

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

ПРОФІЛАКТИКА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

2016

Склад
мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини з профілактики серцево-судинних захворювань

Соколов Максим Юрійович	провідний науковий співробітник відділу інтервенційної кардіології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Кардіологія»;
Таласва Тетяна Володимирівна	Генеральний директор Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», д.мед.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», ст.н.с., к.мед.н.;
Багрій Андрій Едуардович	професор кафедри внутрішніх хвороб і загальної практики – сімейної медицини факультету інтернатури та післядипломної освіти Донецького національного медичного університету імені М. Горького, д.мед.н., професор;
Волков Володимир Іванович	старший науковий співробітник відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д.мед.н., професор;
Гідзинська Ірина Миколаївна	завідувач консультативно-діагностичного центру (КДЦ) терапевтичного відділення КДЦ Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.;
Долженко Марина Миколаївна	завідувач кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;
Кіржнер Геннадій Давидович	доцент кафедри сімейної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Клименко Ліліана Вікторівна	асистент кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.;
Корж Олексій Миколайович	завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти;
Кочуєв Геннадій Іванович	доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти;
Краснокутський Сергій Володимирович	доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти;
Лайков Віктор Архипович	представник пацієнтів;
Лобортас Оксана Михайлівна	сімейний лікар Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська поліклініка № 21»;

Лутай Михайло Іларіонович	заступник директора з наукової роботи Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.мед.н., професор;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Мітченко Олена Іванівна	завідувач відділу дисліпідемій Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.мед.н., професор;
Мороз Галина Зотівна	професор кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії, д.мед.н., професор;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Несукай Олена Геннадіївна	старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор;
Романов Вадим Юрійович	старший науковий співробітник відділу дисліпідемій Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»;
Титова Тетяна Анатоліївна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.;
Тихонова Сусанна Адольфівна	професор кафедри внутрішньої медицини №2 Одеського національного медичного університету, д.мед.н., кардіолог вищої категорії;
Хіміон Людмила Вікторівна	виконувач обов'язки завідувача кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н.;
Целуйко Віра Йосипівна	завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.мед.н., професор;
Швець Олег Віталійович	директор Державного підприємства «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування» МОЗ України, доцент кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.мед.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дієтологія»;
Ягенський Андрій Володимирович	керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології, д.мед.н., професор;

Ященко Оксана
Борисівна доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н., доцент.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній
Леонідович начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних
технологій Державного підприємства «Державний експертний
центр МОЗ України», к.техн.н.;

Мельник Євгенія
Олександрівна начальник відділу доказової медицини Державного підприємства
«Державний експертний центр МОЗ України»;

Мігель Олександр
Володимирович завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій
Державного підприємства «Державний експертний центр
МОЗ України»;

Нетяженко Нонна
Василівна експерт Відділу доказової медицини Державного підприємства
«Державний експертний центр МОЗ України»;

Шилкіна Олена
Олександрівна начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у
сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний
експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних
настанов)



Рецензенти:

- Бабінець Лілія Степанівна завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор;
- Вакалюк Ігор Петрович проректор з наукової роботи Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет», завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4 та медсестринства, д.мед.н., професор;
- Ісаєва Ганна Сергіївна завідувач відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д.мед.н.;
- Рішко Микола Васильович завідувач кафедри госпітальної терапії Ужгородського національного університету, д.мед.н., професор, Заслужений лікар України, голова Закарпатського обласного товариства терапевтів та кардіологів, член президії асоціації терапевтів України, член президії асоціації кардіологів України, член Європейського товариства кардіологів.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік

Список скорочень

АГ	Артеріальна гіпертензія
АКШ	Аорто-коронарне шунтування
АПФ	Ангіотензин-перетворюючий фермент
АСК	Ацетилсаліцилова кислота
АТ	Артеріальний тиск
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	Відносний ризик
ГІМ	Гострий інфаркт міокарда
ГКС	Гострий коронарний синдром
ЗХС	Загальний холестерин
ЕКГ	Електрокардіографія
ІМТ	Індекс маси тіла
ІХС	Ішемічна хвороба серця
КІМ	Комплекс інтима-медія
КН	Клінічні настанови
КТ	Комп'ютерна томографія
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
НЗТ	Нікотин-замісна терапія
ПКВ	Перкутанне коронарне втручання
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
СР	Співвідношення ризиків
СРБ	С-реактивний білок
СШ	Співвідношення шансів
УЗД	Ультразвукове дослідження
ФР	Фактори ризику
ХЗН	Хронічне захворювання нирок
ХС ЛПВЩ	Холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	Холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД	Цукровий діабет
ЧСС	Частота серцевих скорочень
ШКФ	Швидкість клубочкової фільтрації
DALY	Показник скоригованих на інвалідність років життя
ESC	Європейське товариство кардіологів
EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events
NYHA	New York Heart Association
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation Project

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Профілактика серцево-судинних захворювань» взято клінічну настанову «**European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)**»

Додаткові докази включені з інших джерел:

- 2013 АНА/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk
- 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults
- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD
- Профілактика и борьба с неинфекционными заболеваниями: рекомендации для служб первичной медико- санитарной помощи в странах с низким уровнем материальных ресурсов. Всемирная организация здравоохранения, 2013 г.

Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Профілактика серцево-судинних захворювань»

Впродовж останніх десятиріч в усьому світі для забезпечення якості і ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) та/або медичних стандартів як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови (КН).

Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеності, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.

Відповідно до положень наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313, створення КН в Україні здійснюється шляхом адаптації вже існуючих КН, що розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах. КН, що розроблені на науковій основі, мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту КН, а саме:

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду КН;
- наявність шкали рівнів доказів у КН;
- список першоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, метааналізи, огляди літератури) тощо.

Адаптована КН за темою «Профілактика серцево-судинних захворювань» створена мультидисциплінарною робочою групою МОЗ України на основі оригінальної Клінічної настанови ESC «European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice», 2012 року, яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою Опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані і зберігаються у робочих матеріалах групи. Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, що залишається незмінним, Коментарів робочої групи, в яких відбивається можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків, що зазначені у КН, відповідність нормативної бази щодо організаційних засад надання медичної допомоги тощо.

