдечно-съдов риск

С поставянето на диагнозата или при лица с кратка продължителност на болестта, DM не е рисков еквивалент на CAD.^{405,406} По принцип, рисковите нива при диабетици приближават рисковата еквивалентност съответна на CAD след около едно десетилетие или при наличие на протеинурия или ниска eGFR.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ Появяват се данни, които подсказват, че пациенти развиващи DM в по-млада възраст имат висока обремененост с усложнения.⁴⁰² Хора с DM и доказана CAD имат много по-висок съдов риск от тези с CAD без DM и значително по-малка очаквана продължителност на живота.⁴⁰⁹

Статини се препоръчват при всички с новодиагностициран DM тип 2 над определена възраст (>40 години в настоящите препоръки). Тази препоръка отразява по-голямата продължителност на доживотния съдов риск при тези индивиди. Известен дял от пациентите със DM обаче могат да имат нисък 10-годишен риск от CVD, поради нормално BP и липидни нива и непушачески статус, а в тези случаи остава ролята на лекарската преценка. От друга страна, при някои пациенти на възраст <40 години със DM тип 2 и данни за уреждане на таргетни органи или за значими рискови фактори може да има показани за статини.

3а.8.3. Глюкозен контрол

UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) установи значението на интензивното понижаване на глюкозата за редукция на CVD при новодиагностицирани пациенти със DM, но нелекувани със съ-

временни BP-понижаващи или липидопонижаващи терапии, с най-много доказателства в подкрепа на метформин, което доведе до позицията му като терапия на първи избор. Бяха проведени три изпитвания, за да се види дали CV събития биха могли да бъдат намалени допълнително с по-интензивно лечение на гликемията и по-ниски прицелни нива на HbA1c.^{89,393,410} Резултатите обаче се оказаха изненадващи, с неочаквано повишение на общата и CV смъртност в изпитване ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и тенденция към повишаване на смъртността от CVD във VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Резултатите породиха загриженост относно безопасността на интензивното понижаване на глюкозата и правилността на преследването на стриктен глюкозен контрол, особено при по-стари хора със DM и при тези със CVD. Последващите мета-анализи върху интензивния глюкозен контрол включващи данни от UKPDS, PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), ACCORD, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation) и VADT,⁴¹¹ показаха сигнификантна редукция на нефаталните AMI и коронарните инциденти, но никакъв ефект върху инсулта или общата смъртност.^{412,413} Допълнителните анализи на тези изпитвания подсказваха, че ползите по отношение на CVD при средна редукция на HbA1c с ~0.9% са далеч по-малки, отколкото при обичайните понижения на холестерола и BP наблюдавани със статини и съществуващите антихипертензивни средства. Четири скоростни проучвания върху по-нови терапии за DM (DPP-4 и GLP-1)⁴¹⁴⁻⁴¹⁷ при пациенти със DM и придружаваща CVD или висок риск демонстрираха не по-малка стойност (т.е. безопасност), но не и преимущества, по отношение на риска от CVD. При лечение със саксаглиптин в изпитване SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction) е имало обаче нарастване на честотата на хоспитализацията за HF.⁴¹⁶

Съвсем наскоро, SGLT2-инхибиторът емпаглифлозин е демонстрирал значителна редукция на смъртността от CVD (с 38%), на общата смъртност (с 32%), както и на хоспитализацията за HF (с 35%) в сравнение със стандартните грижи, подсказвайки, че употребата на SGLT2-инхибитор трябва да бъде много ранна мярка при пациенти със DM и CVD.³⁹⁴ Особеностите в получените в изпитването резултати, където активното лечение не е довело до намаление на нефаталния MI и инсулта, както и бързото разделяне на кривите на смъртността, подсказват, че механизмът на осъществяване на ползата е вероятно свързан повече с кардио-ренални хемодинамични ефекти, а не толкова с атеротромбозно действие или ефекти от самото понижаване на глюкозата. Необходими са повече изследвания за разбиране на резултатите от изпитването.

3а.8.4. Кръвно налягане

При лица с DM тип 2, отделно от намесите в начина на живот, трябва да има стремеж към понижаване на BP (и холестерола) съобразено със стриктни цели, подобно на подхода към нивата на глюкозата/HbA1c. При пациенти със DM тип 2 прицелните стойности на BP трябва да се преследват, независимо от общия CV рисков скор. Хипертонията е по-честа при пациенти със DM тип 2, отколкото сред общото население. Скоростен системен обзор и мета-анализ на рандомизирани изпитвания върху антихипертензивни средства при >100 000 пациенти със DM тип 2 потвърдиха, че понижаването на BP намалява риска от обща смъртност, CV събития, коронарни събития, инсулт, HF, ретинопатия, нова или влошаваща се протеинурия и бъбречна недостатъчност.⁴¹⁸ Ре-

зултатите са аналогични при избор на изпитвания с нисък риск от противоречия. Нещо повече, систолната прицелна стойност <140 mmHg намалява общата смъртност и риска от повечето видове събития взети поотделно. Още по-голямо намаление на риска от албуминурия, ретинопатия и инсулт, но не и на преживяемостта като цяло или на комбинирани клинични резултати е постигнато с прицелна систолна стойност <130 mmHg. При хора на възраст >80 години целите трябва да бъдат настроени към по-високи стойности, <150/90 mmHg, освен когато има бъбречно нарушение.

С цел ефективно понижаване на ВР при DM често е необходимо комбинирано лечение. ACE-I или ангиотензин-рецепторен блокер (ARB), ако се понасят, трябва винаги да бъдат включвани като терапия на първи избор, поради доказателства за превъзхождащи протективни ефекти срещу възникване или прогресия на нефропатия.

За.8.5. Липидопонижаваща терапия

HPS (Heart Protection Study) демонстрира, че лечението със симвастатин 40 mg е намалило риска от CAD и инсулт при лица със DM и без DM, които не са имали предшествващ AMI или ангина пекторис.³⁷² Допълнително солидно потвърждение за ползата от статин идва от CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), което сравнява 10 mg аторвастатин с плацебо,³⁷¹ и от мета-анализ на СТТ при пациенти със DM.⁴¹⁹ Има и доказателства от изпитвания показващи по-голяма редукция на риска от CVD при пациенти със DM с по-интензивна статина терапия.³⁹⁵ По-нови данни от изпитване показват ясна полза по отношение на CVD от понижението на LDL-C с езетимид на фона на статин при пациенти със DM тип 2.³⁵³ Появяват се и данни, че PCSK9-инхибиторите са мощно средство за понижаване на LDL-C и при пациенти със DM тип 2, въпреки че резултатите от изпитвания за CV клиничен изход все още се очакват. При пациенти със DM тип 2 и манифестна CVD или СКД трябва да се стремим към по-ниски прицелни стойности.

Въпреки че най-честото липидно нарушение при DM тип 2 е повишени триглицериди и нисък HDL-C, изпитвания изследващи възможни ползи по отношение на CVD от понижаване на липидите (главно триглицеридите) с фибрати при DM не са дали доказателства. FDA (US Food and Drug Administration) заявяват, че съществуващата база данни е недостатъчна за одобряване на фибратите за превенция на CVD и че са нужни повече доказателства в изпитвания.⁴²⁰

Предписването на липидопонижаващи средства при по-възрастни хора с DM (>85 години) изисква специално внимание, тъй като излагането на по-високи дози (или по-мощни средства) може да не увеличи очакваната продължителност на живота, а риска от нежелани реакции.

За.8.6. Антитромбозна терапия

Пациенти със DM тип 1 или тип 2 са с повишена склонност към развитие на тромбозни явления. Мета-анализът на Antiplatelet Trialists' Collaboration е демонстрирал ползата от антитромбозна терапия (главно аспирин) при пациенти със DM и клинично установена CAD, мозъчно-съдова болест или други форми на тромбозна болест с 25% редукция на риска от CV събития.⁴²¹

Ролята на аспирин при пациенти без CVD остава недоведена. Мета-анализ на шест RCTs не установява статистически значима редукция на риска от големи CV събития или на общата смъртност при сравняване на аспирин с плацебо или липса на аспирин при хора с DM без предшествваща CVD.³⁹⁸ В момента се провеждат допълнителни изпитвания.

За.8.7. Микроалбуминурия

Микроалбуминурията (екскреция на албумин с урината от 30 до 300 mg/24 h) предсказва развитие на манифестна нефропатия при пациенти със DM тип 1 или тип 2, докато наличието на манифестна протеинурия (>300 mg/24 h) обикновено означава настъпило бъбречно-паренхимно увреждане. При пациенти със DM и хипертония микроалбуминурия – даже и под настоящите прагови стойности – предсказва CV инциденти, а има съобщения и за непрекъсната зависимост между CV и не-CV смъртност и отношението протеин:креатинин в урината. Микроалбуминурията може да бъде измерена в случайни проби урина (поради неточности при вземането на пробата, 24-часовата урина или нощната урина не се препоръчват) чрез отношението между уринната албуминова концентрация и уринната креатининова концентрация (2.5/3.5–25/35 mg/mmol). Пациенти със DM и микроалбуминурия или протеинурия трябва да бъдат лекувани с ACE-I или ARB, назависимо от базалното ВР.

Празници в доказателствата

- Има нужда да се изследва дали CV рисков скор при DM тип 2 оценяващ 10-годишния или доживотния риск спомага за подобряване на целевите или превантивните терапии и дали води до редукция на CV риск или доживотна печалба на години свободни от болест.
- Необходими са допълнителни данни от изпитвания, за да бъде установено дали клиничният изход с емпаглифлозин се отнася и за други класове SGLT2-инхибитори и за по-добро разбиране на механизмите на получената полза. Би било полезно и да се знае дали SGLT2-инхибитори намаляват CV смъртност и рисковете от HF при пациенти с DM, но без CVD.
- Нужни са повече изследвания върху ползите от глюкагоноподобните пептид 1 (GLP-1) рецепторни агонисти по отношение на CVD риск, а през следващите години предстои докладване на резултати от изпитвания. Прегледът на ранните данни подсказва липса на полза по отношение на CVD от краткосрочна употреба на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) инхибитори при лица с висок риск от CVD.⁴²²

За.8.8. Диабет тип 1

Основни бележки

- Рисковете от CVD и смъртност са намалели при пациенти със DM тип 1, но остават неприемливо високи при пациенти с много лош гликемичен контрол или данни за бъбречна болест.
- Интензивното лечение на хипергликемията при DM намалява риска от макроваскуларни усложнения и преждевременна смърт; препоръчват се прицелни стойности на HbA1c 6.5–7.5% (48–58 mmol/mol).
- Препоръчаните прицелни стойности на ВР при повечето пациенти със DM тип 1 са 130/80 mmHg.
- Липидопонижаващи средства целящи редукция на LDL-C трябва да бъдат препоръчани при мнозинството от пациентите на възраст >40 години и на по-младите от тях с данни за нефропатия или с повече рискови фактори. DM тип 1 се дължи на липса на производство на инсулин в панкреаса, която се потвърждава от пълна или почти пълна липса на C-пептид. Средната възраст на проявяване е ~14 години, въпреки че лица на всяка възраст могат да развият DM тип 1. DM тип 1 трябва да бъде заподозрян при всеки пациент, който стига до инсулин през първата година след диагностициране. Голямо съвременно проучване в Шотландия е наблюда-

вало относителен риск от CV събитие 2.3 при мъже и 3 при жени с DM тип 1 в сравнение с общото население,⁴²³ което подсказва, че рисковете от CVD може би са намалели с времето и съответства на подобрението в очакваната преживяемост.⁴²⁴ Друг доклад от Швеция е демонстрирал, че смъртността от CVD при DM тип 1 е два пъти по-голяма от тази на цялото население за пациенти с нива на HbA1c <6.9% (52 mmol/mol), докато рискът е бил особено висок (~10-кратно) при тези с много лош контрол [$\geq 9.7\%$ (≥ 83 mmol/mol)].⁴²⁵ В повечето проучвания рискът от събития свързани със CVD или смъртността са били най-високи сред тези с диабетна нефропатия, макроалбуминурия или СКД. Наличието на пролиферативна ретинопатия и автономна невропатия също са сигнал за повишен риск от CVD.

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) установи значението на стриктния глюкозен контрол за намаляване на рисковете от микроваскуларна и макроаскуларна болест. 27-годишното проследяване в това изпитване показва, че 6.5 години начална интензивна терапия на DM при DM тип 1 е свързана с умерено понижаване на общата смъртност спрямо тази при конвенционална терапия.⁴²⁶ Гликемична прицелна стойност на HbA1c 6.5–7.5% (48–58 mmol/mol) е балансиран подход за дългосрочни грижи при пациенти със DM тип 1. Употребата на инсулинови аналози, инсулинови помпи и непрекъснатото мониториране на глюкозата с цел подобряване на гликемичния контрол, заедно със свеждането до минимум на хипогликемиите, е обект на интензивни изследвания, което се отнася и за употребата на средства (напр. метформин, GLP-1 агонисти) използвани често при DM тип 2.

СТТ подсказват, че липидопонижаването със статини е еднакво ефективно при пациенти с DM тип 1, както и с тип 2.⁴²⁷ При всички пациенти на възраст >40 години със DM тип 1 трябва да се препоръчат статини, освен при скорошна давност на DM и липса на други рискови фактори. Статинова терапия трябва да се има предвид при по-млади пациенти с повече рискови фактори или данни за увреждане на крайни органи (албуминурия, ниска eGFR, пролиферативна ретинопатия или невропатия).

Прицелно BP 130/80 mmHg е приета практика при DM тип 1 с данни за специфични ползи от ACE-Is или ARBs върху ранното развитие и по-късната прогресия на микроваскуларната болест при по-млади пациенти с DM тип 1. По-ниско прицелно BP 120/75–80 mmHg може да е от полза при по-млади пациенти със DM тип 1 (на възраст <40 години) и персистираща микроалбуминурия. Липсват проучвания потвърждаващи подобрене на CV клиничен резултат при DM тип 1 чрез редукция на BP. Тъй като повече пациенти със DM тип 1 доживяват до по-голяма възраст, при някои от тях може да се наложи не толкова стриктно прицелно BP (140 mmHg) с цел намаляване на страничните ефекти.

Съвременни данни подсказват, че много пациенти със DM тип 1 на възраст >40 години продължават да пушат, все още не получават статини и, което е вероятно най-важно, имат много лош глюкозен контрол.⁴²³ Нужни са допълнителни усилия насочени към тези доказани рискови фактори.

Празници в доказателствата

- Необходими са по-нататъшни проучвания върху метформин и GLP-1 рецепторните агонисти при (подгрупи) пациенти със DM тип 1 с цел определяне дали те подобряват гликемичния контрол, помагат за редукция на телесното тегло и подобряват клиничния изход.
- Има нужда от CV рисков скор при DM тип 1 с цел по-правилна преценка кога да бъдат започнати превантивни терапии при по-млади пациенти.

За.9. Хипертония

Основни бележки

- Повишеното BP е голям рисков фактор за CAD, HF, мозъчно-съдова болест, PAD, CKD и AF.
- Решението за започване на антихипертензивна терапия зависи от нивото на BP и общия CV риск.
- Ползите от лечението се определят главно от самото понижаване на BP, а не от вида на лекарството.
- При повечето пациенти с цел контрол на BP е необходимо комбинирано лечение.

За.9.1. Въведение

Високото BP е водещ рисков фактор за болестното обременяване в световен мащаб и е отговорно за 9.4 милиона смъртни случая и 7.0% от глобалните свободни от инвалидност години живот (disability-adjusted lifeyears, DALYs) през 2010 г.⁴³⁹ В сравнение с 1990 г., повишеното кръвно налягане е довело до нарастване с ~2.1 милиона на смъртни случая.⁴³⁹ Най-общо, честотата на хипертонията е ~30–45% при възрастни хора ≥ 18 години и се покачва стръмно с възрастта.

Повишеното BP е рисков фактор за CAD, HF, мозъчно-съдова болест, PAD, CKD и AF. Рискът от смърт от CAD или инсулт нараства прогресивно и линейно от BP 115 mmHg за систолното и 75 mmHg за диастолното нагоре,⁴⁴⁰ въпреки че по отношение на абсолютния риск кривите стават плоски в по-ниските диапазони на BP.

За.9.2. Дефиниция и класификации на хипертонията

Дефиницията и класификациите на хипертонията са показани в Таблица 14.¹¹

Таблица 14: Дефиниция и класификация на нивата на кръвното налягане^a

Категория	Систолно BP (mmHg)		Диастолно BP (mmHg)
Оптимално	<120	и	<80
Нормално	120–129	и/или	80–84
Високо-нормално	130–139	и/или	85–89
Хипертония степен 1	140–159	и/или	90–99
Хипертония степен 2	160–179	и/или	100–109
Хипертония степен 3	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолирана систолна хипертония	≥ 140	и	<90

^a Нива на BP при нелекувани пациенти.
BP = кръвно налягане.

За.9.3. Измерване на кръвното налягане

За скрининг и диагностика на хипертонията се препоръчва офисното BP, което се базира на минимум две измервания на BP на посещение при минимум две посещения. Ако BP е само леко покачено, за период от няколко месеца трябва да бъдат направени повторни измервания с цел постигане на приемливо определение на „обичайното“ BP на индивида и вземане на решение дали да се започне лекарствено лече-

Препоръки за подход при хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Мерки по отношение начина на живот (контрол на телесното тегло, повишена физическа активност, умерена консумация на алкохол, ограничение на натрия и повишена консумация на плодове, зеленчуци и нискомаслени млечни продукти) се препоръчват при всички пациенти с хипертония и при всички лица с високо нормално ВР.	I	A	337, 428-430
Всички основни понижаващи ВР лекарствени класове (т.е. диуретици, ACE-I, калциеви антагонисти, ARBs, и β-блокери) не се различават по антихипертензивния си ефект и поради това се препоръчват като понижаващо ВР лечение.	I	A	431, 432
При безсимптомни лица с хипертония, но без CVD, CKD, и DM, се препоръчва стратификация на общия CV риск по модела на SCORE.	I	B	30
Лекарствено лечение се препоръчва при пациенти с хипертония степен 3, независимо от CV риск, както и при пациенти с хипертония степен 1 или 2, които са с много висок CV риск.	I	B	433
Лекарствено лечение трябва да се има предвид при пациенти с хипертония степен 1 или 2, които са с висок CV риск.	IIa	B	433
При пациенти с нисък до умерен общ CV риск и с хипертония степен 1 или 2 се препоръчват мерки по отношение начина на живот.	I	B	433
При пациенти с нисък до умерен общ CV риск и с хипертония степен 1 или 2, ако мерките по отношение начина на живот не доведат до понижение на ВР, може да се има предвид лекарствено лечение.	IIb	B	433
SBP <140 mmHg и DBP <90 mmHg се препоръчват при всички лекувани пациенти с хипертония на възраст <60 години.	I	B	433
При пациенти на възраст >60 години със SBP ≥160 mmHg се препоръчва понижаване на SBP до стойности между 150 и 140 mmHg.	I	B	434
При пациенти на възраст <80 години може да се има предвид прицелна стойност на SBP <140 mmHg, ако лечението е с добра поносимост. При някои от тези пациенти може да се има предвид прицелна стойност на SBP <120 mmHg, ако са с (много) висок риск и понасят приема на няколко понижаващи ВР лекарства.	IIb	B	434, 435
При лица >80 години и начално SBP ≥160 mmHg се препоръчва понижаване на SBP до стойности между 150 и 140 mmHg, при условие че са в добро физическо и психическо състояние.	I	B	434
При пациенти с изчерпаност в напреднала възраст трябва да се има предвид повишено внимание към интензивността на лечението (напр. брой понижаващи ВР лекарства), а клиничните ефекти от лечението трябва да се контролират внимателно.	IIa	B	436
Започване на понижаваща ВР терапия с двойна лекарствена комбинация може да се има предвид при пациенти със силно повишено базално ВР или с висок CV риск. Комбинация от две лекарства с фиксирана доза в една таблетка може да се има предвид поради по-добро придържане.	IIb	C	437
β-блокери и тиазидни диуретици не се препоръчват при хипертоници с няколко метаболитни рискови фактора, ^d поради повишения риска от DM.	III	B	438

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

^d Наднормено тегло, затлъстяване, дислипидемия, нарушен глюкозен толеранс.