Запропонована адаптована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або,

навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адаптована КН «Профілактика серцево-судинних захворювань», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

На основі Адаптованої КН «Профілактика серцево-судинних захворювань» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Профілактика серцево-судинних захворювань», у якому використані доказові положення адаптованої КН визначення індикаторів якості надання медичної допомоги пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями.

Представлена адаптована КН має бути переглянута не пізніше 2019 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну, вторинну та третинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників громадських організацій, які зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги, та ін.

1. Що таке профілактика серцево-судинних захворювань?

1.1 Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), етіологічним фактором яких є атеросклероз, є хронічними захворюваннями, які розвиваються непомітно впродовж усього життя, як правило, з прогресуванням симптомів. Хоча смертність від ССЗ значно знизилася за останні десятиліття у багатьох європейських країнах, вони залишаються основною причиною раптової смерті в Європі. Вважається, що на сьогоднішній день понад 80% від загального числа смертей від ССЗ припадає на країни, що розвиваються.

ССЗ призводять до інвалідності: у найближчі десятиліття показник скоригованих на інвалідність років життя (DALY) буде зростати від 85 мільйонів DALY в 1990 році до 150 мільйонів DALY у всьому світі в 2020 році, тим самим залишаючись провідною соматичною причиною втрати працездатності [1].

Розвиток ССЗ тісно пов'язаний зі способом життя, зокрема, з курінням, нездоровим харчуванням, недостатньою фізичною активністю, а також психосоціальними факторами [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) більш ніж три чверті всіх випадків смерті від ССЗ можна уникнути за допомогою модифікації способу життя. Профілактика ССЗ – яка залишається важливим завданням для популяції в цілому, політичних структур та системи охорони здоров'я – це скоординовані на суспільному та індивідуальному рівні дії, що спрямовані на усунення або зменшення впливу ССЗ і пов'язаної з ними інвалідності. Основні засади профілактики ґрунтуються на результатах клініко-епідеміологічних досліджень щодо ССЗ та доказовій медицині [3].

Мета рекомендацій Європейського товариства з профілактики ССЗ в клінічній практиці 2012 року – це надання оновленої інформації щодо профілактичної кардіології для лікарів та інших медичних працівників. Цей документ відрізняється від рекомендацій 2007 року кількома моментами: основний акцент робиться на наданні оновленої інформації. Використання оціночних систем [Європейського товариства кардіологів (ESC), градація рекомендацій за оцінкою, розвитком, Evaluation (GRADE)] дозволяє адаптувати рекомендації, які відповідають вимогам доказової медицини, до потреб клінічної практики.

Читач знайде відповіді на ключові питання з профілактики ССЗ у п'яти розділах: що таке профілактика ССЗ, чому це необхідно, кому вона потрібна, як і коли проводити профілактику ССЗ і, нарешті, де повинні бути реалізовані програми профілактики.

Пошук літератури для клінічних рекомендацій з проблеми оцінки серцево-судинного ризику в клінічній практиці виявив понад 1900 публікацій [4]. Проте, при оцінці по AGREE тільки сім відповідали критерію «considerable rigour». Занадто багато рекомендацій, які ні на що не впливають. Розрив між сучасним рівнем знань та їх застосуванням у клінічній практиці залишається великим, про що свідчать результати досліджень EUROASPIRE III та EUROASPIRE IV [5]. Для сімейних лікарів опубліковано безліч рекомендацій по сімейній медицині, тому знайти час для ознайомлення з ними та їх виконання може стати непосильним завданням на етапі первинної допомоги або у регіональній клінічній лікарні.

В рекомендаціях 2012 р. Робочою Групою вибрано обмеження розміру до рівня резюме попередніх публікацій. Всі відповідні довідкові матеріали можна знайти на сторінці веб-сайту ESC для рекомендацій з профілактики ССЗ (www.escardio.org/guidelines). На одній сторінці буде надано резюме всіх рекомендацій з оцінкою рівня їх доказовості у балах, також планується надавати кишенькову версію для щоденного використання у клінічній практиці.

1.2 Розробка рекомендацій

Перші спільні рекомендації ESC, Європейського товариства атеросклерозу та Європейського товариства артеріальної гіпертензії (1994 р.) відображали необхідність консенсусу і використання принципу загальної оцінки ризику для первинної профілактики. В 1998 р. було опубліковано наступну версію рекомендацій, в робочу групу яких долучились додатково ще Європейське товариство загальної практики/сімейної медицини, Європейська мережа серця (EHN) і Міжнародне товариство поведінкової медицини.

Враховуючи необхідність у збільшенні інформаційної складової, до робочої групи з третього перегляду рекомендацій (2003) з профілактики увійшло вісім товариств, включно з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (ЦД) та Міжнародною європейською федерацією ЦД. Третя робоча група розширила рекомендації – від профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС) до профілактики ССЗ – і в цій редакції вперше було запропоновано новий спосіб оцінки загального ризику розвитку ССЗ – систему SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation Project).

Спеціальні таблиці для оцінки ризику на основі SCORE були розроблені для країн як з низьким, так і високим ризиком розвитку ССЗ, і набули широкого поширення в Європі. Концепцію первинної та вторинної профілактики замінила концепція визнання безперервного розвитку атеросклеротичного процесу. Було запропоновано 4 рівні заходів профілактики: для пацієнтів зі встановленим діагнозом ССЗ; для пацієнтів без клінічних ознак ССЗ, але з високим ризиком смерті від ССЗ; для пацієнтів – родичів I ступеня спорідненості осіб з передчасним розвитком ССЗ; для всіх інших категорій пацієнтів, які зустрічаються в повсякденній клінічній практиці.

У 2007 р. рекомендації було оновлено четвертою робочою групою. Рекомендації відображають консенсус дев'яти наукових товариств – до групи розробників приєдналося Європейське товариство інсульту. ESC та Європейська асоціація з профілактики ССЗ та реабілітації зробили свій внесок разом з фахівцями в галузі епідеміології, профілактики та реабілітації. Новим стало визнання провідної ролі лікарів загальної практики та медичних сестер у впровадженні заходів профілактики. Велику увагу приділили модифікації способу життя, було переглянuto підхід до оцінки ризику ССЗ в осіб молодого віку з використанням шкали SCORE на основі діаграми відносного ризику.

Подальше оновлення рекомендацій п'ятою робочою групою відображає консенсус дев'яти професійних товариств по більш широким аспектам профілактики ССЗ. Для отримання більш детальних рекомендацій наведені посилання на конкретні рекомендації відповідних товариств, які повністю відповідають даній публікації.

Товариства-партнери об'єдналися в Комітет для спільної імплементації рекомендацій на національному рівні, а також – формування національних спілок для впровадження клінічних рекомендацій у практику. Одним із проектів даного комітету була програма «Заклик до Дій» [6].

Реалізацію проекту було добре сприйнято в Європейському Союзі (ЄС) на політичному рівні після прийняття на засіданні Європейського парламенту в червні 2007 р. Європейської хартії здорового серця [6]. Ця заява щодо громадської охорони здоров'я була схвалена більшістю країн-членів ЄС. В ній зазначено показники, яких необхідно досягти, аби зберегти здоров'я:

1. Не курити.
2. Вести адекватну фізичну активність: принаймні 30 хвилин п'ять разів на тиждень.
3. Дотримуватись принципів здорового харчування.
4. Не мати зайвої ваги.
5. Підтримувати рівень артеріального тиску (АТ) нижче ніж за 140/90 мм рт.ст.
6. Підтримувати рівень загального холестерину (ЗХС) у крові нижче ніж 5 ммоль/л (190 мг/дл).
7. Підтримувати нормальний метаболізм глюкози.
8. Уникати значних стресів.

1.3 Методи оцінки

Якісні КН є основним механізмом покращення надання медичної допомоги і поліпшення результатів лікування [7]. Для свого впровадження в клінічну практику рекомендації мають бути засновані на переконливих доказах [8]. Представлені рекомендації відповідають критеріям якості для розробки рекомендацій, які можна знайти на www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules.

Експерти дев'яти організацій здійснили комплексний огляд і критичну оцінку діагностичних і терапевтичних процедур, включаючи оцінку співвідношення ризик-користь. Клас рекомендацій та рівень доказовості методів лікування було оцінено відповідно до рекомендацій ESC (табл. 1 і 2).

Підготовка та видання рекомендацій фінансувалися за підтримки ESC без участі фармацевтичних компаній.

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас рекомендацій	Визначення	Рекомендовані вираження
Клас I	Є дані та/або загальна думка, що даний метод лікування або процедура корисна, ефективна, позитивно позначиться на здоров'ї пацієнта	Рекомендовано/показано
Клас II	Наявні докази суперечливі, є розбіжності в експертних думках щодо користі/ефективності даного методу лікування або процедури	
Клас IIa	Більшість доказів/експертних думок свідчать про користь/ефективність	Варто застосовувати
Клас IIb	Користь/ефективність менш підкріплена доказами/експертними думками	Можна застосовувати
Клас III	Є докази або загальна думка, що даний метод лікування або процедура не є корисною/ефективною і навіть, в деяких випадках, може бути шкідливою	Не рекомендовано

Таблиця 2. Рівні доказовості

Рівень доказовості А	Дані ґрунтуються на результатах чисельних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізі
Рівень доказовості В	Дані ґрунтуються на результатах одного рандомізованого клінічного дослідження або широкомасштабних нерандомізованих дослідженнях
Рівень доказовості С	Наявна спільна думка експертів та/або результати невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів

1.4 Поєднання методів оцінки

Важливим нововведенням у проведенні оцінки є комбінація використання методу, рекомендованого ESC, та системи рейтингу GRADE [9]. На відміну від рекомендацій 2007 р., робоча група вирішила використовувати обидві системи, щоб читачі, які познайомилися з першим методом, і ті, хто віддають перевагу GRADE, могли знайти інформацію в об'єднаних таблицях.

Робоча група представила систему GRADE як таку, що використовує відкритий та чіткий процес оцінки якості доказів щодо того, буде чи не буде надалі змінюватись у дослідженні оцінка ефективності втручання або діагностичні критерії [10]. Конкретними показниками якості є: обмеження досліджень; невідповідність висновків; опосередкованість доказів; неточність і упередженість (табл. 3). Це застосовувалось для аналізу кожного результату, який був вирішальним у прийнятті рішень робочої групи (наприклад, зменшення клінічних подій, як правило, мало вирішальне значення, зміна біохімічних показників, як правило, не мала вирішального значення). Висновки базуються згідно з цими показниками для оцінки якості доказів від високої (при цьому подальші дослідження навряд чи призведуть до зміни висновку) до середньої, низької і дуже низької (коли важко оцінити вплив певного фактору). Рішення приймалось з урахуванням якості доказів для значимих результатів, при цьому не використовували результати, які не мали вирішального значення у прийнятті рішення.

Таблиця 3. Якість доказів, що використовуються в системі GRADE

Обмеження досліджень	Відсутність застосування принципу випадковості при розподілі на групи, відсутність застосування принципу «засліплення» у процесі оцінки результатів, високий відсоток пацієнтів, щодо яких відсутня інформація на момент закінчення дослідження, відсутність аналізу “intention-to-treat”.
Суперечливі результати	Варіабельність внаслідок неоднорідних груп пацієнтів, характеру втручань, методики оцінки результатів.
Невідповідність висновків	Порівняння «Head-to-head» є прямим; порівняння «А-контроль» та «В-контроль» є непрямим порівнянням А з В.
Неточність	Невелика кількість пацієнтів призводить до виникнення широкого довірчого інтервалу.
Упередженість публікацій	Зазвичай результати досліджень, що свідчать про відсутність ефекту від втручання, не публікуються взагалі або публікуються в локальних журналах з низьким імпаکت-індексом.