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARBs = ангиотензин-рецепторни блокери; ВР = кръвно налягане; CKD = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечно-съдов/и; CVD = сърдечно-съдово заболяване; DBP = диастолно кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Система за количествена оценка на коронарния риск).

ние. Ако ВР е с по-значително повишение или придружено от увреждане на таргетен орган, други CV фактори или установена CV или бъбречна болест, повторните измервания на ВР с цел вземане на решение за лечение трябва да се направят през по-кратки периоди.

За.9.4. Измерване на кръвното налягане в кабинет или клиника

Аускултаторните или осцилометрични полуавтоматични сфигмоманометри трябва да бъдат проверявани и потвърждавани периодично.⁴⁴¹ Предпочита се измерване на ВР върху мишницата, а размерите на маншона и гумения балон трябва да бъдат съобразени с обиколката на ръката. Ако е възможно, като начин за подобряване на възпроизводимостта и по-близко съвпадение между стойностите на офис-

ното ВР и тези получени при амбулаторно мониториране на ВР (ABPM) през деня или домашни измервания на ВР (HBPMs), биха могли да се направят много измервания на ВР в офиса, докато пациентът седи в изолирана стая.⁴⁴² Да се има предвид, че автоматизираните устройства не са одобрени за измерване на ВР при пациенти с AF.

За.9.5. Мониториране на кръвното налягане извън кабинета

Извън кабинета (офиса) ВР най-често се определя чрез ABPM или HBPM, обикновено със самоизмерване; то обикновено е по-ниско от офисното ВР, а разликата нараства с повишаване на стойностите на офисното ВР (Таблица 15).⁴⁴³

Следните общи принципи и бележки трябва да се вземат предвид: (i) процедурата трябва да бъде достатъчно добре

Таблица 15: Прагови стойности на кръвното налягане за дефиниране на хипертония при различни видове измерване на ВР.

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Кабинет (офис) или клиника	140	90
24-часово	125–130	80
Денем	130–135	85
Нощем	120	70
В дома	130–135	85

DPB = диастолно кръвно налягане; SBP = систолно кръвно налягане.

обяснена на пациента чрез словесни и писмени инструкции; (ii) интерпретацията на резултатите трябва да отчете, че възпроизводимостта на извънофисните измервания на ВР е достатъчно добра при усредняване на 24-часови дневни и нощни, стойности, но не толкова добра при по-кратки периоди на измерване; (iii) ABPM и HBPM дават донякъде различна информация върху статуса на ВР и рисковете при пациента, поради което двата метода трябва да бъдат разглеждани по-скоро като взаимно допълващи се, отколкото като взаимозаменяеми; (iv) устойчивата трябва да бъдат одобрявани и редовно калибрирани най-малко на всеки 6 месеца.

Стойностите получени при ABPM, както и при HBPM са тясно свързани с прогнозата.⁴⁴⁴ Нощното ВР изглежда посилен предиктор от дневното ВР. Извънофисното измерване може да бъде полезно не само при нелекувани лица, но и при лекувани пациенти с цел мониториране на ефектите от лечението и повишава придържането към лекарствената терапия (Таблица 16).

Таблица 16: Клинични показания за използване на извънофисни измервания на кръвното налягане (измерване на кръвно налягане в домашни условия, амбулаторно мониториране на кръвното налягане)**Суспекция за хипертония на бялата престилка или маскирана хипертония**

- Високо ВР при лица без органно увреждане и с нисък общ CV риск.
- Нормално ВР при лица с органно увреждане или с висок общ CV риск.
- Значителен вариабилитет на ВР по време на същата или при други визити.
- Автономна, постурална, пост-прандиална, сиеста- и лекарство-индуцирана хипотония.
- Повишено ВР или суспектна пре-еклампсия при бременна жена
- Идентификация на истинска и фалшиво резистентна хипертония.

Специфични показания за ABPM

- Изразено несъответствие между офисното ВР и домашното ВР.
- Оценка за наличие на „дипинг“ (спад).
- Суспекция за нощна хипертония или липса на „дипинг“, както при пациенти със сънна апнея, СКД или DM.
- Преценка на вариабилитета на ВР.

ABPM = амбулаторно мониториране (Холтер) на кръвното налягане; ВР = кръвно налягане; СКД = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечно-съдов.

За.9.6. Диагностична оценка при хипертонии

Лабораторните тестове включват хемоглобин, плазмена глюкоза на гладно (HbA1c, ако изследването не е на гладно) и серумни изследвания за общ холестерол, HDL-C, триглицериди, калий, пикочна киселина, креатинин (с изчисляване на бъбречната функция) и тиреотропин (при жени след менопауза). Анализът на урината трябва да включва отношение албумин:креатинин, експресен тест, седимент и количествена протеинурия при положителен експресен тест. Може да се обсъди ехокардиография и фундоскопия. Не се препоръчва рутинно измерване на допълнителни биомаркери и/или употреба на съдови образни методи.

За.9.7. Рискова стратификация при хипертония

Решението за започване на фармакологично лечение зависи не само от нивото на ВР, но и от общия CV риск, очертан в раздел 2. Дори и субклиничното хипертонично органно увреждане обаче предсказва CV смърт, независимо от SCORE, а комбинацията може да подобри рисковата предикция, особено при лица с умерен риск (SCORE 1–4%).^{445,446} Ехокардиографията е по-чувствителен метод от ECG за установяване на LVH и за предсказване на CV риск и може да помогне за по-прецизна стратификация на общия риск и за насочване на терапията.⁴⁴⁷ Отношение албумин:креатинин >30 mg/g в урината е също маркер за субклинично увреждане при хипертонии.

За.9.8. Кого да лекуваме и кога да започнем антихипертензивно лечение

Решението за започване на антихипертензивно лечение зависи от нивото на ВР и общия CV риск. Промени в начина на живот се препоръчват при всички лица със субоптимално ВР, включително при маскирана хипертония. Бързо започване на лекарствено лечение се препоръчва при индивиди с хипертония степен 3 и всяка степен на CV риск.⁴³¹ Понижаването на ВР с лекарства е по-скоро задължително, когато общият CV риск е много висок, а трябва да се има предвид, когато рискът е висок (глава 2.3.5).⁴³¹ Започване на антихипертензивни лекарства може да се обсъди и при пациенти с хипертония степен 1 и 2 с нисък до умерен риск, когато ВР е в тези граници при няколко повторни визити или повишено по критериите за амбулаторно ВР и остава в такива граници, въпреки променения начина на живот за разумен период от време.⁴⁴⁷ При тази категория обаче NNT е много голям, а пациентите трябва да бъдат информирани за това и трябва да се вземат предвид техните предпочитания.

Промени само в начина на живот с често проследяване на ВР трябва да бъде препоръчано на млади индивиди с изолирано умерено покачване на брахиалното SBP⁴⁴⁸ и при лица с високо-нормално ВР, които са с нисък или умерен риск.⁴⁴⁷ Терапевтичната намеса трябва да бъде сведена до промени в начина на живот придружени от чести проверки и при пациенти с хипертония на бялата престилка без допълнителни рискови фактори. Лекарствено лечение може да се има предвид при пациенти с хипертония на бялата престилка и по-висок CV риск, поради метаболитни нарушения или при наличие на органно увреждане.

За.9.9. Как да лекуваме**За.9.9.1. Промени в начина на живот**

Само интервенции върху начина на живот, контрол на телесното тегло и редовна РА могат да бъдат достатъчни

при пациенти с високо-нормална и степен 1 хипертония и трябва винаги да се препоръчва при пациенти получаващи антихипертензивни лекарства, тъй като тези мерки могат да намалят дозировката на необходимите за постигане на контрол върху ВР антихипертензивни лекарства. Специфична за хипертонията намеса в начина на живот е ограничаването на солта. На индивидуално ниво ефективна солева рестрикция в никакъв случай не е лесна за постигане. Като минимум, трябва да се дадат съвети за избягване на добавянето на сол и консумацията на много солени храни. Тъй като антихипертензивният ефект на повишения калий е добре документиран в диетата DASH (богата на плодове, зеленчуци и нискомаслени млечни продукти с намалено съдържание на диетичен холестерол, както и на наситени и общо количество мазнини), пациентите с хипертония трябва по принцип да бъдат посъветвани да консумират повече плодове и зеленчуци и да намалят приема на наситени мазнини и холестерол.⁴⁴⁷

За.9.9.2. Лекарства за понижаване на кръвното налягане

Големият брой рандомизирани изпитвания на антихипертензивна терапия, както сравняващите активно лечение с плацебо, така и сравняващи различни съединения, потвърждават, че (i) основните ползи от антихипертензивното лечение се дължат на самото понижаване на ВР и са до голяма степен независими от приложените лекарства; и (ii) тиазидните и тиазидо-подобните диуретици (хлорталидон и индапамид), β-блокери, калциевите антагонисти, ACE-Is и ARBs могат достатъчно да понижават ВР и да намалят риска от CV смърт и заболяемост.^{431,432} И така, тези лекарства се препоръчват за започване и поддържане на контрола на ВР, като монотерапия или в комбинация. За всяка група антихипертензивни лекарства трябва да се имат предвид някои особености.

Позицията на β-блокери като първи избор на антихипертензивно лекарство беше поставена под въпрос. Мета-анализ на 147 рандомизирани изпитвания⁴³¹ съобщава единствено за малко по-ниска стойност на β-блокери в превенцията на инсулта (17% редукция, за разлика от 29% редукция с други средства), но за сходен ефект в превенцията на CAD и HF, а по-голяма ефикасност при пациенти със скоршен коронарен инцидент. Все пак, тъй като β-бокери индуцират наддаване на тегло, имат нежелани ефекти върху липидния метаболизъм и повишават (в сравнение с други лекарства) появата на DM, те не се предпочитат при хипертоници с повече метаболитни рискови фактори и състояния, които увеличават вероятността за поява на DM (като затлъстяване, повишена глюкоза на гладно). Това обаче може би не се отнася за вазодилатативните β-бокери, като карведилол и небиволол, които имат по-слабо или никакво дисметаболично действие и показват по-ниска честота на нововъзникнал DM в сравнение с конвенционалните β-бокери.

Тиазидните диуретици също имат дислипидемични и диabetогенни ефекти, особено когато се използват във високи дози. Тиазидите се прилагат често едновременно с β-бокери в изпитвания показващи относително повече случаи на нововъзникнал DM.

ACE-Is и ARBs са особено ефективни по отношение на редукцията на LVH, намаляват микроалбуминурията и протеинурията, запазват бъбречната функция и отлагат крайния стадий на бъбречна болест.

Данните относно ползите от други класове средства са много по-ограничени. α1-бокери, централно действащи

те средства (α1-адренорецепторни агонисти и имидазолин-рецепторни агонисти), анти-алдостероновите лекарства и рениновият инхибитор алискирен понижават ефективно ВР при хипертония, но няма данни документиращи способността им да подобрят CV изход. Всички тези средства са използвани често като добавени лекарства в изпитвания документиращи CV протекция и поради това могат да бъдат използвани за комбинирано лечение като допълнение към препоръчаните комбинации (вижте по-долу).

Предпочитат се лекарства с 24-часов ефект. Опростяването на лечението подобрява придържането към терапията, а ефективният 24-часов контрол на ВР е прогностично важен в допълнение към контрола на офисното ВР. Лекарствата с удължено действие минимизират и вариабилитета на ВР, което има протективно действие по отношение на прогресията на органното увреждане и риска от CV събития.

Всяко поддръжане по ранг с различни цели на лекарствата, които по принцип се използват и за понижаване на ВР няма смисъл, а няма и доказателства, че трябва да се прави различен избор на базата на възраст или пол, (с изключение на повишеното внимание към използването на ACE-Is и ARBs при жени в детородна възраст, поради възможни тератогенни ефекти).⁴⁴⁹ Някои средства могат да се имат предвид като предпочитан избор при специфични състояния, защото са били използвани в изпитвания включващи пациенти с тези състояния или поради по-голяма ефективност при специфичен вид органно увреждане (Таблица 17).⁴⁴⁷

За.9.9.3. Комбинирано лечение

При повечето пациенти е необходимо комбинирано лечение с цел контрол на ВР. По тази причина, добавянето на лекарство от друг клас трябва да се разглежда като препоръчвана лечебна стратегия, освен когато първото лекарство трябва да бъде отменено, поради нежелани реакции или липса на антихипертензивен ефект. Допълнителната редукция на ВР при комбиниране на лекарства от два различни класа е приблизително пет пъти по-голяма, отколкото удвояването на дозата на едното лекарство⁴⁵⁰ и може да намали страничните ефекти свързани с всяко от лекарствата. Комбинацията от две лекарства може да има предимства и при започване на лечението, особено при пациенти с (много) висок риск, при които може да е желателен ранен контрол на ВР. Получени са данни от изпитвания показващи намаляване на клиничните последици, по-специално при използване на комбинация от диуретик и ACE-I, ARB или калциев антагонист.⁴⁵¹

Въпреки данните от изпитвания за намаляване на последици, комбинацията β-бокери плюс диуретици улеснява развитието на DM и затова трябва да се избягва, освен когато е необходима по други причини. Комбинацията ACE-I плюс ARB не се препоръчва.⁴⁵² Специфичните ползи от такава комбинация при пациенти с нефропатия и протеинурия (във връзка с по-големия анти-протеинуричен ефект) очаква потвърждение в изпитвания за клиничен изход и ако се използва трябва да бъде придружена от внимателно проследяване.

При 15–20% от хипертониците е необходима комбинация от три лекарства с цел постигане на контрол върху ВР, поради което може да се предпочете комбинация от три антихипертензивни лекарства във фиксирани дози вложени в една единствена таблетка, защото намаляването на броя на ежедневните хапчета подобрява придържането, което е ниско при пациенти с хипертония. Най-рационалните комбинации се явяват блокери на системата ренин-ангиотензин, калциев антагонист и диуретик в ефективни дози.

Таблица 17: Лекарства които се предпочитат при специфични състояния

Състояние	Лекарство
Безсимптомно органно увреждане	
LVN	ACE-I, калциев антагонист, ARB
Безсимптомна атеросклероза	Калциев антагонист, ACE-I
Микроалбуминурия	ACE-I, ARB
Бъбречна дисфункция	ACE-I, ARB
Клинични CV прояви	
Предшествващ инсулт	Всяко понижаващо ефективно BP средство
Предшествващ MI	β-блокери, ACE-I, ARB
Ангина пекторис	β-блокери, калциев антагонист
Сърдечна недостатъчност	Диуретик, β-блокери, ACE-I, ARB, минералкортикоиден рецепторен антагонист
Аортна аневризма	β-блокери
Предсърдно мъждене: превенция	Да се имат предвид ARB, ACE-I, β-блокери или минералкортикоид-рецепторен антагонист
Предсърдно мъждене: честотен контрол	β-блокери, недихидропиридинов калциев антагонист
ESRD/протеинурия	ACE-I, ARB
Периферна артериална болест	ACE-I, калциев антагонист
Други	
ISH (напреднала възраст)	Диуретик, калциев антагонист
Захарен диабет	ACE-I, ARB
Бременност	Метилдопа, β-блокери, калциев антагонист
Тъмнокожи	Диуретик, калциев антагонист

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ARB ангиотензин-рецепторен блокери; BP = кръвно налягане; CV = сърдечно-съдов/и; Diuretic = тиазиден или тиазидо-подобен диуретик; ESRD = краен стадий на бъбречна болест; ISH = изолирана систолна хипертония; LVN = левокамерна хипертрофия; MI = миокарден инфаркт.

За.9.10. Прицелно кръвно налягане

Има само малък брой рандомизирани клинични изпитвания сравняващи различни цели на лечението. Поради това, всяка препоръка относно прицелните нива се основава до голяма степен на обсервационни проучвания и post hoc анализи на RCTs, които сравняват най-вече различни режими на лечение и съобщават за постигнати нива на BP.

Има достатъчно доказателства, даващи основание да се препоръча понижаване на SBP до <140 mmHg, а на DBP до <90 mmHg при всички хипертоници, които не са в напреднала възраст. Липсват данни за по-възрастни хипертоници, при които в рандомизирани проучвания не е проверена ползата от понижаване на SBP до <140 mmHg.

Винаги се препоръчва прицелна стойност на DBP <90 mmHg, освен при пациенти със DM, при които се препоръчват стойности <85 mmHg. Независимо от това, трябва да се има предвид, че стойности на DBP между 80 и 85 mmHg са по принцип безопасни и добре толерирани.^{396,397}

Post hoc анализи на широкомащабни изпитвания (напр. ONTARGET, INVEST и VALUE), въпреки че страдат от ограничения дължащи се на сравняване на нерандомизирани групи, подсказват, поне при високорискови хипертоници, че понижаването на SBP до <130 mmHg може и да няма предимства, освен по отношение на риска от инсулт. Не може да бъде изключен феномена J-крива при спадане на SBP <130 mmHg,⁴⁴⁷ главно при пациенти с напреднали атеросклеротични болести и/или изтощение.

Публикуването на първичните резултати от SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), което сравнява ползата от лечение на SBP до прицелна стойност <120 mmHg с лечение до прицелна стойност <140 mmHg, определя горните целеви препоръки при високорискови пациенти без DM.⁴³⁵ Изтощените по-възрастни лица не са достатъчно представени в това изпитване. Постигането на SBP <120 mmHg в сравнение със стойности <140 mmHg (средни стойности след първата година съответно 121 mmHg и 136 mmHg) е довело до по-ниска честота на комбинирания краен резултат фатални и нефатални големи CV инциденти и смърт по всякаква причина. В групата с интензивно лечение са наблюдавани сигнификантно повече случаи на сериозни неблагоприятни събития, хипотония, синкоп, електролитни нарушения и остро бъбречно увреждане или недостатъчност, но не и на вредни спадове. Фактът, че проучването е с открит протокол и със стратегия близка до обичайните мерки с чести прегледи може би е помогнал за корекция на антихипертензивното лечение при настъпване на сериозни странични ефекти, като по този начин е минимизиран рискът от инциденти. Генерализирането на резултатите от SPRINT върху пациенти със DM и изтощени пациенти е проблематично.

На базата на сегашните данни все още е може би разумно при всички хипертоници да се препоръча понижаване на SBP/DBP до стойности в диапазона 130–139/80–85 mmHg, а евентуално и близко до по-ниските стойности в този диапазон.

За.9.11. Хипертония при специални групи

За.9.11.1. Захарен диабет

Вижте глава За.8.4.

За.9.11.2. Напреднала възраст

Големи мета-анализи потвърждават, че лечението е много благоприятно при по-възрастни хипертоници. Пропорционалната полза при пациенти на възраст >60 години е не по-малка от тази при по-млади пациенти.

При пациенти на възраст >60 години със SBP ≥160 mmHg няма солидни доказателства за препоръчване на понижаване на SBP до 140–150 mmHg. Все пак, при пациенти на възраст <80 години в добра кондиция антихипертензивно лечение може да се има предвид при стойности на SBP ≥140 mmHg с прицелна стойност на SBP <140 mmHg, ако лечението се понася добре.

Вече има доказателства от изпитване за клиничен изход, че антихипертензивното лечение има предимства и при пациенти на възраст ≥80 години. Тъй като пациентите в HYPVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) са били по принцип в добро състояние, не е ясно до каква степен данните от

HYVET могат да бъдат екстраполирани върху по-изчерпани осемдесетгодишни пациенти. При лица на възраст >80 години с начално SBP ≥ 160 mmHg се препоръчва понижаване на SBP до 140–150 mmHg, при условие че индивидът е в добро физическо и психическо състояние.⁴³⁶ Решението за лечение трябва да се вземе на индивидуална основа, пациентите трябва винаги да бъдат внимателно контролирани по време на лечението, а BP да се измерва и в право положение. При изтощени пациенти в напреднала възраст се препоръчва повишено внимание и вземане на решение на базата на наблюдения върху клиничните ефекти от лечението.