Результатом такого підходу стало те, що рівень доказів систематичного огляду або рандомізованого дослідження, які були упередженими, суперечливими або неточними, міг бути понижений з високого до помірного та низького. Крім того, результати когортного дослідження або дослідження «випадок-контроль» могли бути підвищені з помірного або низького до високого, у випадку малої вірогідності отримання змін при проведенні подальших досліджень і узгодження результатів всіх досліджень. Такий підхід дуже корисний для оцінки доказової бази досліджень з профілактики ССЗ, де важко провести рандомізовані дослідження щодо здорового способу життя.

Система оцінки GRADE також дозволяє відрізнити якість доказів і силу рекомендацій [9]. Переконливі докази не є аналогом високого рівня рекомендацій. Рекомендації ґрунтуються на оцінці якості доказів, оцінці ступеня невизначеності щодо балансу користі та шкоди від втручання, щодо цінності і переваг для пацієнтів, щодо невизначеності раціонального використання ресурсів. Незважаючи на те, що існує цілий ряд класів рекомендацій (наприклад, клас I-III), GRADE використовує тільки дві категорії: сильний зв'язок або слабкий зв'язок (тобто такий, який залежить від ряду умов). Особливостями використання «сильних» рекомендацій є те, що: більш поінформовані пацієнти обиратимуть рекомендовані втручання (і вимагатимуть обговорення у випадку, якщо воно недоступне); клініцисти забезпечать можливість отримання цього втручання більшістю пацієнтів; і ця рекомендація буде прийнята в якості обов'язкової в закладах системи охорони здоров'я. На відміну від цього, для «слабких» рекомендацій – лише частина пацієнтів обиратимуть його, лікарі будуть допомагати пацієнтам зробити вибір на користь цього втручання, залежно від своїх особистих уподобань; визначення ролі втручання у системі надання медичної допомоги потребуватиме дискусії між різними зацікавленими сторонами.

Підхід GRADE також може бути застосований при визначенні заходів діагностики з незначними змінами критеріїв якості [9], а також – в комбінації з оцінками використання ресурсів і витрат [10]. Враховуючи те, що в різних країнах Європи ресурси оцінюються по-різному, зробити висновки про доцільність використання ресурсів при проведенні лікувальних заходів та діагностичних стратегій в цих рекомендаціях не представляється можливим.

2. Для чого потрібно проводити заходи профілактики серцево-судинних захворювань?

Основні тези

- ССЗ, пов'язані з атеросклерозом, особливо ІХС, залишаються провідною причиною передчасної смерті в усьому світі.
- ССЗ виникають як у чоловіків, так і у жінок, і з усіх випадків смерті у віковій групі до 75 років в Європі 42% пов'язані з ССЗ у жінок і 38% – у чоловіків.
- Стандартизований за віком показник смертності від ССЗ знижується у більшості європейських країн і залишається високим у країнах Східної Європи.
- Профілактичні заходи ефективні: понад 50% зниження смертності від ІХС пов'язано зі змінами факторів ризику (ФР) і 40% – з поліпшенням лікування.
- Профілактичні заходи повинні проводитись упродовж всього життя, від народження (якщо не раніше) і до глибокої старості.
- Стратегії популяційної профілактики і високого ризику повинні доповнювати одна одну; підхід, який обмежується пацієнтами високого ризику, буде менш ефективним; як і раніше, існує потреба у впровадженні навчальних програм для населення.
- Незважаючи на наявність пробілів у системі наших знань, існує доказова база щодо доцільності проведення інтенсивної роботи органів охорони здоров'я та індивідуальних профілактичних заходів.
- Існують значні можливості для поліпшення контролю за ФР, навіть в осіб з дуже високим ризиком.

2.1 Актуальність проблеми

«На даний час ІХС є провідною причиною смертності у всьому світі, поширеність її зростає, і вона стає справжньою пандемією, для якої не існує кордонів». Це твердження взято з веб-сайту ВОЗ 2009 року [11], і воно практично не відрізняється від попередження Виконавчої ради в 1969 р.: «Найбільша епідемія людства: ІХС досягла величезних масштабів і вражає все більше і більше пацієнтів молодого віку. Це призведе в найближчі роки до розвитку найбільшої епідемії людства, якщо ми не зможемо переломити тенденцію шляхом дослідження її причини і профілактики» [12]. Інше основне ССЗ – інсульт – ще одна істотна причина смерті та інвалідності. З цих причин, рекомендації п'ятої робочої групи стосуються всієї когорти ССЗ, пов'язаних з атеросклерозом.

При аналізі загальної когорти ССЗ, пов'язаних з атеросклерозом, може скластись враження, що за останні 40 років нічого не змінилося, але це не так. Епідемія була і залишається надзвичайно динамічною, на неї впливають як зміни у ФР розвитку ССЗ, так і зростання можливостей для профілактики і лікування ССЗ. Це призводить до коливання рівня захворюваності та летальності від ССЗ протягом відносно коротких періодів зі значною мінливістю у різних країнах світу, в тому числі, і в країнах, що розвиваються, де в наші дні відбувається переважна більшість основних подій. У різних частинах світу динаміка епідемії сильно відрізняється щодо моделі, ступеня та термінів розвитку захворювань [13]. У країнах Європи ситуація залишається складною: ССЗ є однією з основних причин DALY (комбінованого показника передчасної смерті і втрати скоригованих на інвалідність років життя). Поки що не всіма визнається той факт, що ССЗ є основною причиною передчасної смерті у жінок: ССЗ складають 42% всіх випадків смерті у жінок до 75 років і 38% всіх випадків смерті у чоловіків до 75 років [14]. Тим не менш, в багатьох європейських країнах у період з 1970 до 1990 рр. спостерігалось зниження стандартизованого за віком показника смертності від ІХС і ССЗ з раннім і найбільш вираженим зниженням у більш багатих країнах, що свідчить про можливість профілактики передчасної смертності та збільшення тривалості життя. У деяких країнах Східної Європи, тим не менш, смертність від ССЗ та ІХС залишається високою [15].

Для розробки адекватної стратегії профілактики існує необхідність отримання інформації щодо динаміки захворюваності та смертності від ССЗ. Залишається проблемою відсутність детального опису епідемії ССЗ – щодо локалізації, часових інтервалів та персональних особливостей.

На даний час не існує загальноєвропейської стандартизованої бази даних щодо захворюваності на ССЗ. Результати проекту MONICA (the Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) показали гетерогенні тенденції в захворюваності на ІХС в Європі в 1980-1990 рр. [16]. Ці показники постійно змінюються, і результати недавніх досліджень свідчать про вирівнювання показників захворюваності та летальності від ІХС, переважно, у дорослих осіб молодого віку [17, 18]. Слід також враховувати, що через постаріння населення та зменшення летальності від гострих коронарних подій, загальне число людей, які живуть з ІХС, зростає. У більшості з цих пацієнтів хвороба розвивається в більш старшому віці, що призводить до збільшення захворюваності в найстарішій віковій групі і до збільшення очікуваної тривалості життя в доброму здоров'ї. В базі даних ВООЗ (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) наводяться показники смертності від ССЗ у світі.

2.2 Профілактика серцево-судинних захворювань: пожиттєвий підхід

Профілактика ССЗ в ідеалі починається під час вагітності і триває до кінця життя. У повсякденній практиці зусилля з профілактики, як правило, спрямовані на людей середнього і похилого віку із встановленим діагнозом ССЗ (тобто, вторинна профілактика) або осіб з високим ризиком розвитку першої серцево-судинної події [наприклад, чоловіків і жінок з комбінацією таких ФР, як куріння, підвищений АТ, ЦД або дисліпідемія (тобто, первинна профілактика)]; впровадження стратегії профілактики ССЗ у людей молодого і літнього віку або у тих, хто має помірний або низький ризик виникнення захворювання, залишається обмеженим, але це може привести до істотної користі. Профілактика, як правило, ділиться на первинну та вторинну, хоча при ССЗ відмінності між ними умовні, зважаючи на безперервний розвиток атеросклеротичного процесу. За пропозицією Джеффри Роуза декілька десятиліть тому було визначено два підходи щодо профілактики ССЗ: популяційна стратегія та стратегія високого ризику [19].

Популяційна стратегія спрямована на зниження поширеності ССЗ на популяційному рівні шляхом нормалізації способу життя і спрямована на населення в цілому. Реалізація цієї стратегії досягається шляхом проведення заходів на рівні державних або громадських органів. Прикладом таких заходів є заборона куріння і зниження вмісту кухонної солі в їжі. Це привносить позитивні зміни на рівні популяції, але ефективність на рівні окремої особи важко

оцінити. Вплив такого підходу на загальну кількість серцево-судинних подій у населення може бути значним, тому що більшість подій виникає у великій групі людей з невисоким ризиком.

Стратегія високого ризику передбачає, що профілактичні заходи спрямовані на боротьбу з ФР у пацієнтів з дуже високим ризиком – як на осіб, які не мають ССЗ, але знаходяться у верхній частині розподілу загального серцево-судинного ризику, так і осіб з наявним ССЗ. Хоча для окремої особи такий підхід приносить значний ефект, для популяції в цілому він не є демонстративним, враховуючи низьку частку осіб високого ризику. Впродовж тривалого часу популяційна стратегія вважалася більш економічно ефективною, ніж стратегія високого ризику, але після появи високоефективних гіполіпідемічних препаратів впровадження програм з відмови від куріння та зниження вартості антигіпертензивних препаратів ефективність стратегії високого ризику зросла [20]. На даний час досягнуто консенсусу щодо того, що найбільший профілактичний ефект досягається у випадку поєднання обох стратегій.

Важливо зазначити, що за останні десятиліття існує достатня доказова база того, що підвищений ризик ССЗ виникає у (дуже) молодому віці. Навіть дія ФР ще до народження може впливати на ризик ССЗ впродовж життя [21], як було показано в дослідженні потомства жінок з Нідерландів, чия вагітність припала на період голоду у Другу світову війну [22]. Хоча діти мають дуже низький абсолютний ризик розвитку ССЗ, але діти з відносним високим ризиком у порівнянні зі своїми однолітками матимуть вищий ризик виникнення ССЗ у більш старшому віці через реалізацію дії ФР [23]. Таким чином, здоровий спосіб життя в молодому віці має вирішальне значення, хоча причини етичного порядку не дозволяють провести відповідні рандомізовані клінічні дослідження – наприклад, селективне впровадження шкільних програм з медико-санітарної освіти або програм щодо припинення куріння. Крім того виявилось, що недостатня увага до впровадження заходів профілактики ССЗ серед людей старших вікових груп є необґрунтованою. Дослідження показали, що профілактичні заходи (наприклад, зниження АТ і відмова від куріння), незважаючи на літній вік, мають позитивний ефект [24, 25]. Ці факти свідчать про те, що профілактика ССЗ повинна проводитись впродовж всього життя, однак позитивний вплив – такий, наприклад, як зниження рівня фатальних та нефатальних серцево-судинних подій або поліпшення якості життя – завжди необхідно оцінювати з точки зору потенційної шкоди втручань (серед них – побічні ефекти ліків і психологічні наслідки оцінки здорової людини як «хворої») і відповідних матеріальних витрат.

2.3 Профілактика серцево-судинних захворювань економічно ефективна

Для того, щоб інтерпретувати динаміку епідемії ССЗ, дуже важливо диференціювати показники летальності та попередження клінічних подій. Деякі автори надають перевагу таким показникам, як ступінь використання науково обґрунтованих методів лікування, таких як тромболізис, застосування препаратів ацетилсаліцилової кислоти (АСК), інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), перкутанне коронарне втручання (ПКВ) та аорто-коронарне шунтування (АКШ) [26,27], інші – методам корекції основних ФР, таких як куріння, артеріальна гіпертензія (АГ) і дисліпідемія [28].