За.9.12. Резистентна хипертония

Хипертонията се определя като резистентна, когато терапевтичната стратегия включваща подходящи мерки по отношение начина на живот плюс диуретик и две други антихипертензивни лекарства принадлежащи към различни класове в подходящи дози (но не непременно включващи минералкортикоид-рецепторен антагонист) не успяват да намалят стойностите на SBP и DBP до съответно <140 mmHg и <90 mmHg. В зависимост от изследваната популация и нивото на медицинския скрининг, честотата на резистентната хипертония се движи между 5 и 30% от цялата хипертонична популация, като най-вероятната действителна честота е <10%. Резистентната хипертония е свързана с висок риск от CV и бъбречни усложнения.⁴⁵³ Преди пациентът да се обяви за терапевтично резистентен, трябва да се обърне внимание дали има липса на придържане към лечението, синдром на бялата престилка или висок прием на сол или алкохол, както и прием на лекарства с потенциално пресорен ефект, употреба на стимуланти или вторична хипертония. При тези пациенти лекарите трябва да проверят дали лекарствата включени в провежданата лекарствена политерапия показват антихипертензивен ефект и да бъдат отстранени, ако ефектът им липсва или е минимален. Анти-алдостероновите лекарства, амилорид или $\alpha 1$ -блокертът доксазозин трябва да се имат предвид като четвърто или пето лекарство при липса на противопоказания (eGFR <45 mL/min/m² и/или серумен калий >4.5 mmol/L за минералкортикоидните рецепторни антагонисти). В случай на неефективност на лекарственото лечение (т.е. резистентна хипертония), трябва да се обсъди насочване към специалист. Всеки инвазивен подход при тези пациенти трябва да се има предвид само при пациенти с истински резистентна хипертония в клинични стойности ≥ 160 mmHg за SBP или ≥ 110 mmHg за DBP и с повишение на BP потвърдено в ABPM.

За.9.13. Продължителност на лечението и проследяване

По принцип, антихипертензивната терапия продължава без прекъсване. Спирането на терапията при хипертоници най-често води до връщане на BP до нивата преди започване на лечението. При някои пациенти, при които лечението е свързано с ефективен контрол на BP за продължителен период от време, може да е възможно намаляване на броя и/или дозировката на лекарствата. Това може да е особено валидно, ако контролът на BP се комбинира със здравословен начин на живот. Намаляването на лекарствата трябва да се прави постепенно, а пациентът трябва да бъде проверяван често, поради риск от рецидивирание на хипертонията.

Проследяването на пациента трябва да се провежда от тима за здравни грижи, който трябва да включи синхронни

действие на лекари, сестри и фармацевти, въпреки съществуващите широки вариации в системите на здравеопазване в различни европейски страни. В някои страни се разчита повече на лекари, докато в други страни водеща роля имат специално обучени и тренирани сестри. След постигане на целта са разумни посещения през интервал от няколко месеца; няма разлика в на контрола на BP между 3- и 6-месечните интервали. Регресията на безсимптомното органно увреждане настъпваща по време на лечението намира отражение в постигнатата от лечението редуция на нефатални и фатални CV събития;⁴⁵⁴ никога обаче не е провеждан анализ разходи–ефективност, при който по време на проследяването трябва да бъде правена оценка за признаци на органно увреждане.⁴⁴⁷

Празници в доказателствата

- Лекарствено лечение при хипертония на бялата престилка.
- Дали и кога трябва да бъде започнато лекарствено лечение при стойности в диапазона на високо-нормалното BP.
- Оптимални (т.е. най-протективни и безопасни) стойности на офисното BP, които трябва да се постигнат от пациента чрез лечение в различни демографски и клинични условия.
- Оптимални извънофисни (домашни и амбулаторни) прицелни нива на BP и дали лечебните стратегии на базата на контрол на извънофисното BP осигуряват предимство пред стратегиите базиращи се на конвенционален (офисен) контрол на BP.

За.10. Антитромбоцитна терапия

Основни бележки

- Антитромбоцитна терапия не се препоръчва при лица без CVD, поради повишен риск от голяма хеморагия.

За.10.1. Антитромбоцитна терапия при лица без сърдечно-съдово заболяване

Превенцията при лица без манифестна CV или мозъчно-съдова болест беше изследвана чрез дългосрочна употреба на аспирин спрямо контроли в системен обзор на шест изпитвания включващи 95 000 души. Antithrombotic Trialists' Collaboration установиха рисковата редуция на сериозни съдови събития от 0.57% на 0.51%/година.⁴⁶⁴ Големите гастро-интестинални и екстракраниални хеморагии са нараснали с 0.03%/година. Рискът от съдова смъртност не се е променил от лечението с аспирин. В скорошно японско изследване⁴⁷⁰ пациенти на възраст 60–85 години с хипертония, дислипидемия или DM са били рандомизирани да получават лечение със 100 mg aspirin или плацебо. Честотата на 5-годишния кумулативен първичен клиничен изход (смърт по CV причини) не се е различавал сигнификантно между двете групи, но лечението с аспирин е увеличило сигнификантно риска от екстракраниална хеморагия изискваща трансфузия или хоспитализация (P = 0.004). В изпитване CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance) клопидогрел в комбинация с аспирин vs. само аспирин е бил тестван при лица с няколко рискови фактора и не е довел до сигнификантна полза.⁴⁷¹ Очаква се резултатите от четирите големи текущи изпитвания за първична превенция – две при пациенти с DM,^{472,473} едно при лица в напреднала възраст⁴⁷⁴ и едно при индивиди с умерен CV риск⁴⁷⁵ да бъдат получени през следващите 5 години.

Препоръки за антитромбоцитна терапия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
При остри коронарни синдроми се препоръчва P2Y12-инхибитор за 12 месеца в допълнение към аспирин, освен при наличие на противопоказания, като прекомерен хеморагичен риск.	I	A	455–457
Приложение на P2Y12-инхибитор с по-кратка продължителност от 3–6 месеца след имплантация на DES може да се има предвид при пациенти, за които се смята че имат висок хеморагичен риск.	IIb	A	458–461
Приложение на P2Y12-инхибитор в допълнение към аспирин след 1 година може да се има предвид след внимателна преценка на исхемичния и хеморагичния риск на пациента.	IIb	A	462, 463
В хроничната фаза (>12 месеца) след MI се препоръчва аспирин.	I	A	464
При пациенти с не-кардиоемболичен исхемичен инсулт или TIA се препоръчва превенция само с аспирин или с дипиридабол плюс аспирин, или само с клопидогрел.	I	A	465–467
Прасургел не се препоръчва при пациенти със стабилна CAD. Тикагрелор не се препоръчва при пациенти със стабилна CAD без предшестваша ACS.	III	C	463
При пациенти с не-кардиоемболични церебрални исхемични инциденти не се препоръчва антикоагулация.	III	B	468, 469
Антитромбоцитна терапия не се препоръчва при лица без CVD, поради повишен риск от голяма хеморагия.	III	B	464

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ACS = остър коронарен синдром; CAD = коронарна артериална болест; DES = медикамент-излъчващ стент; MI = миокарден инфаркт; TIA = транзиторна исхемична атака.

3a.10.2. Антитромбоцитна терапия при лица със сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест

В острата фаза на мозъчна исхемия аспирин намалява риска от нови съдови инциденти в рамките на 2–4 седмици чрез предотвратяване на четири рекурентни инсулта и пет съдови смъртни случая на 1000 лекувани пациенти.⁴⁷⁶

След епизод на ACS двойната антитромбоцитна терапия дадена за период от 12 месеца е стандартно лечение базиращо се на резултатите от проучванията CURE,⁴⁵⁵ TRITON⁴⁵⁶ и PLATO,⁴⁵⁷ но нито едно клинично проучване не подкрепя употребата на прасургел и тикагрелор при пациенти със стабилна CAD.

Аспирин е най-проученото лекарство в дългосрочната превенция след MI, инсулт или PAD. В мета-анализ на 16 из-

питвания обхващащи 17 000 лица – Antithrombotic Trialists' Collaboration⁴⁶⁴ – лечението с аспирин е било свързано със сериозни съдови събития при 6.7% от пациентите/година vs. 8.2% при контролите. Общият риск от инсулт е бил 2.08%/година vs. 2.59% (P = 0.002), а от коронарни инциденти – 4.3%/година vs. 5.3% (P = 0.0001). Аспиринът е довел до 10% редуция на общата смъртност, но при сигнификантно повече големи хеморагии; въпреки това, ползите от аспирин надхвърлят риска от хеморагия.

При пациенти с предшестваш MI, инсулт или PAD клопидогрел показва леко превъзходство спрямо аспирин; честотата на сериозните съдови събития е била 5.32%/година с клопидогрел vs. 5.83% с аспирин (P = 0.043). Хеморагиите са били малко повече с аспирин.⁴⁷⁷

Добавянето на аспирин към клопидогрел при високо-рискови пациенти със скоросен исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака (TIA) е било свързано с несигнификантна разлика в редуцирането на големите съдови инциденти. Рискът от живото-застрашаващи или големи хеморагии е нараснал сигнификантно при добавяне на аспирин.⁴⁷⁸

От друга страна, изпитването CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) показва, че комбинираното лечение с клопидогрел и аспирин намалява 90-дневния риск от инсулт без нарастване на хеморагиите в сравнение с аспирин самостоятелно при 5170 пациенти от Китай рандомизирани в рамките на 24 h след началото на лек инсулт или TIA да получават клопидогрел – аспирин или само аспирин.⁴⁷⁹

При пациенти с предшестваш не-кардиоемболичен исхемичен инсулт двойната антитромбоцитна терапия с дипиридабол плюс аспирин показва превъзходство спрямо аспирин.⁴⁶⁵ При тези пациенти пероралните витамин К антагонисти не превъзхождат аспирин и са свързани с по-висок хеморагичен риск.^{468,469}

При пациенти с исхемичен инсулт едно пряко сравнение между дипиридабол с аспирин и монотерапия с клопидогрел⁴⁶⁶ показва сходна честота на рекурентен, включително хеморагичен, инсулт. С дипиридабол плюс аспирин има по-висока честота на големите хеморагични събития (4.1% vs. 3.6%).

Ворапаксар е ново антитромбоцитно средство, което инхибира селективно клетъчните действия на тромбин чрез антагонизъм към PAR-1. При 26 449 пациенти с анамнеза за MI, исхемичен инсулт или PAD първичният комбиниран краен показател CV смърт, MI или инсулт е редуциран сигнификантно с ворапаксар прибавен към стандартна антитромбоцитна терапия, но при повишен риск от умерена или тежка хеморагия.⁴⁸⁰ Ворапаксар не може да бъде препоръчан системно при пациенти със стабилна атеросклеротична болест.

Празници в доказателствата

- Опитът с новите антитромбоцитни лекарства при пациенти със стабилна CAD е все още ограничен, което се отнася и за употребата им в комбинация с антикоагулантно лечение.

3a.11. Придържане към лечението

Основни бележки

- Придържането към лечението при индивиди с висок риск и при пациенти със CVD е ниско.
- Няколко вида интервенции са ефективно средство за подобряване на придържането към медикацията.
- Полипилът може да повиши придържането към лечението и да подобри контрола върху CV рискови фактори.

Препоръки за постигане на придържане към медикацията

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се опростяване на режима на лечение във възможно най-голяма степен, с повторно проследяване и потвърждение. В случай на персистиращо непридържане се препоръчват многократни или комбинирани поведенчески интервенции.	I	A	481
Препоръчва се лекарите да преценят придържането към медикацията и да идентифицират причините за непридържане с цел подбор на допълнителни интервенции.	I	C	482–484
Може да се има предвид употреба на полипил и комбинирана терапия с цел подобряване на придържането към лекарствена терапия.	IIb	B	485, 486

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

Придържането към лечението при индивиди с висок риск и при пациенти със CVD е ниско, което води до по-лош клиничен изход и по-високи разходи за здравеопазване.⁴⁸⁷ Един месец след AMI 25–30% от пациентите спират най-малко едно лекарство с прогресивно намаление на придържането във времето. След 1 година само 50% от пациентите съобщават за продължаваща употреба на статини, β-блокери или антихипертензивна терапия.^{483,484} Причините за лошо придържане са многофакторни (Таблица F в уеб-приложението).⁴⁸³ Свързаното с необходимите разходи непридържане е реален проблем за много системи на здравеопазване. При американски ветерани, например, придържането към липидопонижаващата медикация е намалало с увеличаването на доплащането.⁴⁸⁸ Депресията също удвоява по независим начин риска от непридържане.⁴⁸⁹ Причините за непридържане показват тенденция към струпане; например, при лица с хронична болест или повече рискови фактори може да бъде важно спазването на сложни медикаментозни режими. Това поставя пред здравните работници високите изисквания да осигурят ясни съвети и продължителни грижи.⁴⁸⁴ Лекарите много често не успяват да разяснят важни елементи свързани с употребата на медикаменти (напр. възможни нежелани реакции, колко дълго трябва да се вземат лекарствата, необходима честота и подходящи часове на приемане).⁴⁹⁰ Поради това е необходимо лекарите да бъдат обучавани как да идентифицират рисковите фактори за непридържане и да насърчават придържане към лечението.

За подобряване на придържането при хронични състояния, са ефективни няколко интервенции.⁴⁸¹ Само намаляването на необходимата дозировка е довело до изразени ефекти, но други намеси, като повторно проследяване и обратна връзка, многоетапна информация и комбинирани поведенчески интервенции са показали ефекти вариращи от незначителни до големи.⁴⁸¹ Колаборацията с фармацевти или насочената помощ от фармацевти е показала предимство пред стандартната помощ по отношение на нивата на

BP, общия холестерол и LDL-C.⁴⁹¹ Информацията за собствения SAC-скор може да повиши съзнанието за риск и придържането към медикацията.⁴⁹²

В клиничната практика лекарите трябва да оценят придържането към медикацията, да идентифицират причините за възможно непридържане и да поощрят придържането в съответствие със следните установени принципи:

- Осигуряване на разбираеми съвети относно ползите и възможните нежелани ефекти на лекарствата, продължителността и подходящия момент за приемане.
- Съобразяване с навиците и предпочитанията на пациентите (споделено вземане на решение).
- Опростяване на режима на лечение до най-ниско приемливо ниво.
- Разпитване на пациентите, но не по назидателен начин, как им действа лекарството и обсъждане на възможните причини за непридържане (напр. нежелани ефекти, тревоги).
- Осъществяване на повторни прегледи и обратна връзка.
- Ангажиране на лекарски помощници и/или обучени сестри или фармацевти, когато е нужно и оправдано.
- В случай на персистиращо непридържане предложете мултисесийни или комбинирани поведенчески интервенции [напр. по време на сърдечната рехабилитация (CR) при пациенти след миокардна реваскуларизация].

За.11.1. Полипил

Преди повече от едно десетилетие Wald и Law изчисляват ефикасността и нежеланите ефекти от фиксирана дозова комбинация (FDC) в проведените изпитвания и правят предположение, че FDC включваща статин, BP-понижаващо средство, аспирин и фолат потенциално може да редуцира CVD с 80% при лица на възраст >55 години.⁴⁹³

Скорошен системен обзор и мета-анализ⁴⁸⁵ обобщават девет рандомизирани изпитвания (n = 7047) върху FDCs, проведени предимно сред по-високорискови популации и целящи да оценят преди всичко промените в CV рискови фактори и придържането. Включените в анализа FDCs са били единични хапчета с най-различен състав и дозировки (макар че всички са съдържали статин и най-малко едно антихипертензивно средство) и са имали редица сравнители (плацебо, единичен активен компонент или „обичайни грижи“). Не са намерени убедителни доказателства за полза или за риск от FDCs по отношение на общата смъртност или CV събития. Терапията с FDC терапия е подобрила придържането (само едно изпитване) в сравнение с политерапевтичен подход с 33% (95% CI 26%, 41%) спрямо обичайния подход.

В друго международно проучване невключено в предишния мета-анализ 695 пациенти с CAD са били рандомизирани с цел проверка на ефекта от FDC в полипил съдържащ аспирин, симвастатин и рамиприл или тези три лекарства поотделно. Проучването показва, че FDC е подобрила придържането в сравнение с отделните медикаменти след 9 месеца проследяване (придържане 63% vs. 52%; P = 0.006).⁴⁸⁶

Полипилът не трябва да се разглежда изолирано, а като интегрална част от комплексната стратегия за превенция на CVD, която включва усилия за намаляване на употребата на тютюн, увеличаване на PA и повишаване на консумацията на здравословна за сърцето храна.⁴⁹⁴ Потенциалните нежелани реакции на единичен лекарствен компонент от FDC обаче не могат да бъдат коригирани специфично и по тази причина могат да повлияят на лекарственото придържането към другите съставки. До получаване на резултатите от текущи изследвания с краен критерий прояви на голяма CVD поли-

пилът не може да бъде препоръчан за превенция на CVD и не може да бъде предписван на всички лица.

Празнини в доказателствата

- Има ограничени данни кои интервенции за подобряване на придържането към медикацията са най-ефективни и при какви лица (напр. млади–стари, мъже–жени, нисък–висок социо-икономически статус).
- Ефектът от полипил като глобална стратегия с цел редукация на CVD остава несигурен.

3б. Как да интервенираме на индивидуално ниво: болест-специфична намеса – предсърдно мъждене, коронарна артериална болест, хронична сърдечна недостатъчност, мозъчно-съдова болест, периферна артериална болест (уеб-приложение)

3с. Как да интервенираме на популационно ниво

3с.1. Въведение (поощряване на здравословен начин на живот)

Подходът на ниво население следва парадигмата на Geoffrey Rose: малки промени в риска за болест (или рисков фактор) сред цялото население водят до трайна по-голяма редукация на болестното обременяване, отколкото големите промени единствено при високорискови индивиди. Този подход предназначен за цялото население има и допълнителни предимства: той е насочен към CV здраве през целия живот и намалява здравословните неравенства.

Поведението на индивида се осъществява в околна среда с йерархични нива, които включват индивидуален избор, семейни влияния, културно и етническо групиране, работно място, здравеопазване и държавна политика и глобални нива (напр. политики на EU и международни търговски договори). Целта на тази глава е да представи на заинтересованите страни доказани предложения за най-ефективни интервенции целящи намаляване на риска от CVD, които могат да бъдат приложени на групово, комунално, регионално, национално или глобално ниво. Здравните специалисти играят важна роля за осъществяване на доказаните интервенции на ниво население.

Като средства се предлагат стратегии от типа „подтикване“ (меко насочване) и „по подразбиране“. Чрез промени в контекста превръщат здравословните решения в подразбиращи се, индивидът се насочва към здравословни посоки. Целта на националните и местните власти е да създадат социална среда осигуряваща по подразбиране по-здравословни избори.

Представените тук данни почиват на скорошни обобщаващи обзори^{311,495–497} и отделни проучвания и преразглеждат „общовалидността на доказателствата“. Рядко подходящият подход е използване на RCT за оценка на интервенциите на популационно ниво (за разлика от интервенциите на индивидуално ниво). Комитетът по препоръките е избрал да се съобразява с дефиницията за „ниво на доказателственост“ при популационните подходи. Така, съпадащите данни от няколко висококачествени проучвания са приети за достатъчно основание да се направи силна препоръка.

3с.2. Популационни подходи към диетата

Основни бележки

- Структурни мерки, като продуктово преформулиране, ограничения за разпространение и налози върху нездравословни храни, субсидиране на разходите за по-здравословни храни и удобно за консуматора етикетирание на храните подобрява здравословния избор на храна.
- Здравословната среда в общността, в училището и на работното място стимулира по-здравословен начин на живот. Храненето е мощен детерминатор на затлъстяването, хипертонията, дислипидемията, DM и CV здраве. След промени в диетата на ниво население могат да се видят бързи намаления на CV събития.^{497,510} Заинтересованите страни, включително здравните специалисти, имат споделена отговорност към популационните подходи и могат да помогнат за поощряване на здравословна диета и заобикаляща среда^{495,498} (Фигура L в уеб-приложението⁵⁰⁴).

Много страни от EU признават здравните ползи от намаляването на енергийната плътност и съдържанието на сол и захар, както и заместване на транс и наситени мазнини с ненаситени мазнини в храни и напитки.^{311,495,498} Това е довело до успешна редукация на транс мазнините⁴⁹⁹ и солта,^{495,499–501} а последното най-вероятно води до понижаване на BP.⁵⁰¹ Задължителни горни граници хармонизирани в целия EU биха осигурили еднаква протекция на всички консуматори в EU.⁴⁹⁸

Правителствата могат да улеснят взаимодействие на национално ниво между (местните) управи, неправителствените организации (NGOs), хранителната промишленост, продажбата на дребно, общественото хранене, училищата, работните места и други заинтересовани страни. Френският проект EPODE (Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants) е пример за сътрудничество на много заинтересовани страни, което може да помогне за намаляване на детското затлъстяване.⁵⁰² Подобни проекти съществуват в Белгия, Испания, Холандия, Гърция и Австралия.