Проект MONICA, який було виконано в 1980-1990 рр., показав, що динаміка розвитку коронарних подій у часі лише частково може бути пов'язана з динамікою рівня ФР [16]. Існує виражений зв'язок між змінами рівня ФР та змінами частоти виникнення коронарних подій, і майже половина зниження частоти коронарних подій у чоловіків пов'язана зі змінами рівня ФР, у жінок цей зв'язок менш виражений.

Крім того, існує значний зв'язок між змінами тактики лікування та рівнем летальності. Таким чином, був зроблений висновок щодо того, що як заходи первинної профілактики, так і лікування ССЗ мають виражений вплив на рівень смертності. У багатьох центрах, що приймали участь у реалізації проекту MONICA, було виявлено істотні відмінності частоти розвитку кардіоваскулярних подій протягом 10 років. Пояснення цього факту – і вплив на фактори, пов'язані зі способом життя, і покращення методики лікування пацієнтів – відіграють однаково важливу роль.

Іншим підходом вивчення динаміки захворюваності та летальності від ССЗ є застосування моделей, таких як модель смертності ІМПАСТ [29]. Ґрунтуючись на інформації про зміни ФР розвитку ССЗ і результати лікування, отриманої за результатами рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності різних методів лікування, цей підхід дозволяє оцінити очікуваний вплив на смертність від ІХС залежно від віку і статі. Ця модель застосовувалася в різних країнах; результати цих досліджень досить послідовні, аналогічні тим, що виявлені в інших дослідженнях з цієї проблеми, і наведені на Рис. 1. Позитивні зміни основних ФР, зокрема куріння, рівнів АТ і холестерину, обумовили більше половини випадків зниження смертності від ІХС, хоча їх ефект частково нейтралізується за рахунок збільшення поширеності ожиріння та ЦД 2 типу; близько 40% зниження смертності від ІХС обумовлені поліпшенням лікування гострого інфаркту міокарда (ГІМ), серцевої недостатності та іншої кардіоваскулярної патології. Результати клінічних досліджень також показали, що зниження смертності від ІХС настає через короткий час після реєстрації позитивних змін – як на індивідуальному, так і на популяційному рівні – щодо характеру харчування або відмови від куріння [30].

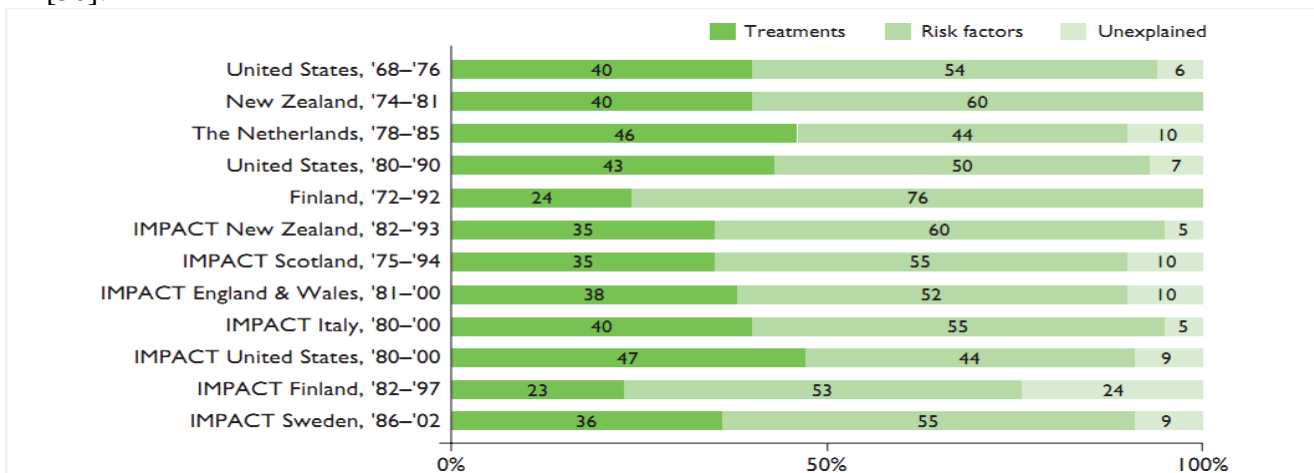


Рис.1 Відсоток зниження смертності від ІХС, що обумовлені лікуванням і змінами ФР в різних популяціях (адаптовано з Di Chiara та ін.) [31]

Встановлено, що ефективними заходами профілактики є здоровий спосіб життя, корекція ФР та застосування (при наявності показань) фармакологічних препаратів. NICE – Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості (National Institute for Health and Clinical Excellence) – було проведено оцінку як загальнолюдських, так і економічних наслідків впровадження заходів профілактики ССЗ [32] та отримано позитивні висновки, більшість спільнот з інших країн займають аналогічну позицію [33]. Згідно з доповіддю NICE, реалізація популяційного підходу може принести численні вигоди й економію:

- Зменшення розриву нерівностей в доступності медичної допомоги.
- Зменшення числа серцево-судинних подій.
- Профілактика інших захворювань, таких як онкологічні, захворювання легень та ЦД 2 типу.
- Економія щодо заходів надання медичної допомоги пацієнтам з ССЗ, а саме – зниження витрат на медикаменти, зменшення кількості візитів пацієнтів на етапі первинної та амбулаторної допомоги.
- Економія в результаті зменшення витрат на виробництві через хворобу в осіб працездатного віку, зменшення витрат на лікарняні листи, зниження витрат на пенсію у людей, які достроково вийшли на пенсію через хворобу.
- Покращення якості та тривалості життя людей.

2.4 Широкі можливості для вдосконалення

В рамках виконання комплексної програми ESC з профілактики ССЗ проводяться дослідження імплементації рекомендацій в клінічну практику. Одним з таких досліджень є

EUROASPIRE. Результати «стаціонарного» фрагменту дослідження – EUROASPIRE III [33] (2006-2007 рр.), до якого увійшло 8966 пацієнтів з встановленим діагнозом ІХС в 22 європейських країнах, продемонстрували, що значна частина пацієнтів не дотримуються засад здорового способу життя, не мають цільового значення показників, які відносяться до ФР, та інших показників, які були визначені як цільові третьою робочою групою у КН 2003 року. Відсоток пацієнтів, які досягли цільових значень показників, визначених у КН, наведений в Табл. 4. Теоретично він мав становити 100%, але на практиці він становить, як правило, менше 50%.

Крім того, аналіз результатів EUROASPIRE I (1996 р.) та EUROASPIRE III (2006-2007) показав, що відсоток курців залишився на попередньому рівні, контроль АТ не покращився, незважаючи на більш широке використання антигіпертензивних препаратів, при цьому продовжує зростати кількість хворих з ожирінням центрального типу. З іншого боку, можна відмітити суттєве покращання показників контролю дисліпідемії [5]. При проведенні EUROASPIRE III вивчали ефективність впровадження заходів первинної профілактики у безсимптомних пацієнтів з високим рівнем ризику; в цій групі зареєстровано погіршення показників дотримання засад здорового способу життя, рівня АТ, ліпідів та глюкози в крові [34].

Таблиця 4. Відсоток пацієнтів з ІХС, які досягли цільових значень показників в дослідженні EUROASPIRE III

Рекомендації	Кількість
Відмова від куріння	48
Регулярна фізична активність	34
Індекс маси тіла (ІМТ) < 25 кг/м ²	18
Окружність талії < 94 см (для чоловіків) < 80 см (для жінок)	25 12
АТ < 140/90 мм рт.ст	50
ЗХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл)	49
ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл)	55
У пацієнтів з ЦД 2 типу: глікемія натще < 7,0 ммоль/л (125 мг/дл) глікозильований гемоглобін < 6,5%	27 35

Ці результати свідчать про необхідність впровадження комплексних і міждисциплінарних програм за участю пацієнтів та їх сімей. Ефективність та безпека таких програм були продемонстровані в проекті EUROACTION (демонстраційному проекті ESC), який показав, що на етапі первинної та вторинної допомоги в повсякденній клінічній практиці цілком реально досягти рекомендованих змін способу життя і контролю ФР розвитку ССЗ [35].

Невирішені питання у доказовій базі:

- Наше розуміння причин, що обумовлюють зміну поведінки – як населення в цілому, так і окремих осіб – залишається неповним.
- Механізми, за допомогою яких зміни моделі поведінки призводять до змін структури захворюваності, також до кінця не вивчені.

- Тому оцінка та дослідження найбільш ефективних профілактичних заходів є складним завданням.
- Існує потреба у проведенні досліджень в галузі профілактики ССЗ, які б починалися з раннього віку або навіть з періоду внутрішньоутробного розвитку.
- Залишається неясним питання щодо того, чи призведе виконання заходів профілактики до виникнення ССЗ у більш пізньому віці, чи це дозволить повністю уникнути її розвитку.
- В усіх країнах світу існує потреба щодо достовірного обліку захворюваності та смертності від ССЗ.

3. Якій категорії населення доцільно проводити профілактичні заходи?

3.1 Стратегії профілактики та оцінка ризику

Основні тези

- У практично здорових осіб рівень загального ризику розвитку ССЗ є найчастіше результатом взаємодії декількох ФР.
- Використання системи оцінки ризику – наприклад, SCORE – може надати допомогу в прийнятті рішень щодо тактики ведення пацієнтів і допоможе уникнути помилок – як щодо недостатнього, так і надлишкового лікування.
- Деякі особи, які мають високий рівень ризику розвитку ССЗ, не потребують проведення заходів щодо оцінки ризику, а потребують негайного призначення заходів корекції.
- В осіб молодого віку низький абсолютний ризик може приховувати дуже високий відносний ризик, і використання шкали відносного ризику або розрахунок у них «віку ризику» може допомогти при проведенні консультування щодо необхідності інтенсивних зусиль для зміни способу життя.
- Твердження щодо того, що у пацієнтів жіночої статі ризик розвитку ССЗ нижчий, ніж у чоловіків, є помилковим, оскільки ризик відстрочений на 10 років і розвитку ССЗ неможливо уникнути.
- Всі системи оцінки ризику недосконалі і вимагають диференційованого підходу при трактуванні результатів.
- Додаткові фактори, що впливають на рівень ризику, можуть стати елементами електронних систем оцінки ризику, таких як HeartScore (www.heartscore.org).
- Використання системи оцінки загального ризику ССЗ надає більше можливостей щодо корекції: навіть якщо не вдається досягти бажаного рівня корекції одного з ФР, рівень загального ризику може бути зменшений шляхом корекції інших.

Рекомендації з оцінки ризику

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендація
Рекомендується проводити оцінку загального ризику з використанням комбінації ФР (наприклад, шкали SCORE) при відсутності ознак ССЗ у безсимптомних дорослих.	I	C	Сильний	36
В осіб з високим ризиком – при наявності ССЗ, ЦД, помірної та тяжкої ниркової недостатності, дуже високого рівня окремих ФР або високого ризику за SCORE – пріоритетним завданням є надання рекомендацій щодо корекції всіх ФР.	I	C	Сильний	36, 37

3.1.1 Вступ

Заохочення до використання системи оцінки рівня загального ризику в якості найважливішого інструменту в лікуванні пацієнтів було наріжним каменем в КН з профілактики, починаючи з першого видання [38]. Причина полягає в тому, що лікарі лікують людей (а не окремі ФР), чий кардіоваскулярний ризик, зазвичай, відображає сукупний ефект взаємодії декількох ФР. Варто сказати, що впровадження оцінки загального ризику призвело до поліпшення клінічних результатів, однак адекватного порівняння з іншими стратегіями проведено не було.

Хоча лікарі часто запитують про порогові значення, при яких можна здійснювати втручання, це проблематично, виходячи з того, що серцево-судинний ризик являє собою безперервний процес і не існує тієї точки, вище якої автоматично призначається лікування або нижче якої консультації щодо здорового способу життя не є корисними. Це питання детально обговорюється у цих рекомендаціях, як і питання щодо надання допомоги особам молодого віку з низьким абсолютним, але високим відносним ризиком, і той факт, що у всіх літніх людей високий рівень ризику обумовлений, в першу чергу, віком, що призводить до необґрунтованого призначення у них великої кількості медикаментозних препаратів.