Образователни средства и интервенции в медиите могат да доведат до редукация на детското затлъстяване (напр. ограничаване на достъпа до реклами на нездравословни храни).^{311,495,497,502,503} През 2013 г. EHN (European Heart Network) публикува доклад обобщаващ скорошните развития по отношение на продажбите на нездравословни храни на деца.⁵⁰⁴ Едновременни кампании за обръщане на вниманието на консуматорите към здравословните храни⁵⁰⁵ и етикетирание на хранителните продукти могат да бъдат ефективни. Консуматорите получават информация за различните системи на етикетирание, а използването им оказва положителен ефект върху техните продажби.⁵⁰⁶ EHN апелират за въвеждане на опростена схема от цветни кодове на видно място върху опаковката, показващи високо, средно и ниско съдър-

Препоръки за подходи към диетата сред населението

	Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Държавни ограничения и забрани	Препоръчва се законодателство върху състава на храните целящо редуциране на енергийната плътност, солта и наситените мазнини, на (добавеното) съдържание на захар в храните и напитките, както и намаляване на размера на порциите.	I	B	311, 495, 496, 498–501
	Препоръчва се елиминиране на индустриално произведените транс мазнини.	I	A	316
	Препоръчва се стимулиране на интегрирана и последователна политика и действия на (местното) управление, недържавните организации, хранителната индустрия, продажбата на дребно, общественото хранене, училищата, работните места и други и заинтересовани страни с цел насърчаване на здравословно хранене и предотвратяване на наднорменото тегло.	I	C	498, 502
	Препоръчва се законодателство ограничаващо ориентираната към децата реклама на храни богати на мазнини, захар и/или сол, по-нездравословни съставки, некачествени готови храни, напитки съдържащи алкохол и безалкохолни напитки богати на захар (напр. по телевизия, интернет, социални медии и върху опаковките на храните).	I	C	311, 495, 503, 504
Медии и образование	Трябва да се има предвид съпроводено от образователни информационни кампании преформулиране на храните с цел създаване на повишено внимание към здравословните качества на храните сред консуматорите.	IIa	C	505, 506
Етикетиране и информация	Препоръчва се задължително и хармонизирано етикетиране на хранителните съставки на видно място върху опаковката.	I	C	311, 496, 506
	Трябва да се има предвид независимо и последователно формулиране на критериите за профилиране на хранителните съставки при обявяване на претенции за здравословни и хранителни качества и в логото върху опаковките (напр. обозначения по аналогия със светофарите, здравословни избори, натрапливи послания).	IIa	C	311
	Трябва да се има предвид задължително обявяване на хранителния състав на неопакowanите храни, включително в ресторанти, болници и работни места.	IIa	C	311, 506
Икономически стимули	Препоръчват се стратегии за определяне на цени и субсидии стимулиращи избора на по-здравословни храни и напитки.	I	B	311, 495, 507, 508
	Препоръчват се налози върху храни и напитки богати на захар и наситени мазнини и върху алкохолни напитки.	I	B	311, 495, 507, 508
Училища	Във всички училища, детски градини и дневни центрове се препоръчва многокомпонентна подробна и последователна политика за поощряване на здравословно хранене.	I	B	311, 495, 502, 504
	В училищата и машините за продажба се препоръчва наличие на прясна питейна вода и здравословни храни.	I	B	311, 495, 504
Работни места	Препоръчва се всички компании да водят задълбочена и последователна здравна политика и обучение по хранене с цел стимулиране на здравната осведоменост на служителите.	I	B	311, 495, 496, 509
	Трябва да се имат предвид повишени наличности на прясна питейна вода и подобро качество на състава на сервираната и/или продаваната на работното място и с машините за продажба храна.	IIa	C	311, 496
Сред населението	Трябва да се имат предвид правила за локализация и гъстота на местата за продажба на готова храна и алкохол и други фирми за обществено хранене.	IIa	C	495-497

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

жание на различни хранителни съставки.^{311,495,497} Тази схема може да бъде приложена за всички храни и би могла да бъде възприета от някои ресторанти.³¹¹ Етикетирането стимулира и преформулиране на храните,⁵⁰⁴ което по този начин показва потенциал за подобряване на хранителния прием и намаляване на свързаните с храните хронични болести.

Стратегиите за ценообразуване могат да доведат до намаляване на продажбите на нездравословни храни и увеличение на продажбите на плодове и зеленчуци. Моделиращи проучвания са демонстрирали, че таксите върху храните биха могли да подобрят енергийния и хранителния прием, BMI и здравето.^{495,507,508} Нарастващ брой страни са въвели налози върху нездравословни храни и напитки [напр. такса

върху мазнините в Дания (довела до 10–15% намаление на консумацията; сега анулирана) и такса върху нездравословни храни в Унгария (продажбите са намалели с 27%)].⁵⁰⁴

Трябва да се обърне внимание на балансираните икономически стимули: субсидии и такси противодействащи на небалансирания ефект върху социално слабите.

С цел противодействие на затлъстяването, всяко училище и работно място трябва да има политика на поощряване на здравословна околна среда и осигуряване на здравословни храни и хранене.^{495,504} Идеално е, ако здравното обучение стане част от учебната програма. Интервенциите за модификация на храненето, самостоятелно или в комбинация с хранително обучение или промени в заобикалящите

условия, са довели до положителни промени в консумацията на плодове и зеленчуци и/или мазнини.⁵⁰⁹

На обществено ниво е необходимо планиране на локализацията и гъстотата на обектите за бързо хранене и лесен достъп до супермаркетите, особено в райони с липса на такива.^{495–497}

Празници в доказателствата

- Научни доказателства за отражението на храната и средствата на политиката на хранене върху критериите за клиничен изход, като прием на храна и CV здраве, до голяма степен липсват.
- Проучванията цена–ефективност на последствията от различни политически подходи са също ограничени.

3с.3. Популационни подходи към физическата активност

Основни бележки

- Заседналият начин на живот и физическото обездвижване засяга повече от половината от населението в целия свят.
- Редовна РА се препоръчва при всички мъже и жени като постоянна част от начина на живот, при минимум 150 min/седмица умерено натоварване или минимум 75 min/седмица голямо натоварване, или еквивалентна комбинация от двата вида. Всякакъв вид физическа активност е по-добра от никаква активност, а по-голямата активност е за предпочитане пред по-малката.

- Интервенциите на ниво население са ефективно средство за стимулиране на РА.
- Ранното приучване от детска възраст към РА и движение трябва да започне в предучилищната група/детската градина.
- Дневната РА в училище трябва да бъде минимум 30 минути и за предпочитане 60 минути.
- Добросъседството и безопасната заобикаляща среда увеличава и стимулира РА в ежедневието.

В повечето страни мнозинството от възрастните и децата не достигат минималните нива на активност препоръчани от здравните организации: всеки човек трябва да упражнява умерена физическа активност минимум 150 min/седмично и/или силна физическа активност минимум 75 min/седмица или еквивалентна комбинация от тях.^{258,520} По отношение на насочената към цялото население превенция обявяването на „седем най-добри инвестиции“⁵¹² служи като универсални и комплексни съвети за поощряване на РА.⁵¹²

Специфичните национални препоръки разработени за стимулиране на РА включват честота, интензивност, време (продължителност) и вид активност (frequency, intensity, time (duration) and type of activity, FITT), които могат да повлияят на законодателни инициативи, като „активни градове“ с велосипедни алеи, пешеходни маршрути и промяна в локализацията на автомобилното пространство.

Фокусираните медийни и образователни кампании могат да насърчат към физическа активност.⁵¹⁹ Скорошни кампании на дружества по спортна медицина приеха, че GPs трябва да предписват РА (<http://www.efsm.net>). РА трябва да бъде оценявана при всеки медицински преглед.

Препоръки за подходи към физическата активност сред населението

	Препоръки	Класа	Ниво ^b	Изм. ^c
Държавни ограничения и забрани	Препоръчва се да се има предвид РА при планиране на нови зелени площи/сгради или градове.	I	C	311, 511–513
Медии и образование Вижте и глави 3с.2 за многокомпонентни интервенции	За насърчаване на РА може да се има предвид подкрепа чрез фокусни медийни и образователни кампании използващи различни медийни средства (напр. приложения, постери и символи).	IIb	C	496
	Трябва да се имат предвид краткосрочни обществени образователни програми и преносими устройства насърчаващи здравословно поведение.	IIa	C	514–516
Етикетиране и информация	Трябва да се имат предвид кратки обяви насърчаващи вземането на решение да се изпозват стълища.	IIa	B	516, 517
	Подобно на предписване на лекарства, лекарите, особено GPs, трябва да имат предвид даване на предписания насърчаващи физическите упражнения.	IIa	C	517, 518
Икономически стимули	Трябва да се има предвид повишаване на налозите върху горивата (бензина) с цел стимулиране на използването на обществен транспорт.	IIa	C	512, 518
	Може да се има предвид намаляване на данъка върху уредите за физически упражнения или върху членството в здравни/фитнес клубове.	IIb	C	512, 518
	Могат да се имат предвид трайни индивидуални стимули при повишена физическа активност/фитнес целящи намаляване на телесното тегло.	IIb	C	512, 513, 518
	Могат да се имат предвид стимули чрез данъчни облекчения за предоставяне на служителите на комплексни здравословни програми включващи хранене, РА и спиране на тютюнопушенето/превенция.	IIb	C	512, 518

Препоръки за подходи към физическата активност сред населението (продължение)

	Препоръки	Класа	Ниво ^b	Изм. ^c
Училища Вижте и глава 3с.2 за многокомпонентни интервенции	Препоръчва се увеличаване на наличността и видовете училищни спортни площадки, както и на уредите за физическа активност и спортуване.	I	C	512, 519
	По време на академични уроци трябва да се имат предвид редовни прекъсвания за РА в класната стая.	IIa	B	511
	Трябва да се има предвид активно придвижване до училище, напр. с училищен автобус и ходене пеша по безопасни маршрути до и от училище.	IIa	C	512, 519
	Може да се има предвид повишаване на броя и продължителността на класните занимания свързани с РА чрез ревизия на програмата за РА, така че да включва минимум умерени натоварвания с обучени учители по физическо възпитание и спорт.	IIb	B	511, 514
Работни места Вижте и глава 3с.2 за многокомпонентни интервенции	Трябва да се имат предвид подробни здравни програми на работното място включващи хранене и РА.	IIa	B	512, 520–522
	Трябва да се имат предвид структурирани програми на работното място, които насърчават РА и осигуряват фиксирани периоди за РА в рамките на работното време. Трябва да се има предвид подобрение на достъпа и обяви за използване на стълбищата в комбинация с асансьори които спират само на някои и пропускат други етажи.	IIa	C	
	Трябва да се поощрява разкриването на фитнес-центрове на работните места.	IIa	C	517
Сред населението	Здравните специалисти трябва да имат предвид да питат за РА при всеки медицински преглед и да добавят такава информация в досието. Допълнително, те трябва да имат предвид мотивиране на индивида и насърчаване на РА.	IIa	C	512, 520
	Трябва да се има предвид подобрение на достъпността на местата за отдых и РА и на необходимите съоръжения (напр. изграждане на паркинги и спортни площадки, удължаване на работното им време, използване на училищни съоръжения в извънучилищни часове), подобрена достъпност пеша.	IIa	C	512, 520

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

Проста стратегия за увеличаване на ежедневните упражнения е да бъде насърчено използването на стълбища за сметка на асансьори или ескалатори, едновременно с указателни табели насочващи хората към стълбищата и печатни здравни материали изтъкващи положителните ефекти на качването по стълбища.⁵¹⁶

Интересен факт е, че повишаването на цените на горивата може да намали карането на кола и да повиши активното придвижване на тези, които живеят на разумно пешеходно или велосипедно разстояние, с изключение на болни или инвалидизирани лица.⁴⁹⁶

Приучването към РА трябва да започне в предучилищната група/детската градина и да продължи през всички нива на начално и средно обучение. Що се отнася до училищното обучение, многокомпонентната намеса трябва да бъде фокусирана върху подобряване на постоянната РА, която трябва да се води от тренирани учители. В рамките на училищните занимания трябва да бъде включено спортуване или РА минимум 3 h/седмица, а за предпочитане 60 min/ден.⁵¹¹ Редовната физическа активност подобрява и умствените способности за учене.^{513, 521} Тази активност може да бъде допълнена с активно придвижване до училище и контролирани пешеходни пътеки до и от училище с по-малко участие на автобуси.⁵¹⁴

Работните места могат да предложат различни възможности за поощряване на РА. Някои по-големи компании осигуряват фитнес-центрове на своя територия без такси за служителите си. Интервенциите на работното място могат да увеличат редовните физически упражнения на служителите, но резултатите показват, че висок процент от работещите не участват.⁵²²

По тази причина, надзорниците и мениджърите трябва да предприемат такива намеси на работното място едновременно с поощряване на служителите да участват във РА.

Подобреният достъп до уреди за рехабилитация и тренировка с удължаване на работното време и използване на обществени ресурси, като училищни спортни площадки, могат да увеличат РА във всички възрастови групи и да намалят социо-икономическото неравенство в достъпността.⁵¹⁷

Празници в доказателствата

- Постоянство и дългосрочен клиничен изход от популационните действия за насърчаване на РА.

3с.4. Популационни подходи към пушенето и други видове употреба на тютюн

Основни бележки

- Юношеската възраст е най-рисковият период за пропушване с джовотни последствия.
- Високите налози върху всички тютюневи продукти е най-ефективната политическа мярка за намаляване на тютюнопушенето сред младите.
- Ограничаване на бездимния тютюн, поради сигурни доказателства за вреда.
- Ограничаване на е-цигари, поради несигурност относно безопасността и ефекта.
- Простото пакетирание е ефективно средство за намаляване на тютюневата консумация.

Препоръки за подходи към тютюнопушенето и други видове употреба на тютюн сред населението

	Препоръки	Класа	Ниво ^b	Изм. ^c
Държавни ограничения и забрани	Препоръчва се забрана на тютюнопушенето на публични места с цел предпазване от тютюнопушене и насърчаване на спирането на тютюнопушенето.	I	A	495
	Препоръчва се забрана на тютюнопушенето на публични места, пред входа на обществени сгради, работни места, в ресторанти и барове с цел предпазване на хората от пасивно пушене.	I	A	496, 523
	Препоръчва се забрана на продажбата на тютюневи продукти на подрастващи.	I	A	495
	Препоръчва се забрана на машините за продажба на цигари.	I	A	495
	Препоръчват се ограничения на рекламирането, пласмента и продажбата на бездимен тютюн.	I	A	524-527
	Препоръчва се пълна забрана на рекламирането и промоцията на тютюневи продукти.	I	B	496
	Препоръчва се намалена гъстота на обектите за продажба на тютюневи изделия на дребно в жилищни зони, райони с училища и болници.	I	B	496
	Препоръчва се хармонизация на граничните продажби и на безмитните продажби на всички тютюневи продукти.	I	B	495
	Трябва да се има предвид ограничаване на рекламата, пласмента и продажбата на електронни цигари.	IIa	A	305, 528
Медии и образование	Препоръчват се телефонни и интернет линии за консултации по въпроса за спиране на тютюнопушенето и служби за подкрепа.	I	A	496
	Препоръчват се медийни и образователни кампании, като част от мултикомпонентните стратегии за намаляване на пушенето и увеличаване на случаите на спиране, намаляване на пасивното пушене и употребата на бездимен тютюн.	I	A	496
	Трябва да се имат предвид медийни и образователни кампании фокусирани единствено върху намаляване на тютюнопушенето, увеличаване на случаите на спиране, намаляване на пасивното пушене и употребата на бездимен тютюн.	IIa	B	495, 496
Етикетиране и информация	Препоръчват се предупредителни картини и надписи върху цигарените опаковки.	I	B	495, 496
	Препоръчва се просто пакетиране.	I	B	495, 496
Икономически стимули	Препоръчват се по-високи налози и цени на всички тютюневи продукти.	I	A	495, 496
Училища	Препоръчва се забрана на пушенето в училища, детски градини и дески ясли с цел предпазване от пасивно пушене.	I	A	495
	Във всички училища трябва да се има предвид пропагандиране и преподаване на здравословен начин на живот, включително живот без тютюн.	IIa	B	496
Работни места	Препоръчва се забрана на тютюнопушене на работното място с цел намаляване на пасивното пушене и увеличаване на случаите на отказване.	I	A	495, 496
	Препоръчва се политика на здравословен избор, включително спиране/предотвратяване на употребата на тютюн, на работното място.	I	A	496
Сред населението	Препоръчва се здравният персонал, гледачите и училищният персонал да служат за пример, като не пушат и не използват тютюневи изделия на работното място.	I	A	495, 496
	Препоръчва се на бременните жени да се даде съвет да не използват тютюн по време на бременността.	I	A	524
	Препоръчва се родителите да бъдат съветвани да не използват тютюн в присъствие на деца.	I	A	495, 496
	Препоръчва се родителите да бъдат съветвани никога да не пушат в коли и частни домове.	I	A	495, 496
	Трябва да се имат предвид специфични ограничения на пушенето по местоживеене.	IIa	B	496

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

- Ограничения върху рекламиране, промоция и спонсориране от тютюневата индустрия.
- Целта трябва да бъде вземане на общи европейски решения насочени към постигане на Европа без тютюнев дим към 2030 г.
Рамковата конвенция по контрол на тютюна (Framework Convention on Tobacco Control) на WHO препоръчва прави-

ла за свобода от тютюнев дим: предпазване на хората от тютюнев дим и забрана за пушене на публични места, предупреждена за вредата от тютюна, повишаване на налозите върху тютюна и засилени забрани за рекламиране.⁵²³ Децата и ниските социо-икономически групи са чувствителни към интервенции по отношение на тютюна сред населението. Пасивното пушене повишава риска от CVD^{495,496} в още

по-голяма степен при жените, отколкото при мъжете.⁵²⁹ Всички видове пушене, включително с водна лула, е вредно. Бездимният тютюн (в Европа обикновено с нус: влажен тютюн на прах, който се поставя под горната устна) повишава риска от фатални прояви на CVD,⁵²⁵⁻⁵²⁷ а употребата на нус по време на бременност повишава риска от мъртво раждане.⁵³⁰ Няма никакви доказателства, че снусят увеличава честотата на отказите от тютюнопушене в сравнение с никотин-заместващите продукти или лекарства. Много пушачи използват е-цигари с цел отказ. Има много неразрешени въпроси относно безопасността им, ефикасността свързана с намаляване на щетите и спирането и отражението им върху общественото здраве. Международното законодателство трябва да бъде хармонизирано с цел превенция на нова тютюнева епидемия.⁴⁹⁵

Многокомпонентните стратегии са най-добри. Забраните за реклама намаляват консумацията на тютюн, а масмедийните кампании намаляват пропушването при тинейджъри и повишават отказите при възрастни.⁴⁹⁵ Медийните и образователните кампании в училищата намаляват пушенето и стимулират спиране на тютюнопушенето. Издателите трябва да увеличат отразяването на темата тютюн и здраве в медиите.⁵³¹ Телефонната и интернет подкрепа подкрепя намалява употребата на тютюн.⁴⁹⁶

Опаковките с картинни и текстови предупреждения повишават степента на осъзнаване на опасностите от тютюна.⁴⁹⁵ Простите и стандартизирани опаковки без етикетирани на фабричните данни повишават ефективността.

По-високите налози намаляват консумацията на тютюн и окуражават отказването, особено сред млади и по-ниски социо-икономически групи.^{495,496}

Трябва да се спазват училищни забрани за пушене.⁴⁹⁶ Забраните за пушене на работното място намаляват излагането на пасивно пушене, намаляват тютюнопушенето и повишават честотата на отказване.⁴⁹⁵ Гъстотата на обектите за продажба на тютюневи изделия близо до жилища, болници и училища трябва да се намали. Бременните жени трябва да избягват тютюна, а родителите не трябва да използват тютюн в присъствие на деца. Здравният персонал, гледачите и учителите трябва да служат за пример, като не употребяват тютюневи продукти по време на работа.

Празници в доказателствата

- Ефект от училищните ограничения на пушенето.
- Вреди за здравето на е-цигарите.
- Необходими са повече данни за пушенето в жилищата, тъй като димни частици могат да останат много години в помещението.

3с.5. Предпазване от алкохолна злоупотреба

Основни бележки

- Прекомерният прием на алкохол е свързан с повишена CV смъртност, а алкохолът е втората по честота причина за загуба на DALYs в страни с високи доходи.
- Интервенциите насочени към злоупотребата на алкохол са икономически ефективни, отплащат се добре (т.е. повишаване на акциза върху алкохолните напитки, ограничаване на достъпа до алкохолни напитки и осъществяване на комплексни ограничения и забрани върху рекламирането и промоцията на алкохолни напитки).

На популационно ниво алкохолната консумация е свързана с много здравни рискове, които очевидно надхвърлят потенциалните ползи. През 2012 г. ~3.3 милиона смъртни случаи (5.9% от всички в глобален мащаб) и 139 милиона DALYs (5.1% от глобалното обременяване с болест и увреждане) са се дължали на алкохолна консумация. Най-големият брой смъртни случаи се дължат на CVDs, а 33.3% от дължащите се на алкохол смъртни случаи са причинени от CVDs.⁵³⁴ Смъртността от исхемична болест а сърцето е с 65% по-висока при мъже с голяма алкохолна злоупотреба и над два пъти по-голяма при жени с голяма алкохолна злоупотреба.⁵⁴⁰

Връзката между алкохолната консумация и CAD и мозъчно-съдовите болести е сложна. Тя зависи от нивото и модела на алкохолна консумация. Ниската алкохолна консумация варираща от една до три алкохолни единици на ден (една единица съответства на около 80 mL вино, 250 mL нормално силна бира или 30–50 mL концентрат) в някои части от населението е свързана с най-ниската обща смъртност, до голяма степен заради по-ниска коронарна смъртност.⁵⁴¹

Нивата на SBP и DBP се повишават с нарастване на алкохолната консумация до >3 единици/ден, както и рискът от сърдечни аритмии, кардиомиопатия, внезапна смърт и хеморагичен инсулт.⁵⁴² Моделът на алкохолна употреба оказва ефект върху риска от CVD; запоят е свързан с по-висок риск от внезапна смърт и инсулт.⁵⁴³

Следните стратегии и интервенции имат най-висока ефективност за превенция на злоупотребата с алкохол: възрастови граници за продажба и сервиране;⁵³⁵ стратегии отнасящи се до шофирането след пиене;⁵³⁷ държавен монопол върху продажбите на дребно на алкохол и намаляване на часовете за продажба;⁵³⁶ забрана за алкохолни реклами, промоция и спонсориране на събития⁵³² и повишаване на цените на дребно.^{533,538}

В отсъствие на други мерки на ниво население, а именно такси и ограничения върху рекламите, е доказано, че етикетиранието на алкохола с информация за калорийно съдържание и предупредителните здравословни послания имат ограничен ефект.⁵³⁸

Алкохолните регулации в политиките на работните места, образователните центрове и училищата са ефективни.⁵³²

Доказано е, че кратките интервенции в първичната помощ целящи превенция на алкохолната злоупотреба са ефективни.⁵³⁹

Прекаленият прием на алкохол може да бъде ограничен сред населението чрез рестрикции в броя и работното време на пунктовете за продажба и чрез повишаване на минималната възраст за продажба и сервиране.⁴⁹⁵

Празници в доказателствата

- Необходими са по-убедителни доказателства, предвид потенциалните противоречия в проучванията върху ефектите от алкохолната консумация.

3с.6. Здравословна околна среда

Замърсяването на въздуха допринася за риска от респираторни и CV болести.⁵⁴⁴ Важен източник на фини частици в EU са моторизираният пътен трафик, заводите за производство на енергия и индустриалното и жилищно отопление използващо газ, въглища или дърва. До една трета от европейците

Препоръки за предпазване от злоупотреба с алкохол

	Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изм. ^c
Държавни ограничения и забрани	Препоръчва се регулиране на достъпа до алкохолни напитки, включително минимална законова възраст на купувача, ограничения в гъстотата, работното време и броя на местата за продажба, съобразени с публичното здраве лицензионни режими и държавен монопол върху продажбите на дребно.	I	B	532–536
	Препоръчват се контрамерки срещу шофирането след употреба на алкохол, като понижаване на границите на допустимата алкохолна концентрация в кръвта и „нулева толерантност“, внезапни дихателни алкохолни тестове и пунктове за проверка на трезвеността.	I	B	534, 537
	Препоръчва се прилагане на подробни ограничителни мерки и забрани за рекламиране и промоция на алкохолни напитки.	I	C	532
Медии и образование	Могат да се имат предвид образователни информационни кампании за запознаване с вредните ефекти на алкохола.	IIb	B	532, 538
Етикетиране и информация	Може да се обсъди етикетиране на алкохола с информация за калорийното съдържание и предупредителни здравни послания за вредните ефекти на алкохола.	IIb	B	532, 538
Икономически стимули	Препоръчват се налози върху алкохолните напитки.	I	B	533
Училища	Във всяко училище, детска градина и дневен център може да се има предвид многокомпонентно, подробно и последователно обучение с цел предпазване от алкохолна злоупотреба.	IIb	B	532, 538
Работни места	Във всяка компания се препоръчва последователна и подробна здравна политика и хранително образование за стимулиране на здравето на служителите, включително ограничаване на прекомерната употреба на алкохол.	I	B	495
Сред населението	Препоръчват се мерки за подпомагане и насърчаване на първичната помощ за възприемане на ефективни подходи целящи предотвратяване и редукция на вредната употреба на алкохол.	I	B	539
	С цел намаляване на негативните последици от пиенето трябва да се има предвид политика за приемане на закони относно отговорността при сервиране на алкохолни напитки.	IIa	B	534, 538
	Трябва да се има предвид планиране на локализацията и гъстотата на местата за купуване на алкохол и съответни места за обществено хранене.	IIa	C	

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

живеещи в градски райони са изложени на нива надхвърлящи стандартите за качество на въздуха в EU. Млади и стари хора и лица с висок риск от CVD са по податливи на вредните ефекти на замърсяването на въздуха върху кръвообращението и сърцето.

Европейската комисия публикува политически пакет от мерки, които трябва да бъдат приложени до 2030 г. с цел намаляване на вредните емисии от трафик, енергийни заводи и земеделие. Допълнителни усилия за намаляване на замърсяването на въздуха трябва да бъдат поощрявани и предприемани от националните правителства (напр. чрез подходящо и ефективно законодателство). Пациентските организации и здравните професионалисти имат важна роля в подкрепа на образователните и политическите инициативи и издигат силен глас с призив за действия на правителствено ниво.⁵⁴⁴

Медиите могат да информират населението за качеството на въздуха (напр. чрез електронни приложения) и чрез осигуряване на предупреждения за мъгла. Необходима е информация относно поведението на пациентите по време на мъгла. Икономически облекчения, като намалени такси върху електрически или хибридни коли, могат да допринесат за подобряване на качеството на въздуха. Нови жилища и училища могат да се строят в зони отдалечени от магистрала и замърсяващи производства.

4а. Къде да се осъществяват интервенции на индивидуално ниво

Въпросът „къде“ трябва да се осъществява превенцията има прост отговор: навсякъде! Превенцията на CVD трябва да бъде ценена и осъществявана на всички нива на обществото и на всички места за оказване на медицинска помощ. Тя трябва да включва повече средства за превенция в здравеопазването и за дейности, които подобряват здравното състояние на общностите. Всички клиницисти трябва да възприемат

Препоръки за превенция на сърдечно-съдовото заболяване в първичната помощ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се GPs, сестри и други здравни специалисти осъществяващи първичната помощ да осигуряват превенция на CVD при високорискови пациенти.	I	C

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

превенцията и пропагандирането на здравословен начин на живот като професионална отговорност към конкретните пациенти и трябва да подкрепят политики насърчаващи по-здравословен начин на живот. На пациентите трябва да бъде дадена възможност и да имат знания и подкрепа за вземане на информирани решения и да изискват солидни превантивни усилия от здравните общности и обществото.

4а.1. Клинични звена и заинтересовани страни

4а.1.1. Превенция на сърдечно-съдовото заболяване в първичната помощ

- Превенция на CVD трябва да бъде осъществявана във всички клинични звена, включително първичната помощ.
- Когато е възможно, всички здравни специалисти трябва да правят оценка на CV рискови фактори с цел определяне на общия CV рисков скор на индивида.
- GPs и сестрите трябва да работят заедно като тим за осигуряване на най-ефективни мултидисциплинарни грижи. Общопрактикуващият лекар е ключовата фигура за започване, координиране и осигуряване на дългосрочно проследяване с цел превенция на CVD. В повечето страни GPs извършват >90% от прегледите и осигуряват по-голямата част от общественото здравеопазване, включително превантивни мерки и мониториране на хроничната болест. По отношение на превенцията на CVD те имат уникална роля за идентификация на индивидите с повишен риск от CVD и преценка дали имат показания за намеса въз основа на рисковия им профил. Максимализирането на честотата на посещенията и придържането, особено при тези с най-висок риск, остава проблем.

Както е упоменато в глава 2.2, препоръчва се системен подход за оценка на риска, при който се дава приоритет на лица с по-висок базален риск (като фамилна анамнеза за преждевременна CVD, наличие на хипертония и т.н.); случаен скрининг при лица на възраст <40 години без CV рискови фактори не се препоръчва.

Интензивната и структурирана намеса в общата практика допринася за превенция на рекурентните CV събития и намаляване на хоспитализациите при пациенти с CAD.⁵⁴⁵

Успешното изпълнение на препоръките за превенция на CVD разчита много на осигуряване на оценка на рисковите фактори, интервениране и обучение на пациентите от страна на GP. Често обаче в общата практика CV цели не се постигат. Обследване EUROASPIRE III (рамо първична превенция) показва, че начинът на живот на хората причислени към висок CV риск – дефиниран като пациенти лекувани с антихипертензивни и липидопонижаващи, както и противодиабетни лекарства – показва много висок дял на персистенция тютюнопушене и често затлъстяване и то от централен тип. Контролът на BP, липидите и кръвната захар е не е добър, като повечето пациенти не достигат прицелните нива определени в препоръките за превенция.⁵

Обследванията направени сред GPs и лекари в северно-европейски райони установяват, че повечето от тях са запознати с европейските препоръки за превенция на CVD, но само 36–57% изпозват тези препоръки в практиката си, а по-малко от половината са правили комплексни оценки на риска. Основната бариера е била времето, но GPs са заявили и че препоръките са прекалено много, целите при контрола на риска са нереалистични, те предпочитат да използват личния си опит, липсват им познания върху комплексната оценка

на риска.^{546–549} Онлайн източниците, мобилните приложения, джобните препоръки и обобщаващи карти биха могли да имат принос като средство за преодоляване на предизвикателствата пред осъществяването на подобни задачи.

Съществуват доказателства за ефективната роля на медицинските сестри в първичната помощ. Проучване върху координираните от сестри програми по превантивна кардиология с цел първична превенция на CVD в сравнение с рутинната практика проведено като RCT с уеднакви, групирани по двойки (общо шест двойки) общи практики от шест европейски страни е показало, че в координираното от сестрите рамо в сравнение със стандартните грижи повече високорискови пациенти са постигнали поставените цели по отношение на начина на живот и рисковите фактори.⁵⁵⁰

През 2009 г. едно рандомизирано изпитване върху подхода към рисковете от CVD и превантивната помощ проведено в Холандия е установило в 1-годишен срок на проследяване, че практикуващите сестри са постигнали еднакви резултати с GPs.⁵⁵¹ Клинично изпитване в САЩ (n = 525) показва и че квалифицирани в практиката сестри работещи с общински здравни работници са в състояние да постигнат сигнификантно по-благоприятни промени на CV рискови фактори (BP, холестерол, контрол на DM) сред недостатъчно обслужвани градски популации, отколкото се постигат чрез засилване на обичайната помощ и че свършената от тях работа е икономически ефективна.⁵⁵²

Празнини в доказателствата

- Необходими са по-нататъшни изследвания с цел откриване на най-добрата стратегия за подобряване на реализацията на препоръките за превенция на CVD в общата практика при отчитане на хетерогенността сред държавите по отношение на здравни системи и локални ресурси.

4а.1.2. В условията на спешна хоспитализация

Значението на започването на подходяща превенция преди дехоспитализация не трябва да се преувеличава, тъй като превантивното лечение показва по-скоро тенденция към намаляване, отколкото към увеличаване, след болнично лечение, процентът пациенти провеждащи подходяща терапия намалява с времето и те не достигат прицелните нива на рисковите фактори.^{295,554}

Тимът за спешна помощ трябва да подчертае пряко пред пациента значението на превантивните мерки (тъй като неизвършването на това създава у него усещане, че тези мер-

Препоръки относно стратегиите за превенция на CVD в условията на спешна хоспитализация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
Препоръчва се след хоспитализация за остър епизод при пациенти със CVD още преди дехоспитализацията да се започва прилагане на превантивни стратегии, включително промени в начина на живот, овладяване на рисковите фактори и фармакологична оптимизация, с цел намаляване на смъртността и заболяемостта.	I	A	300, 553

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

ки не са нужни); след което се осъществява връзка с други здравни специалисти (напр. лекари, сестри) с цел потвърждаване, че превантивните стратегии стартирани по време на хоспитализацията са продължени и подкрепени в амбулаторни условия.

И така, докато са в спешното звено, пациентите трябва да бъдат подложени на съответни намеси целящи оптимизация на превантивните стратегии. Това включва пълна клинична оценка с цел уточняване на медикаментозната терапия, индивидуализирано поведенческо обучение целящо модификация на рисковите фактори и насочване за физическа CR (сърдечна рехабилитация).

Централна роля в обучението има пациента, необходимо е пълноценно участие на пациентите и придружителите, даване на обяснения за всяко извършено действие, а програмите за ранна мобилизация и физическо кондициониране трябва да варират в зависимост от индивидуалния клиничен статус.

4a.1.3. Специализирани превантивни програми

Специализирани превантивни програми се осигуряват под формата на CR или други превантивни програми за всички пациенти със CVD или с висок риск от CVD. Основните компоненти и цели на CR са стандартизирани,⁵⁶² но структурата, продължителността и вида на предлаганите програми имат широки различия според страната, повлияни са от националните препоръки и стандарти, законодателство и фактори свързани със заплащането.⁵⁶³

CR е комплексна програма включваща физически упражнения, модификация на рисковите фактори, обучение и психологическа подкрепа. Един обзор на шест систематични кохрани обобщения върху CR (148 RCTs с 98 093 участници) прави извод, че при ниско- до умеренорискови пациенти със HF или след MI или реваскуларизация физическата CR намалява хоспитализациите и подобрява свързаното със здравето качество на живота (health-related quality of life, HRQoL) в сравнение с обичайните грижи и може би намалява смъртността в дългосрочен план.⁵⁵⁵ Недостатък на сегашните обзори е включването на изпитвания проведени преди съвременното лечение, разнородни пациентски групи и хетерогенни програми за CR. Затова са необходими още изследвания с цел определяне на оптималните интервенции. Редица нови контролирани кохортни проучвания установяват по-добра преживяемост при пациенти получаващи CR в сравнение с неполучаващи CR. Провеждащ се в момента мета-анализ на CR в съвременната ера може да даде по-категорични резултати относно връзката пациентски програми – клиничен изход. Понастоящем, ползата от CR изглежда свързана с преки физиологични ефекти на физическите упражнения и с ефекти на CR върху рисковите фактори, поведението и настроението.⁵⁵⁵ CR предлага и възможности за социална подкрепа и скрининг на пациентите за психо-социални рискови фактори.

Насочването и участието в CR варира в широки граници между различните страни: много програми за CR не включват нестабилни пациенти или пациенти със HF, устройства или PAD, а насочването и участието на жени и по-възрастни по-високорискови пациенти остава субоптимално.^{563,564} Насочването за CR може да бъде увеличено чрез електронни призови или автоматично насочване, а включването на пациентите може да се подобри чрез структурирано проследяване от сестри или терапевти и ранно започване на програми след изписването.^{557,558,565}

Водените от сестри програми могат да осигурят ефективна превенция при пациенти със CVD. Изпитването

EUROACTION е използвало 16-седмичен ориентиран към семейството подход, който е довел до по-здравословни промени в начина на живот, включително физическа активност и хранене, и по-ефективен контрол на рисковите фактори при пациенти и техните партньори в сравнение с обичайните грижи.⁵⁵⁰ Изпитването RESPONSE (Randomised Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists) е рандомизирало пациенти след ACS да получават обичайни грижи или координирана от сестри превантивна интервенция при амбулаторни посещения в продължение на 6 месеца: след 1 година пациентите в интервентната група са имали по-добър контрол на рисковите фактори, по-редки повторни хоспитализации и посещения в спешно отделение при очаквана RR на смъртността (с използване на SCORE) 17% по ниска от тази в контролната група.⁵⁶¹

4a.1.4. Алтернативни модели на рехабилитация

Основни бележки

- Домашната рехабилитацията с и без телемониторинг поражда надежди за повишаване на участието и подкрепа на поведенческата промяна.

CR се осъществява предимно в болници или в обществени центрове с обучен персонал. Програмите за домашна рехабилитация имат потенциал за повишаване на участието на пациента, тъй като предлагат по-голяма гъвкавост и

Препоръки за специализирани програми за превенция

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Изт ^c
С цел подобряване на клиничния изход при пациенти хоспитализирани за остър коронарен епизод или реваскуларизация и при пациенти със HF се препоръчва участие в програми за CR.	I	A	555, 556
С цел намаляване на честотата на рецидивирание на болестта при пациенти със стабилна CVD се препоръчват превантивни програми за оптимизиране на терапията, придържане и овладяване на рисковите фактори.	I	B	557–560
Трябва да се имат предвид различни методи за по-голямо насочване и включване в CR, напр. кратки електронни съобщения или автоматично насочване, насочващи и свързващи посещения, организирано проследяване от лекари, сестри или терапевти и ранно включване в съответни програми след изписване.	Ila	B	557, 56
В системата на здравеопазване трябва да се имат предвид програми водени от сестри и участие на други здравни специалисти с цел осигуряване на превенция на CVD.	Ila	B	550–552, 561

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Източник(ци), подкрепящ(и) препоръките.

CR = сърдечна рехабилитация; CVD = сърдечно-съдово заболяване; HF = сърдечна недостатъчност.

възможности за дейност. Системен обзор на 12 изпитвания (с 1978 пациенти) върху домашната спрямо централната рехабилитация не установява разлика в клиничния изход, придържането или разходите между двата подхода в краткосрочен план и до 24 месеца.⁵⁶⁶ Мнозинството от проучванията са рекрутирали нискорискови пациенти, предимно от мъжки пол, а дейностите са били саморегулирани с интермитентна помощ, обикновено осъществявана по телефона. Така домашната рехабилитация дава алтернатива при някои пациенти, макар че относително малко европейски програми я предлагат.⁵⁶³

4a.1.4.1. Телерехабилитация

Телерехабилитацията, т.е. употребата на електронни комуникационни и информационни технологии за осигуряване и подпомагане на клиничните грижи от разстояние след остър инцидент, се оказва по-ефективна от обичайните грижи за постигане на поведенческа промяна и еднакво ефективна като програмите за CR.^{557,567} Простият телемониторинг, включващ трансмисия на ECG по телефона при пациенти със CVD се оказва безопасен и приемлив за пациентите и води до подобрене на физическия капацитет.⁵⁶⁸ Скорошни проучвания използват и приложения за смартфон с цел мониториране и предаване на съдържание и помощ и са довели до подобрене в започването, придържането и завършването на рехабилитацията при по-млади пациенти.⁵⁶⁹

И така, телерехабилитацията би могла да разшири още повече участието на пациентите и да осигури мониторинг и по-голяма индивидуализирана поведенческа подкрепа, но е необходимо извършване на широкомащабни рандомизирани изпитвания.

4a.1.5. Поддържане на промените в начина на живот

Поддържането на здравословно поведение след завършване на специализирана превантивна програма е проблематично за много пациенти.

Специализираните програми за превенция и консултирането на пациентите трябва да използват пациент-центриран подход, който се фокусира върху приоритетите и целите при пациента и включва промени в начина на живот в контекста на обичайния начин на живот на пациента. Поведенческа промяна, на която пациентът държи, носи по-голяма вероятност да бъде поддържана (вижте глава 3a.1).

Поведенческата промяна може да се нуждае от дългосрочна подкрепа, а обществените програми за подкрепа могат да се окажат полезни. В изпитването GOSPEL (Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI) 3241 пациенти са били рандомизирани след пост-CR програма към интензивна многофакторна интервенция за 3 години или обичайни грижи. Пациентите в интервентната група са участвали в ежемесечни сесии с физически упражнения и консултации за 6 месеца, след това на всеки 6 месеца в продължение на 3 години. В сравнение с обичайните грижи, интервентната група е била с по-добра РА, хранене и общ холестерол поддържани през цялото изследване. Интервенцията е понижила сигнификантно няколко комбинирани крайни резултати, като CV смъртност плюс нефатален MI и инсулт с 33%, сърдечна смъртност плюс нефатален MI с 36% и нефаталния MI с 48% в сравнение с обичайните грижи.⁵⁷⁰

Празнини в доказателствата

- Оптимални програми за CR в ерата на съвременната кардиология и допълнителна полза от различни компоненти на програмите за CR, особено при недостатъчно обгрижени пациентски групи.
- Алтернативни и икономически ефективни модели на CR са нужни за осигуряване на глобално участие, включително и на страни с ниски и средни доходи.

4a.2. Как да се следят превантивните дейности

Основни бележки

- Стандартите за изпълнение на превенцията на CVD може да служи като двигател за ускоряване на правилното пренасяне на научните данни в клиничната практика.

Препоръки за мониториране на превантивните стратегии

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Може да се има предвид системно мониториране на процеса на предоставяне на дейности за превенция на сърдечно-съдовото заболяване, както и на клиничните резултати.	IIb	C

^aКлас на препоръките.

^bНиво на доказателственост.

Евентуални критерии за изпълнение са някои видове грижи, които се препоръчват от ръководството като клас I, който определя категорично препоръчвани процедури/лечение или клас III, който идентифицира процедури/лечение, които не са препоръчителни.

Разработването на критерии за изпълнение включва идентификация на набор от мерки, които са насочени към специфична популация пациенти и са наблюдавани за определен период от време. По този начин, критериите за изпълнение служат на всеки клиницист или здравен работник, които се занимават с възрастни лица (на възраст ≥ 18 години) с повишен риск от CVD. Таблица 18 дава примери за измерване на критериите за изпълнение на превенция насочена към риска за CVD. На локално ниво трябва да бъдат разработени подробни характеристики на всеки количествен критерий за изпълнение, включително числител, знаменател, период на оценка, метод на регистрацията и източници на данни. За всички стандарти се препоръчва оптимална цел 100%. Ако тя не е постижима, трябва да се определи временна локална цел.

4b. Къде да се осъществяват интервенции на ниво население

Основни бележки

- Правителствените и неправителствените организации (NGOs), като сърдечни фондации и други организации за пропагандиране на здраве, могат да бъдат мощни средства за стимулиране на здравословен начин на живот и по здравословна околна среда с цел превенция на CVD.

4b.1. Правителство и обществено здраве

Препоръките за насърчаващи CV здраве интервенции на ниво население са описани в раздел 3с. Тези превантивни стратегии насочени срещу нездравословното хранене, тютюнопушенето и обездвижването трябва да се осъществяват на различни нива. На всяко ниво различни групи заинтересовани страни са ангажирани и отговорни за интервенциите.⁴⁹⁵

- Международно ниво – WHO (СЗО), World Trade Organization (Световна търговска организация), EU (ЕС).
- Национално ниво – държавни министерства, здравни власти, агенции за популяризиране на здравето, организации на консуматорите, здравни NGOs, индустрии.
- Регионално и локално ниво – местни управляващи подразделения, общини, училища, работни места, здравни професионалисти, сектор за обществено хранене, търговци на дребно, NGOs.

Таблица 18: Примерни показатели за оценка на превенцията на CVD

• Брой лица, при които е направена интервенция за спиране на употребата на тютюн.
• Брой лица с документирано обездвижване, на които са дадени указания за увеличаване на ПА.
• Брой лица с документирано нездравословно хранене/хранителни навици, които са получили съвети за по-добра диета.
• Брой лица с документирано телесно тегло, BMI и/или обиколка на талията над нормални граници, които са получили указания за мерки по отношение на телесното си тегло.
• Лица на възраст >40 години, при които е направено минимум едно изследване на липидите през последните 5 години.
• Лица на възраст <60 години с хипертония (без DM), при последното посещение на които е измерено BP <140/90 mmHg.
• Пациенти с DM, при последното посещение на които е регистриран HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol).
• Пациенти със съответно събитие/диагноза, които преди де-хоспитализацията са били насочени за болнична CR или амбулаторна програма за CR.

BMI = индекс на телесната маса; BP = кръвно налягане; CR = сърдечна рехабилитация; HbA1c = гликиран хемоглобин; ПА = физическа активност.

На ниво EU, както и на нивото на националните правителства, трябва например да се разработи законодателство върху хранителния състав на продуктите; хранително етикетирание; политика за създаване на среда свободна от тютюнев дим; ограничения на продажбите на нездравословни храни, алкохолни и тютюневи продукти и популяризиране на околна среда стимулираща ПА в ежедневието.³¹¹ Трябва да бъдат взети и политически мерки за намаляване на замърсяването на въздуха. И на двете нива трябва да се използват икономически мерки, като налози и субсидии, в подкрепа на стратегиите по отношение на храните и храненето, тютюна и алкохола. Осигуряването на наличност и достъпност до условия за ПА и здравословна храна не е непременно отговорност единствено на правителствата; те трябва да обединяват усилията на правителство, индустрия и бизнес. Здравните власти трябва да проследяват подобренията и ако доброволните усилия на индустрията не се окажат подходящи, държавата трябва да се намеси.

4b.2. Неправителствени организации

NGOs са важна заинтересована страна в защитата на развитието и поддържането на политика на обществено здраве и са важни партньори на работодателите в здравеопазването за популяризация на CV превенция.

Няколко разположени в Брюксел NGOs имат за цел подобряване на CV здраве на населението и пациентите, включително EHN, здравни и медицински специалисти [ESC, European Chronic Disease Alliance (ECDA)] и организации на консуматорите [Bureau Européen des Unions de Consommateurs, (BEUC)].

CV пациентски организации предоставят на своите членове пациенти възможност за получаване на подкрепа от свои партньори. Те осигуряват информация за пациентите под формата на брошури и уеб-материали и популяризират CR.

Заинтересованите страни, като NGOs и здравни специалисти (напр. кардиолози, интернисти и GPs) отговарят за определянето на дневния ред и проследяването на интервенциите, а могат и да инициират медийни кампании за подобряване на здравето.

В създаването на здравословна и активна заобикаляща среда, особено в училищата, работните места и общността, заинтересованите лица, като учители и пациентски организации, обществено хранене, организации на работодателите, синдикати, спортни клубове и фитнес-центрове и организации популяризиращи карането на колело, ходенето, общественият транспорт или участниците в градското планиране и мобилност могат да играят роля. Пример за това е френският проект EPODE целящ намаляване на наднорменото тегло при децата.⁵⁰²

5. Послания „какво да се прави“ и „какво да не се прави“ от Препоръките

Препоръки за оценка на сърдечно-съдовия риск	Клас ^a	Ниво ^b
Системна оценка на CV риск се препоръчва при индивиди с повишен CV риск, т.е. с фамилен анамнез за преждевременна CVD, фамилен хиперлипидемия, големи CV рискови фактори (като тютюнопушене, повишено BP, DM или повишени нива на липидите) или коморбидности увеличаващи CV риск.	I	C
Препоръчва се повторна оценка на CV риск на всеки 5 години, а при лица с рискове близки до прага за задължително лечение – и по-често.	I	C
Не се препоръчва системна оценка на CV риск при мъже на възраст <40 години и жени на възраст <50 години без данни за CV рискови фактори.	III	C

Продължава

Продължение

Препоръки относно методите за количествена оценка на сърдечно-съдовия риск	Клас ^a	Ниво ^b
Количествена оценка на общия CV риск със системи за изчисляване на риска, като SCORE, се препоръчва при възрастни лица >40 години, освен когато те се категоризират автоматично като такива с висок риск или много висок риск въз основа на документирана CVD, DM (>40-годишна възраст), бъбречна болест или силно повишен единичен рисков фактор.	I	C
Рутинна оценка на циркулиращи или уринни биомаркери не се препоръчва с цел прецизиране на риска от CVD.	III	B
Каротиден ултразвуков скрининг на IMT с цел оценка на CV риск не се препоръчва.	III	A
Препоръки за интервениране	Клас^a	Ниво^b
Препоръчва се здрави възрастни от всички възрастови групи да извършват аеробна PA с умерен интензитет минимум 150 минути седмично или с голям интензитет минимум 75 минути, или еквивалентна комбинация от двете.	I	A
PA се препоръчва при нискорискови индивиди без допълнителна оценка.	I	C
Препоръчва се идентификация на пушачите и осигуряване на нееднократни съвети за спиране с предложения за помощ чрез подкрепящо проследяване, никотино-заместваща терапия, варениклин и бупропион, самостоятелно или в комбинация.	I	A
При всички индивиди като основа за превенция на CVD се препоръчва здравословна диета.	I	B
Препоръчва се лица със здравословно телесно тегло да поддържат теглото си. Препоръчва се хора с наднормено тегло и затлъстяване да постигнат здравословно тегло (или да предприемат мерки за редуциране на теглото си).	I	A
При пациенти с МНОГО ВИСОК CV риск се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) или редукция с минимум 50%, ако базалните стойности са между 1.8 и 3.5 mmol/L (70 и 135 mg/dL). При пациенти с ВИСОК CV риск се препоръчва прицелна стойност на LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) или редукция с минимум 50%, ако базалните стойности са между 2.6 и 5.1 mmol/L (100 и 200 mg/dL).	I	B
При лекувани хипертоници на възраст <60 години се препоръчва SBP <140 mmHg и DBP <90 mmHg. При хипертоници на възраст >60 години със SBP ≥160 mmHg се препоръчва редукция на SBP до стойности между 150 и 140 mmHg. При индивиди на възраст >80 години с начално SBP ≥160 mmHg се препоръчва редукция на SBP до стойности между 150 и 140 mmHg, при условия че са в добро физическо и психическо състояние.	I	B
Прицелните стойности на BP при DM тип 2 са <140/85 mmHg, но при избрани пациенти (напр. по-млади пациенти с повишен риск от усложнения) се препоръчва по-ниска прицелна стойност от <130/80 mmHg с цел допълнителни ползи по отношение на инсулт, ретинопатия и риск от албуминурия.	I	B
Прицелните стойности на BP при пациенти с DM тип 1 са <130/80 mmHg.	I	B
Лекарствено лечение се препоръчва при пациенти с хипертония степен 3, независимо от CV риск, както и при пациенти с хипертония степен 1 или 2, които са с много висок CV риск.	I	B
Всички основни понижаващи BP лекарствени класове (т.е. диуретици, ACE-I, калциеви антагонисти, ARBs и β-блокери) не се различават по тяхното BP-понижаващо действие и по тази причина се препоръчват като BP-понижаващо лечение.	I	A
За лечение на хипертония при DM се препоръчва блокер на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, особено при наличие на протеинурия или микроалбуминурия.	I	B
β-блокери и тиазидни диуретици не се препоръчват при хипертоници с повече метаболитни рискови фактори, поради повишен риск от DM.	III	B
При мнозинството небременни възрастни със DM тип 1 или тип 2 се препоръчва прицелна стойност на HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol) с цел редукция на риска от CVD и микроваскуларни усложнения на DM.	I	A
При DM като терапия се препоръчва метформин, при условие че се толерира и не е противопоказан и след оценка на бъбречната функция.	I	B
Липидопонижаващи средства (главно статини) се препоръчват с цел намаляване на CV риск при всички пациенти със DM тип 2 или тип 1 на възраст над 40 години.	I	A
Антитромбоцитна терапия не се препоръчва при индивиди без CVD, поради повишен риск от големи хеморагии.	III	B
Препоръки за постигане на придържане към медикацията и здравословен начин на живот	Клас^a	Ниво^b
Препоръчва се опростяване на лечебния режим в най-ниска приемлива степен, но при повторни изследвания и потвърждения. В случай на персистиращо непридържане се препоръчват мултисесийни или комбинирани поведенчески интервенции.	I	A
Препоръчва се здравният персонал и болногледачите да служат за пример на спазване на здравословен начин на живот, като не пушат или употребяват тютюневи изделия на работното място.	I	A
Препоръки за постигане на придържане към медикацията и здравословен начин на живот	Клас^a	Ниво^b
Препоръчва се GPs, сестри и други здравни специалисти участващи в първичната помощ да предоставят превенция на CVD при високорискови пациенти.	I	C
Препоръчва се след остър епизод в болнични условия при пациенти със CVD преди дехоспитализацията да се прилагат превантивни стратегии, включително промени в начина на живот, овладяване на рисковите фактори и фармакологична оптимизация, с цел намаляване на смъртността и заболяемостта.	I	A
С цел подобряване на клиничния изход при пациенти хоспитализирани за остър коронарен епизод или реваскуларизация и при пациенти със HF се препоръчва участие в програми за сърдечна рехабилитация.	I	A

^aКлас на препоръките.^bНиво на доказателственост.

ACE-I = ангиотензин-конвертиращ ензим инхибитор; ACS = остър коронарен синдром; ARBs = ангиотензин-рецепторни блокери; BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CKD = хронично бъбречно заболяване; CV = сърдечно-съдов/и; CVD = сърдечно-съдово заболяване; DBP = диастолно кръвно налягане; DM = захарен диабет; GPs = общопрактикуващи лекари; HbA1c = гликиран хемоглобин; HDL-C = холестерол в липопротеините с висока плътност; HF = сърдечна недостатъчност; IMT = дебелина интима-медия; LDL-C = холестерол в липопротеините с ниска плътност; PA = физическа активност; SBP = систолно кръвно налягане; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation (Система за количествена оценка на коронарния риск).

6. Приложение

Комитет за практически препоръки (CPG) на ESC: Jose Luis Zamorano (Председател) (Испания), Victor Aboyans (Франция), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Lina Badimon (Испания), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Van (Холандия), Héctor Bueno (Испания), Scipione Carerj (Италия), Veronica Dean (Франция), Çetin Erol (Турция), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Oliver Gaemperli (Швейцария), Paulus Kirchhof (Обединено кралство/Германия), Philippe Kolh (Белгия), Patrizio Lancellotti (Белгия), Gregory Y.H. Lip (Обединено кралство), Petros Nihoyannopoulos (Обединено кралство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Полша), Marco Roffi (Швейцария), Adam Torbicki (Полша), António Vaz Carneiro (Португалия), Stephan Windecker (Швейцария).

Национални кардиологични дружества към ESC участвали активно в процеса на рецензиране на „2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“:

Австрия: Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Беларус:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy Stelmashok; **Белгия:** Belgian Society of Cardiology, Catherine De Maeyer; **Босна и Херцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilić; **България:** Bulgarian Society of Cardiology, Ivan Gruev; **Хърватия:** Croatian Cardiac Society, Davor Miličić; **Чешка република:** Czech Society of Cardiology, Helena Vaverkova; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Ida Gustafsson; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Ihab Attia; **Естония:** Estonian Society of Cardiology, Davit Duishvili; **Бивша югославска република Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Nela Kostova; **Франция:** French Society of Cardiology, Jean Ferrières;

Грузия: Georgian Society of Cardiology, Zurab Klimiashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Rainer Hambrecht; **Гърция:** Hellenic Cardiological Society, Konstantinos Tsioufis; **Унгария:** Hungarian Society of Cardiology, Eszter Szabados; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, Carl Vaughan; **Израел:** Israel Heart Society, Barak Zafrir; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Salvatore Novo; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Kairat Davletov; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Fisnik Jashari; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Iveta Mintale; **Ливан:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saade; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Zaneta Petrulioniene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Charles Delagardelle; **Малта:** Maltese Cardiac Society, Caroline J. Magri; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Victor Rudi; **Мароко:** Moroccan Society of Cardiology, Latifa Oukerraj; **Холандия:** Netherlands Society of Cardiology, B. Ersen Çölkesen; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Henrik Schirmer; **Полша:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Roberto Palma dos Reis; **Румъния:** Romanian Society of Cardiology, Daniel Gherasim; **Руска федерация:** Russian Society of Cardiology, Sergey Nedogoda; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сърбия:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Slavomira Filipova; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Luis Rodríguez Padial; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Anna Kiessling; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, François Mach; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Abdallah Mahdhaoui; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Dilek Ural; **Украйна:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **Обединено кралство:** British Cardiovascular Society, Chris Gale.

7. Източници

1. *A Dictionary of Epidemiology*. 4th ed. New York: Oxford University Press.
2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;**129**:1483–1492.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;**377**:557–567.
4. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;**378**:31–40.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U, EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;**17**:530–540.
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilić M, Dolzhenko M, Erglis A, Frax Z, GaitaD, GotchevaN, GoudevenosJ, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglul, Vulich D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:636–648.
7. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:541–549.
8. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;**125**:996–1004.
9. *NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease*. <http://www.nice.org.uk/guidance/PH25>.
10. World Health Organization. *Global status report on non-communicable diseases 2010*. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf.
11. Perk J, DeBackerG, Gohlke H, GrahamI, ReinerZ, Verschuren M, AlbusC, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth 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 Heart J* 2012;**33**:1635–701.
12. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;**7**:e41842.
13. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;**17**:517–524.
14. Nichols M TN, Scarborough P, Rayner P. *European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition*. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/pressreleases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.

15. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;**35**:290–298.
16. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012;**2**:e001029.
17. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;**10**:369–382.
18. World Health Organization. *Scaling up action against noncommunicable diseases: how much will it cost?* Geneva: World Health Organization, 2011.
19. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jaber S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Hussein A, MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;**9**:e84445.
20. O'Keefe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013;**3**:e002837.
21. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;**372**:1333–1341.
22. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:634–642.
23. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perik J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;**32**:2143–2152.
24. De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, Seppo L, Pajak A, Reiner Z, Vanuzzo D, Georgiev B, Gotcheva N, Annemans L. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J* 2012;**33**:2865–2872.
25. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, Baigent C, Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, Neal B. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;**384**:591–598.
26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;**32**:2305–2314.
27. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;**32**:2296–2304.
28. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;**121**(1 Pt 2):293–298.
29. 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, Knappton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Rulope 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, Hellmans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, 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–S113.
30. 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, Wilhelmssen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J* 2003;**24**:987–1003.
31. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014;**64**:e47–e53.
32. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014;**348**:g3617.
33. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**1**:CD001561.
34. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**10**:CD009009.
35. National Institute for Health and Care Excellence. *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
36. American Heart Association. *Heart-Health Screenings*. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Heart-Health-Screenings_UCM_428687_Article.jsp#.VtxbjseZaPU.
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline*. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.
38. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 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. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;**32**:1769–1818.
39. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010;**340**:c1693.
40. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *J Thorac Imaging* 2012;**27**:202–206.
41. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;**11**:239–243.
42. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scand J Public Health* 2015;**43**:102–110.
43. Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med* 2009;**48**:242–246.
44. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;**117**:743–753.
45. 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.
46. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a novel cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;**335**:136.
47. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;**336**:1475–1482.
48. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;**105**:310–315.
49. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;**14**:161–162.
50. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**(25 Pt B):2935–2959.
51. Krones T, Keller H, Sonnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, Ronchon J, Donner-Banzhoff N. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008;**6**:218–227.
52. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen S, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:339–355.
53. 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.
54. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**:e149–e161.
55. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, Couture P, Dufour R, Fodor G, Francis GA, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter L, Lewis GF, Lonn E, Mancini GB, Ng D, Pearson GJ, Sniderman A, Stone JA, Ur E. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;**25**:567–579.
56. Williams M. Risk assessment and management of cardiovascular disease in New Zealand. *N Z Med J* 2003;**116**:U661.

57. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development G. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;**349**:g4356.
58. Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;**100**(Suppl 2):iii-ii67.
59. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;**122**:300-310.
60. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1209-1227.
61. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, van der Schouw YT, Verschuren WM. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:377-383.
62. 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.
63. 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.
64. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmssen 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.
65. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;**36**:2446-2453.
66. Emerging Risk Factors Collaboration, 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.
67. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;**1**:92-97.
68. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012;**98**:941-946.
69. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010;**31**:2351-2358.
70. World Health Organisation. *WHO Global Health Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000. Data by country.* <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>.
71. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract* 2012;**66**:536-543.
72. Di Angelantonio E, Butterworth AS. Clinical utility of genetic variants for cardiovascular risk prediction: a futile exercise or insufficient data? *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**:387-390.
73. Ioannidis JP. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;**2**:7-15.
74. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012;**125**:3092-3098.
75. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;**33**:2261-2266.
76. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;**376**:1393-1400.
77. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010;**96**:1985-1989.
78. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancina G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med* 2014;**64**:75-80.
79. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;**308**:788-795.
80. Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, Kee F, Silander K, Klopp N, Kontto J, Karvanen J, Willenborg C, Salomaa V, Virtamo J, Amouyel P, Arveiler D, Ferrieres J, Wiklund PG, Baumert J, Thorand B, Diemert P, Tregouet DA, Hengstenberg C, Peters A, Evans A, Koenig W, Erdmann J, Samani NJ, Kuulasmaa K, Schunkert H. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One* 2012;**7**:e40922.
81. Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, de Faire U, Reilly M, Arnlov J, Sundstrom J, Hamsten A, Ingelsson E. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;**33**:2267-2272.
82. Brautbar A, Pompeii LA, Dehghan A, Ngwa JS, Nambi V, Virani SS, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Hofman A, Witteman JC, Pencina MJ, Folsom AR, Cupples LA, Ballantyne CM, Boerwinkle E. A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring, Studies. *Atherosclerosis* 2012;**223**:421-426.
83. Bressler J, Folsom AR, Couper DJ, Volcik KA, Boerwinkle E. Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2010;**171**:14-23.
84. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DJ, Caulfield MJ, Devlin JJ, Nordio F, Hyde CL, Cannon CP, Sacks FM, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;**385**:2264-2271.
85. Floyd CN, Mustafa A, Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;**9**:e101518.
86. Singleton A, Erby LH, Foisie KV, Kaphingst KA. Informed choice in direct-to-consumer genetic testing (DTCGT) websites: a content analysis of benefits, risks, and limitations. *J Genet Couns* 2012;**21**:433-439.
87. Guay SP, Brisson D, Lamarche B, Marceau P, Vohl MC, Gaudet D, Bouchard L. DNA methylation variations at CETP and LDL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability. *Atherosclerosis* 2013;**228**:413-420.
88. Wang X, Falkner B, Zhu H, Shi H, Su S, Xu X, Sharma AK, Dong Y, Treiber F, Gutin B, Harshfield G, Snieder H. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males. *PLoS One* 2013;**8**:e53938.
89. Baccarelli A, Wright R, Bollati V, Litonjua A, Zanobetti A, Tarantini L, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology* 2010;**21**:819-828.
90. 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.
91. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;**129**:1350-1369.
92. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Hofer S, Doyle F, Schmid JP, von Kanel R. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:1290-1306.
93. 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.
94. Alter DA, Franklin B, Ko DT, Austin PC, Lee DS, Oh PI, Stukel TA, Tu JV. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. *PLoS One* 2014;**9**:e65130.
95. Barth J, Schneider S, von Kanel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;**72**:229-238.
96. Nawrot TS, Perez L, Kunzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;**377**:732-740.
97. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;**35**:1404-1410.
98. Kivimaki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkila K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Geuskens GA, Goldberg M, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Kumari M, Madsen IE, Marmot MG, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen SB, Vaananen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Theorell T. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;**380**:1491-1497.
99. 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.
100. Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Erbel R, Geuskens GA, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Jockel KH, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Lunau T, Madsen IE, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pejtersen JB, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Shipley MJ, Siegrist J, Steptoe A, Suominen SB, Theorell T, Vahtera J, Westerholm PJ, Westerlund H, O'Reilly D, Kumari M, Batty GD, Ferrie JE, Virtanen M. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. *Lancet* 2015;**386**:1739-1746.

101. Spindler H, Pedersen SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. *Psychosom Med* 2005;**67**:715–723.
102. 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.
103. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gynzelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2015;**36**:1385–1393.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013;**47**:1549–1556.
108. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, Falzon L, Burg MM. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am Heart J* 2013;**166**:806–814.
109. 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.
110. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 2012;**43**:299–310.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem* 2012;**58**:72–82.
115. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;**110**:658–662.
116. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorklund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kahvanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tostetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, KhawKT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;**367**:1310–1320.
117. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2013;**173**:664–671.
118. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation* 2011;**124**:741–745.
119. Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, Ghorbani A, Artati A, Wang Q, Tiaien M, Kangas AJ, Kettunen J, Kaikkonen J, Mikkila V, Julia A, Kahonen M, Lehtimaki T, Lawlor DA, Gaunt TR, Hughes AD, Sattar N, IlligT, Adamski J, Wang TJ, Perola M, Ripatti S, Vasan RS, Raitakari OT, Gerszten RE, Casas JP, Chaturvedi N, Ala-Korpela M, Salomaa V. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation* 2015;**131**:774–85.
120. 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.
121. 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.
122. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:1506–1511.
123. 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.
124. 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.
125. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;**98**:177–184.
126. 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.
127. 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.
128. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:796–803.
129. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;**344**:1608–21.
130. 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.
131. Fowkes FG, Murray GD, Newman AB, Lee RJ. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:197–208.
132. 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.
133. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;**379**:2053–2062.
134. 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.
135. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;**105**:297–303.
136. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;**155**:499–508.
137. 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.
138. Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK, Sacco RL, Szklo M, Herrington DM, Yeboah J. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort. The MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:1108–1115.
139. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoora A, Mendiguren J, Martinez de Vega V, Garcia L, Molina J, Sanchez-Gonzalez J, Guzman G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovas JM, Sanz G, Jimenez-Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, vascular distribution, and multiteritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;**131**:2104–2113.
140. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston AS, Rivera JJ, Miemiedema MD, Sibley CT, Shaw LJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Krumholz HM. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1657–1668.
141. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:93–111; quiz 189–190.
142. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1318–1327.
143. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;**151**:474–482.

144. 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.
145. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;**43**:731–738.
146. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;**116**:85–97.
147. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate albuminuria with all-cause cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073–2081.
148. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schottker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Arnlov J, Consortium CKDP. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:514–525.
149. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;**369**:932–943.
150. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;**307**:1941–51.
151. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;**351**:2611–2618.
152. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ* 2010;**182**:1617–1623.
153. Gwini SM, Coupland CA, Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. *Vaccine* 2011;**29**:1145–1149.
154. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;**310**:1711–1720.
155. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, Whitaker H, Smeeth L. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012;**206**:1652–1659.
156. Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol* 2009;**66**:505–512.
157. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008;**117**:1668–1674.
158. Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 2005;**183**:342–348.
159. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papananou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e000254.
160. Bosch X, Rovira M, Sites M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2355–2362.
161. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;**49**:2900–2909.
162. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:2504–2512.
163. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbohm 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.
164. 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.
165. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;**1**:108–110.
166. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, Sieswerda E, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Caron HN, Kremer LC. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;**30**:1429–1437.
167. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;**99**:365–375.
168. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Ann Intern Med* 2014;**160**:661–671.
169. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncology* 2002;**13**:699–709.
170. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;**368**:987–998.
171. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**8**:CD008465.
172. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip Gy, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeheer A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;**33**:1787–1847.
173. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:1063–1093.
174. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Cristicciello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncology* 2012;**23**(Suppl 7):vii155–vii166.
175. Cardinale A, Lamantia G, Colombo A, Colombo B, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:213–220.
176. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;**342**:1077–1084.
177. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkman BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:325–331.
178. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;**108**:2957–63.
179. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NA, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:326–332.
180. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa JC, Betteridge J, Pedersen TR, Holme I. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:2836–2846.
181. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2015;**29**:705–712.
182. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;**14**:540–545.
183. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;**118**:1080–1111.
184. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;**34**:2034–2046.
185. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 2006;**50**:721–731.
186. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality

- with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:99–109.
187. World Health Organization. *Familial hypercholesterolemia—report of a second WHO consultation*. Geneva: World Health Organization, 1999.
 188. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;**303**:893–896.
 189. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;**72**:171–176.
 190. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**(25 Pt B):2889–2934.
 191. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension* 2014;**63**:433–441.
 192. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med* 2015;**162**:533–541.
 193. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, Hanson LC, LeBlanc TW, Samsa GP, Wolf S, Aziz NM, Currow DC, Ferrell B, Wagner-Johnston N, Zafar SY, Cleary JF, Dev S, Goode PS, Kamal AH, Kassner C, Kvale EA, McCallum JG, Ogunseitan AB, Pantilat SZ, Portenoy RK, Prince-Paul M, Sloan JA, Swetz KM, Von Gunten CF, Abernethy AP. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:691–700.
 194. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Fumai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;**53**:944–51.
 195. Skjaeravn R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2012;**345**:e7677.
 196. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;**326**:845.
 197. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011;**26**:157–163.
 198. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:3251–3260.
 199. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;**16**:347–363.
 200. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;**373**:1773–1779.
 201. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:754–756.
 202. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG* 2010;**117**:274–281.
 203. Bonamy AK, Parikh NI, Chhattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation* 2011;**124**:2839–2846.
 204. Marin R, Gorostidi M, Portal CG, Sanchez M, Sanchez E, Alvarez J. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000;**19**:199–209.
 205. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:1276–1284.
 206. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas* 2007;**56**:411–419.
 207. Tillin T, Hughes AD, Whincup P, Mayet J, Sattar N, McKeigue PM, Chaturvedi N. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE–Southall And Brent REvisited). *Heart* 2014;**100**:60–67.
 208. Cappuccio FP, Oakeshott P, Strazzullo P, Kerry SM. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. *BMJ* 2002;**325**:1271.
 209. Gadd M, Johansson SE, Sundquist J, Wandell P. Are there differences in all-cause and coronary heart disease mortality between immigrants in Sweden and in their country of birth? A follow-up study of total populations. *BMC Public Health* 2006;**6**:102.
 210. Patel JV, Vyas A, Cruickshank JK, Prabhakaran D, Hughes E, Reddy KS, Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN. Impact of migration on coronary heart disease risk factors: comparison of Gujaratis in Britain and their contemporaries in villages of origin in India. *Atherosclerosis* 2006;**185**:297–306.
 211. Rafnsson SB, Bhopal RS, Agyemang C, Fagot-Campagna A, Harding S, Hammar N, Hedlund E, JuelK, Primates P, Rosato M, Rey G, Wild SH, Mackenbach JP, Stirbu I, Kunst AE. Sizable variations in circulatory disease mortality by region and country of birth in six European countries. *Eur J Public Health* 2013;**23**:594–605.
 212. van Oeffelen AA, Vaartjes I, Stronks K, Bots ML, Agyemang C. Incidence of acute myocardial infarction in first and second generation minority groups: does the second generation converge towards the majority population? *Int J Cardiol* 2013;**168**:5422–5429.
 213. Harding S, Rosato M, Teyhan A. Trends for coronary heart disease and stroke mortality among migrants in England and Wales, 1979–2003: slow declines notable for some groups. *Heart* 2008;**94**:463–470.
 214. Bhopal RS, Bansal N, Fischbacher CM, Brown H, Capewell S, Scottish H. Ethnic variations in the incidence and mortality of stroke in the Scottish Health and Ethnicity Linkage Study of 4.65 million people. *Eur J Prev Cardiol* 2012;**19**:1503–1508.
 215. Tran AT, Straand J, Diep LM, Meyer HE, Birkeland KI, Jenum AK. Cardiovascular disease by diabetes status in five ethnic minority groups compared to ethnic Norwegians. *BMC Public Health* 2011;**11**:554.
 216. Bansal N, Fischbacher CM, Bhopal RS, Brown H, Steiner MF, Capewell S. Myocardial infarction incidence and survival by ethnic group: Scottish Health and Ethnicity Linkage retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013;**3**:e003415.
 217. Bhopal RS, Humphry RW, Fischbacher CM. Changes in cardiovascular risk factors in relation to increasing ethnic inequalities in cardiovascular mortality: comparison of cross-sectional data in the Health Surveys for England 1999 and 2004. *BMJ Open* 2013;**3**:e003485.
 218. Agyemang C, Kunst AE, Bhopal R, Anjuo K, Zaninotto P, Nazroo J, Nicolaou M, Unwin N, van Valkengoed I, Redekop WK, Stronks K. Diabetes prevalence in populations of South Asian Indian and African origins: a comparison of England and the Netherlands. *Epidemiology* 2011;**22**:563–567.
 219. Agyemang C, Stronks K, Tromp N, Bhopal R, Zaninotto P, Unwin N, Nazroo J, Kunst AE. A cross-national comparative study of smoking prevalence and cessation between English and Dutch South Asian and African origin populations: the role of national context. *Nicotine Tob Res* 2010;**12**:557–566.
 220. Mathur R, Hull SA, Badrick E, Robson J. Cardiovascular multimorbidity: the effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. *Br J Gen Pract* 2011;**61**:e262–e270.
 221. Bhopal R, Fischbacher C, Vartiainen E, Unwin N, White M, Alberti G. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. *J Public Health* 2005;**27**:93–100.
 222. Glenday K, Kumar BN, Tverdal A, Meyer HE. Cardiovascular disease risk factors among five major ethnic groups in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;**13**:348–355.
 223. Agyemang C, Ujic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: the Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006;**24**:2169–2176.
 224. El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Foets MM, Hoes AW. Different distribution of cardiovascular risk factors according to ethnicity: a study in a high risk population. *J Immigrant Minority Health* 2008;**10**:559–65.
 225. Hempler NF, Diderichsen F, Larsen FB, Ladelund S, Jorgensen T. Do immigrants from Turkey, Pakistan and Yugoslavia receive adequate medical treatment with beta-blockers and statins after acute myocardial infarction compared with Danish-born residents? A register-based follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;**66**:735–742.
 226. Regidor E, de La Fuente L, Martinez D, Calle ME, Dominguez V. Heterogeneity in cause-specific mortality according to birthplace in immigrant men residing in Madrid, Spain. *Ann Epidemiol* 2008;**18**:605–613.
 227. Schofield P, Saka O, Ashworth M. Ethnic differences in blood pressure monitoring and control in south east London. *Br J Gen Pract* 2011;**61**:190–196.
 228. Regidor E, Ronda E, Pascual C, Martinez D, Elisa Calle M, Dominguez V. [Mortality from cardiovascular diseases in immigrants residing in Madrid]. *Med Clin* 2009;**132**:621–624.
 229. Bo A, Zinckernagel L, Krasnik A, Petersen JH, Norredam M. Coronary heart disease incidence among non-Western immigrants compared to Danish-born people: effect of country of birth, migrant status, and income. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:1281–1289.
 230. Lozano Sanchez ML, Leal Hernandez M, Abellan Huerta J, Gomez Jara P, Ortin Ortin EJ, Abellan Aleman J. [Cardiovascular risk of immigrants living in Spain according to origin years of stay]. *Aten Primaria* 2013;**45**:92–100.
 231. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;**55**:305–312.
 232. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meisinger 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 reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;**122**:406–441.

233. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D, American Heart Association Exercise CR. 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.
234. 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.
235. General Medical Council. Consent: patients and doctors making decisions together. Manchester, UK: General Medical Council, 2008.
236. Martin LR, DiMatteo MR, eds. *The Oxford Handbook of Health Communication, Behaviour Change, and Treatment Adherence*. New York: Oxford University Press, 2014.
237. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
238. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multi-dimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008;**117**:3109–3117.
239. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:620–640.
240. Hazelton G, Williams JW, Wakefield J, Perlman A, Kraus WE, Wolever RQ. Psychosocial benefits of cardiac rehabilitation among women compared with men. *J Cardiopulm Rehab Prev* 2014;**34**:21–28.
241. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med* 2002;**9**:228–242.
242. Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med* 2014;**21**:109–121.
243. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013;**75**:335–349.
244. Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, Celano CM, DuBois CM, Healy BC, Suarez L, Rollman BL, Januzzi JL. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:927–935.
245. Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2014;**76**:29–37.
246. Glozier N, Christensen H, Naismith S, Cockayne N, Donkin L, Neal B, Mackinnon A, Hickie I. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomised attention-controlled trial. *PLoS One* 2013;**8**:e59139.
247. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. [Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;**139**:596–601.
248. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D, Fritzsche K, Haass M, Jordan J, Junger J, Kindermann I, Kollner V, Kuhn B, Scherer M, Seyfarth M, Voller H, Waller C, Herrmann-Lingen C. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: update 2013. *Ger Med Sci* 2014;**12**:Doc09.
249. Huffman JC, Niazi SK, Rundell JR, Sharpe M, Katon WJ. Essential articles on collaborative care models for the treatment of psychiatric disorders in medical settings: a publication by the academy of psychosomatic medicine research and evidence-based practice committee. *Psychosomatics* 2014;**55**:109–122.
250. 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.
251. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Smith PJ, Hoffman BM, O'Hayer CV, Mabe S, Johnson J, Doraiswamy PM, Jiang W, Schocken DD, Hinderliter AL. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**60**:1053–1063.
252. 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.
253. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;**171**:134–140.
254. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Effects of a home-based intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2007;**62**:411–418.
255. Page T, Lockwood C, Conroy-Hiller T. Effectiveness of nurse-led cardiac clinics in adult patients with a diagnosis of coronary heart disease. *Int J Evid Based Healthcare* 2005;**3**:2–26.
256. Bishop GD, Kaur D, Tan VL, Chua YL, Liew SM, Mak KH. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2005;**150**:602–609.
257. Theorell T, Emdad R, Arnetz B, Weingarten AM. Employee effects of an educational program for managers at an insurance company. *Psychosom Med* 2001;**63**:724–733.
258. 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.
259. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;**124**:789–795.
260. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001335.
261. Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2011;**40**:1382–1400.
262. Campbell F BL, Messina J, Day M, Buckley Wood H, Payne N, Goyder E, Armitage C. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) public health intervention guidance physical activity: BA for adults in primary care. Review of effectiveness evidence*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.
263. Elley CR, Kerse N, Arroll B, Robinson E. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003;**326**:793.
264. Garrett S, Elley CR, Rose SB, O'Dea D, Lawton BA, Dowell AC. Are physical activity interventions in primary care and the community cost-effective? A systematic review of the evidence. *Br J Gen Pract* 2011;**61**:e125–e133.
265. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heibuchel 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.
266. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;**128**:873–934.
267. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
268. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:472–481.
269. 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.
270. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTra MC. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;**328**:189.
271. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;**380**:219–229.
272. Department of Health, Physical Activity, Health Improvement and Protection. *Stay Active: A report on physical activity for health from the four home countries' Chief Medical Officers*. https://www.sportengland.org/media/388152/dh_128210.pdf.
273. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heibuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattny N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;**19**:1005–1033.
274. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011;**43**:1575–1581.
275. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001;**33**(6 Suppl):S364–S369; discussion S419–S420.
276. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;**43**:1334–1359.
277. Glazer NL, Lyass A, Eslinger DW, Bleas SJ, Freedson PS, Massaro JM, Murabito JM, Vasari RS. Sustained and shorter bouts of physical activity are related to cardiovascular health. *Med Sci Sports Exerc* 2013;**45**:109–115.

278. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;**41**:459–471.
279. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, Konig J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014;**57**:1789–1797.
280. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.
281. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, Toussaint JF, Desnos M, Rieu M, Benameur N, Le Heuzey JY, Empana JP, Jouven X. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011;**124**:672–681.
282. 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.
283. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**5**:CD009329.
284. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**1**:CD000031.
285. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**4**:CD006103.
286. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**1**:CD000031.
287. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;**328**:1519.
288. Kiiskinen U, Vartiainen E, Puska P, Aromaa A. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension. *J Hypertens* 1998;**16**:1103–1112.
289. 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.
290. Taylor T LD, Bryant A, Keyse L, *Joloza MT Smoking-related behaviour and attitudes, 2005*. London: Office for National Statistics, 2006.
291. West R. *Key performance indicators: findings from the Smoking Toolkit Study*. <http://www.smokinginengland.info>.
292. 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.
293. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;**315**:973–980.
294. 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.
295. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, Group ES. 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.
296. Centers for Disease Control and Prevention. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease 2010. A Report of the Surgeon General*. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
297. 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.
298. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;**1**:CD003041.
299. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;**110**:968–970.
300. 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.
301. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;**2**:CD000165.
302. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;**86**:1119–1127.
303. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**11**:CD000146.
304. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin F, Bata I, Iskander A, Lauzon C, Srivastava N, Clarke A, Cassavar D, Dion D, Haught H, Mehta SR, Baril JF, Lambert CR, Madan M, Abramson B, Dehghani P. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2016;**133**:21–30.
305. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med* 2014;**69**:248–260.
306. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**12**:CD010216.
307. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;**382**:1629–1637.
308. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995;**333**:1196–1203.
309. Etter JF, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav* 2014;**39**:491–494.
310. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:116–128.
311. European Heart Network. *Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe*. Brussels, Belgium: European Heart Network, 2011.
312. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Riserus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011;**93**:684–688.
313. 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.
314. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;**24**:470–475.
315. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:1024–1033.
316. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;**354**:1601–1613.
317. 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.
318. 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 the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;**344**:3–10.
319. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;**346**:f1378.
320. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, Ward H, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;**345**:e6698.
321. Schottker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot L, Streppel M, Gardiner J, Ordonez-Mena JM, Perna L, Wilsaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njolstad I, Mathiesen EB, Kubinova R, Pajak A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulos A, Boffetta P, Brenner H. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014;**348**:g3656.
322. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;**347**:f6879.
323. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2013;**28**:119–130.
324. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2014;**29**:79–88.
325. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;**349**:g4490.
326. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;**367**:320–326.
327. 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.
328. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;**100**:256–269.
329. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;**15**:725–737.
330. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieffe-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franko OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;**348**:g1903.
331. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;**342**:d671.
332. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadin A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesu-priya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DJ, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folk-

- ersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Sacerdote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhirea O, Sluijls, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doevevandans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaidis AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Malyutina S, Voevoda MI, Tamasiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmen J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjonneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgenson E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogeveen RC, Hakonarson H, Rotter JJ, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimaki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whitaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;**349**:g4164.
333. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012;**367**:1397–1406.
334. World Health Organization. *Guideline: Sugars Intake for Adults and Children*. Geneva: World Health Organization, 2015.
335. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014;**112**:214–219.
336. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;**92**:1189–1196.
337. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;**368**:1279–1290.
338. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM,ullen JC, Pretorius K, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity* 2008;**16**:442–450.
339. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Wilcox BJ, Wolka, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;**363**:2211–2219.
340. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;**361**:2252–2260.
341. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;**120**:86–95.
342. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;**377**:1085–1095.
343. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;**159**:758–769.
344. van der AD, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM, Boer JM. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPICMORGEN study. *Obesity* 2014;**22**:557–564.
345. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:101–102.
346. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;**368**:666–678.
347. Barry VV, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;**56**:382–390.
348. Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E, Sharp SJ, Overvad K, Ostergaard JN, Tjonneland A, Johnsen NF, Mesrine S, Fournier A, Fagherazzi G, Trichopoulos A, Lagiou P, Trichopoulos D, Li K, Kaaks R, Ferrari P, Licaj I, Jenab M, Bergmann M, Boeing H, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, Monnikhof E, Bueno-de-Mesquita HB, Quiros JR, Agudo A, Sanchez MJ, Huerta JM, Ardanaz E, Arriola L, Hedblad B, Wirfält E, Sund M, Johansson M, Key TJ, Travis RC, Khaw KT, Brage S, Wareham NJ, Riboli E. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015;**101**:613–621.
349. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;**173**:20–28.
350. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;**380**:581–590.
351. 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.
352. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defeseche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averbach M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;**34**:3478–3490a.
353. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiwiot SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–2397.
354. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and 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.
355. 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.
356. McQueen MJ, Hawkes 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.
357. Emerging Risk Factors Collaboration, 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.
358. 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.
359. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen 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.
360. 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, Wannier 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**(10 Suppl):1K–34K.
361. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stolll, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Moser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinsalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, DeNeer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert J, Lambrechts D, Vande Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardivisano D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;**380**:572–580.
362. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen 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.
363. 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.
364. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KMA, DeMicco DA, Zwiderman

- AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Ridker PM, Kastelein JJP. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA* 2012; **307**:1302–1309.
365. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal 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.
366. 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.
367. 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.
368. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; **160**:p785–794.e10.
369. 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.
370. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **5**:CD007784.
371. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomson MJ, Mackness MJ, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; **364**:685–696.
372. 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.
373. 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.
374. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012; **308**:804–811.
375. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**:1855–1862.
376. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; **36**:1012–1022.
377. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Liječnicki vjesnik* 2005; **127**:65–68.
378. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalal N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012; **7**:e29849.
379. 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.
380. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny 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.
381. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davies BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; **375**:735–742.
382. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmén J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hübacek JA, Kubinova R, Baccivieni M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, DIAGRAM Consortium, MAGIC Consortium, InterAct Consortium, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Avaranco P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasan DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shalom Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovich DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot HG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015; **385**:351–361.
383. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Staevel ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhri U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; **372**:1489–1499.
384. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; **372**:1500–1509.
385. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchak D, Sweeney K, Kaila N, Vincent J, Bays H. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015; **115**:1212–1221.
386. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfeld JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub V. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; **365**:2255–2267.
387. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamoraño JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knutti J, Koh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes J, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knutti J, Koh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; **34**:3035–3087.
388. 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.
389. The ADVANCE Collaborative Group, 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, Bompoint 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.
390. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia* 2012; **55**:1564–1567.
391. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
392. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khora 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.
393. 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, Investigators V. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**:129–139.
394. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**:2117–2128.
395. 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.
396. 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.

397. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;**317**:703–713.
398. De Berardis A, 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.
399. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;**375**:2215–2222.
400. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;**26**:725–731.
401. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;**38**:140–149.
402. Constantino MJ, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, Twigg SM, Yue DK, Wong J. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;**36**:3863–3869.
403. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:958–967.
404. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:474–480.
405. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;**324**:939–942.
406. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;**171**:404–410.
407. Preiss D, Sattar N, McMurray JJ. A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: the importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *Am Heart J* 2011;**161**:p210–219.e1.
408. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;**380**:807–814.
409. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willett P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keefe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiaman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorkelund C, Wilhelmssen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB Sr, Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;**314**:52–60.
410. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 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.
411. 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 randomised controlled trials. *Lancet* 2009;**373**:1765–1772.
412. 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, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golley A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner 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.
413. 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.
414. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencia MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:232–242.
415. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;**373**:2247–2257.
416. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Fredehriks R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;**369**:1317–1326.
417. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:1327–1335.
418. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;**313**:603–615.
419. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267–1278.
420. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias—time for a reassessment. *N Engl J Med* 2011;**365**:481–484.
421. Antiplatelet Trialists' Collaboration. 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. *BMJ* 1994;**308**:81–106.
422. Schernthaner G, Sattar N. Lessons from SAVOR and EXAMINE: some important answers, but many open questions. *J Diabetes Complic* 2014;**28**:430–433.
423. Livingstone SJ, Looker GK, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, Cleland S, Leese GP, McKnight J, Morris AD, Pearson DW, Peden NR, Petrie JR, Philip S, Sattar N, Sullivan F, Colhoun HM. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001321.
424. Livingstone SJ, Levin D, Looker GK, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, Leese G, Leslie P, McCrimmon RJ, Metcalfe W, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Sattar NA, Traynor JP, Colhoun HM. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015;**313**:37–44.
425. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;**371**:1972–1982.
426. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;**313**:45–53.
427. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 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.
428. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;**334**:885–888.
429. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;**53**:404–411.
430. 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.
431. 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**:l665.
432. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management – is nice always good? *J Hypertens* 2012;**30**:660–668.
433. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure* 2014;**23**:3–16.
434. 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.
435. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;**373**:2103–2116.
436. 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.
437. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;**55**:399–407.
438. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;**369**:201–207.

473. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;**8**:21.
474. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, Johnston CI, Krum H, Storey E, Tonkin A, Wolfe R, Woods R, McNeil JJ. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008;**189**:105–109.
475. *Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE) Trial*. <http://www.arrivestudy.com>.
476. 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 and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;**31**:1240–1249.
477. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–1339.
478. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, Aspinen 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.
479. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015;**132**:40–46.
480. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;**366**:1404–1413.
481. 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.
482. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;**34**:2940–2948.
483. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;**119**:3028–3035.
484. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;**353**:487–497.
485. de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**4**:CD009868.
486. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, Guzman L, Linares JC, Garcia F, D'Aniello F, Arnaiz JA, Varea S, Martinez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sanchez-Gomez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2071–2082.
487. 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.
488. 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.
489. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005;**165**:2508–2513.
490. 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.
491. Santschi V, Chiolerio A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2011;**171**:1441–1453.
492. Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: a systematic review. *Atherosclerosis* 2014;**236**:338–350.
493. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;**326**:1419.
494. Lonn E, Bosch J, Teo KK, Pais P, Xavier D, Yusuf S. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation* 2010;**122**:2078–2088.
495. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:409–421.
496. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs DR Jr, Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**126**:1514–1563.
497. National Institute for Health and Care Excellence. *Prevention of cardiovascular disease at the population level*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
498. EU platform on diet, physical activity and health. European Union, 2005. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/platform/docs/platform_charter.pdf
499. Bureau Europe'en des Unions de Consommateurs. The consumer case for EU legal restrictions on the use of artificial trans-fats in food. Position paper. Brussels: European Union, 2014. http://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2014-010_the_consumer_case_for_eu_legal_restrictions_on_the_use_of_artificial_trans.pdf.
500. Webster J, Trieu K, Dunford E, Hawkes C. Target salt 2025: a global overview of national programs to encourage the food industry to reduce salt in foods. *Nutrients* 2014;**6**:3274–87.
501. He FJ, Pombo-Rodriguez S, Macgregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open* 2014;**4**:e004549.
502. Romon M, Lommez A, Tafflet M, Basdevant A, Oppert JM, Bresson JL, Ducimetiere P, Charles MA, Borys JM. Downward trends in the prevalence of childhood overweight in the setting of 12-year school- and community-based programmes. *Public Health Nutr* 2009;**12**:1735–1742.
503. Veerman JL, Van Beeck EF, Barendregt JJ, Mackenbach JP. By how much would limiting TV food advertising reduce childhood obesity? *Eur J Public Health* 2009;**19**:365–39.
504. Hawkes C, Smith TG, Jewell J, Wardle J, Hammond RA, Friel S, Thow AM, Kain J. Smart food policies for obesity prevention. *Lancet* 2015;**385**:2410–2421.
505. Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet* 2010;**376**:1261–1271.
506. Grunert KG, Wills JM. A review of European research on consumer response to nutrition information on food labels. *J Public Health* 2007;**15**:385–399.
507. Eyles H, Ni Mhurchu C, Nghiem N, Blakely T. Food pricing strategies, population diets, and non-communicable disease: a systematic review of simulation studies. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001353.
508. Powell LM, Chiqui JF, Khan T, Wada R, Chaloupka FJ. Assessing the potential effectiveness of food and beverage taxes and subsidies for improving public health: a systematic review of prices, demand and body weight outcomes. *Obesity Rev* 2013;**14**:110–128.
509. Geaney F, Kelly C, Greiner BA, Harrington JM, Perry IJ, Beirne P. The effectiveness of workplace dietary modification interventions: a systematic review. *Prev Med* 2013;**57**:438–447.
510. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;**378**:752–753.
511. Kriemler S, Zahner L, Schindler C, Meyer U, Hartmann T, Hebestreit H, Brunner-La Rocca HP, van Mechelen W, Puder JJ. Effect of school based physical activity programme (KISS) on fitness and adiposity in primary schoolchildren: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2010;**340**:c785.
512. Global Advocacy Council for Physical Activity, International Society for Physical Activity and Health. The Toronto Charter for Physical Activity: a global call for action. *J Physical Activity Health* 2010;**7**(Suppl 3):S370–S385.
513. Hillman CH, Pontifex MB, Castelli DM, Khan NA, Raine LB, Scudder MR, Drollette ES, Moore RD, Wu CT, Kamijo K. Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. *Pediatrics* 2014;**134**:e1063–e1071.
514. Mendoza JA, Levinger DD, Johnston BD. Pilot evaluation of a walking school bus program in a low-income, urban community. *BMC Public Health* 2009;**9**:122.
515. Patel MS, Asch DA, Volpp KG. Wearable devices as facilitators, not drivers, of health behavior change. *JAMA* 2015;**313**:459–460.
516. Kerr J, Eves F, Carroll D. Six-month observational study of prompted stair climbing. *Prev Med* 2001;**33**:422–427.
517. *Exercise prescription for health – the green prescription*. Dublin: RCSI House, 2013.
518. Mitchell MS, Goodman JM, Alter DA, John LK, Oh PI, Pakosh MT, Faulkner GE. Financial incentives for exercise adherence in adults: systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2013;**45**:658–667.
519. Huhman ME, Potter LD, Duke JC, Judkins DR, Heitzler CD, Wong FL. Evaluation of a national physical activity intervention for children: VERB campaign, 2002–2004. *Am J Prev Med* 2007;**32**:38–43.
520. American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott, 2014.
521. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalp P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:3316–3321.
522. Leyk D, Rohde U, Hartmann ND, Preuss PA, Sievert A, Witzki A. Results of a workplace health campaign: what can be achieved? *Dtsch Arztebl Int* 2014;**111**:320–327.
523. World Health Organization. Guidelines for implementation. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Articles 5.3, 8–14. Geneva: World Health Organization, 2011.
524. Lochan ML, Henriksen SH, Grimsrud TK, Holmen TL, Gallefoss F. Use of snus during pregnancy is not without risk. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 2012;**132**:932–933.
525. Arefalk G, Hambraeus K, Lind L, Michaelsson K, Lindahl B, Sundstrom J. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. *Circulation* 2014;**130**:325–332.

526. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Belloc R, Eriksson M, Hallqvist J, Hedblad B, Jansson JH, Nilsson P, Pedersen N, Trolle Lagerros Y, Ostergren PO, Magnusson C. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012;**27**:771–779.
527. International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. Personal Habits and Indoor Combustions. Smokeless Tobacco*. 2012 [http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-8.pdf].
528. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;**129**:1972–1986.
529. Iversen B, Jacobsen BK, Lochen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol* 2013;**28**:659–667.
530. Galleff F, Holmen T, Grimsrud T, Henrichsen S, Lochen M-L. Snus under svangerskap er ikke ufarlig. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2012;**132**:932–933.
531. Lochen ML, Gram IT, Skattebo S, Kolstrup N. Tobacco images and texts in Norwegian magazines and newspapers. *Scand J Public Health* 2007;**35**:31–38.
532. Anderson P. Global alcohol policy and the alcohol industry. *Curr Opin Psychiatry* 2009;**22**:253–257.
533. Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. *Addiction* 2009;**104**:179–190.
534. World Health Organization. *Global status report on alcohol and health*. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf.
535. National Institute for Health and Care Excellence. *Alcohol-use disorders: preventing the development of hazardous and harmful drinking*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph24>.
536. Her M, Giesbrecht N, Room R, Rehm J. Privatizing alcohol sales and alcohol consumption: evidence and implications. *Addiction* 1999;**94**:1125–1139.
537. Mann RE, Macdonald S, Stoduto LG, Bondy S, Jonah B, Shaikh A. The effects of introducing or lowering legal per se blood alcohol limits for driving: an international review. *Accid Anal Prev* 2001;**33**:569–583.
538. Stockwell T. *A review of research into the impacts of alcohol warning labels on attitudes and behaviour*. British Columbia, Canada: Center for Addiction Research of BC, University of Victoria, 2006.
539. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J, Burnard B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;**2**:CD004148.
540. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;**342**:d636.
541. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1328–1335.
542. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular mortality: common sense and scientific truth. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1336–1338.
543. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health* 2000;**54**:328–332.
544. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoylaerts MF, Kunzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;**36**:83–93b.
545. Murphy AW, Cupples ME, Smith SM, Byrne M, Byrne MC, Newell J. Effect of tailored practice and patient care plans on secondary prevention of heart disease in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009;**339**:b4220.
546. Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Maiques A, de Santiago A, Castellanos A, Diaz S, Obaya JC, Pedro-Botet J, Moral I, Lizarbe V, Moreno R, Perez A, Cordero A, Fornes-Ubeda F, Serrano-Saiz B, Camafort-Babkowski M, Elosua R, Sans S, de Pablo C, Gil-Nunez A, de Alvaro-Moreno F, Armario P, Rico OC, Villar F, Lizarbe A. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Fam Pract* 2013;**14**:36.
547. Reiner Z, Sonnick Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010;**213**:598–603.
548. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, De Backer G, Halcox JP, Mazzo-Gonzalez EL, Perk J, Szazova O, Steg PG, Artalejo FR. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;**19**:541–550.
549. Byrne D, O'Connor L, Jennings S, Bennett K, Murphy AW. A survey of GPs awareness and use of risk assessment tools and cardiovascular disease prevention guidelines. *Irish Med J* 2015;**108**:204–207.
550. 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.
551. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;**60**:40–46.
552. Allen JK, Dennison-Himmelfarb CR, Szanton SL, Bone L, Hill MN, Levine DM, West M, Barlow A, Lewis-Boyer L, Donnelly-Strozzo M, Curtis C, Anderson K. Community Outreach and Cardiovascular Health (COACH) Trial: a randomized, controlled trial of nurse practitioner/community health worker cardiovascular disease risk reduction in urban community health centers. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;**4**:595–602.
553. 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.
554. Andrikopoulos G, Tzeis S, Nikas N, Richter D, Pipilis A, Gotsis A, Tsaknakis T, Kartalis A, Kitsiou A, Toli K, Mantas I, Olympios C, Pras A, Lampropoulos S, Oikonomou K, Pappas C, Kranidis A, Anastasiou-Nana M, Triposkiadis F, Goudevenou I, Theodorakis G, Vardas P. Short-term outcome and attainment of secondary prevention goals in patients with acute coronary syndrome – results from the countrywide TARGET study. *Int J Cardiol* 2013;**168**:922–927.
555. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**12**:CD011273.
556. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1–12.
557. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:35–74.
558. Karmali KN, Davies P, Taylor F, Beswick A, Martin N, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**6**:CD007131.
559. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;**323**:957–962.
560. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2003;**326**:84.
561. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart* 2013;**99**:1421–1430.
562. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Hofer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, Garcia-Porrero E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:664–681.
563. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogosova NG, Zdrengeha D, Niebauer J, Mendes M. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;**17**:410–418.
564. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:817–826.
565. Gravely-Witte S, Leung YW, Nariani R, Tamim H, Oh P, Chan VM, Grace SL. Effects of cardiac rehabilitation referral strategies on referral and enrollment rates. *Nat Rev Cardiol* 2010;**7**:87–96.
566. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;**1**:CD007130.
567. Neubeck L, Redfern J, Fernandez R, Briffa T, Bauman A, Freedman SB. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:281–289.
568. Piotrowicz E, Korzeniowska-Kubacka I, Chrapowicka A, Wolszakiewicz J, Dobraszkiewicz-Wasilewska B, Batogowski M, Piotrowski W, Piotrowicz R. Feasibility of home-based cardiac telerehabilitation: results of TeleInterMed study. *Car-diol J* 2014;**21**:539–546.
569. Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, Honeyman E, Arnold D, Ding H, Smith C, Walters DL. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart* 2014;**100**:1770–1779.
570. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schwoiger 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.

Превод: д-р Максим Хазан

Предпечат:  ДМТ – Продукт ЕООД