Пріоритетним завданням цього розділу КН є допомога лікарю щодо тактики лікування конкретних пацієнтів. Було визнано, що пацієнти з найвищим рівнем ризику отримують найбільше переваг при проведенні заходів корекції. Однак, як вже зазначалося, більшість випадків смерті в суспільстві припадає на пацієнтів з більш низьким рівнем ризику, просто внаслідок їх більшої чисельності в популяції [19].

3.1.2 Стратегії профілактики

Поняття «кардіоваскулярний ризик» в контексті цієї настанови означає ймовірність розвитку у людини серцево-судинних подій, етіологічним фактором яких є атеросклероз, за певний період часу.

Поняття «загальний ризик» означає оцінку ризику на основі основних ФР: віку, статі, куріння, АТ і рівня ліпідів. Термін «загальний ризик» широко використовується, однак він не є вичерпним, оскільки при цьому вплив інших ФР не враховується, за винятком окремих положень.

Таблиця 5. Вплив комбінації факторів ризику серцево-судинних захворювань за шкалою SCORE на 10-річний ризик фатальних подій

Стать	Вік (роки)	Холестерин (ммоль/л)	Систолічний АТ (мм рт.ст.)	Куріння	Ризик%
Ж	60	8	120	Ні	2
Ж	60	7	140	Так	5
Ч	60	6	160	Ні	8
Ч	60	5	180	Так	21

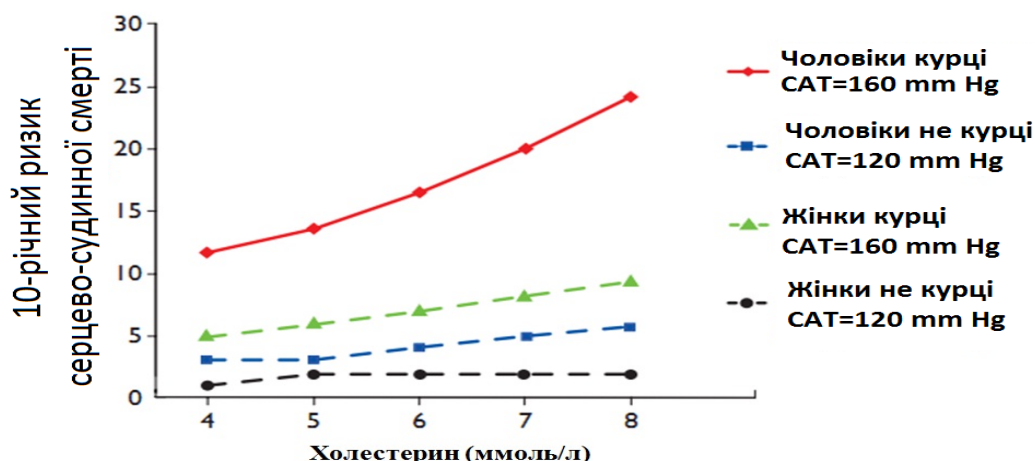


Рис. 2 Зв'язок між рівнем ЗХС і 10-річним ризиком фатальних серцево-судинних подій у чоловіків і жінок у віці 60 років при наявності основних ФР і без них (заснований на визначенні ризику за SCORE)

Важливість проведення оцінки загального ризику перед прийняттям рішення показано в Табл. 5 і на Рис. 2. З рис. видно, що вплив рівня ліпідів на ризик мінімальний у жінок, переважно, за рахунок того, що у жінок нижчий ризик при комбінації куріння і гіпертензії I ступеня. Як показано в Табл. 5, в особи з рівнем ЗХС 8,0 ммоль/л (310 мг/дл) ризик може бути в 10 разів менший, ніж в іншій – з концентрацією холестерину 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) – якщо це чоловік, який курить та має АГ. Рандомізовані клінічні дослідження одного ФР не дають достатньої інформації для вирішення таких питань у повному обсязі. Результати дослідження EUROASPIRE [5,38,39] підтверджують неадекватну корекцію ФР у пацієнтів з дуже високим ризиком, але також існує ймовірність надлишкового призначення фармакологічних препаратів пацієнтам з низьким рівнем ризику, у яких не було серцево-судинних подій – внаслідок неадекватної екстраполяції результатів досліджень, проведених, переважно, серед осіб чоловічої статі з високим рівнем ризику, на осіб з низьким рівнем ризику. Загалом, у дослідженнях, які стали базовими для розробки КН, такі групи, як особи літнього віку, особи молодого віку та особи жіночої статі були недостатньо представлені.

Для лікарів дуже важливо мати можливість швидко і з достатньою точністю оцінити рівень ризику для прийняття клінічного рішення.

Усвідомлення цього факту призвело до розробки шкал ризику, які використовувалися в рекомендаціях 1994 р. та 1998 р. [38,40]. У шкалі, що була розроблена під керівництвом Андерсона і співавт. [41], використовували такі ФР, як вік, стать, куріння, ЗХС і систолічний АТ для оцінки 10-річного ризику першої фатальної або не фатальної серцево-судинної події. З цією шкалою було декілька проблем, які викладені в настанові четвертої робочої групи з профілактики [37], що обумовило розробку рекомендованої в даний час системи оцінки ризиків SCORE.

3.1.3 Оцінка ризику

У яких випадках потрібно проводити оцінку загального ризику?

Як зазначалося в розділі «Пріоритети», особи зі встановленим діагнозом кардіоваскулярного захворювання вже відносяться до групи дуже високого ризику розвитку подальших подій і потребують призначення корекції всіх ФР, в той час як у практично здорових осіб потрібно проводити оцінку загального ризику з використанням шкали SCORE.

В ідеалі, потрібно застосовувати алгоритм оцінки кардіоваскулярного ризику у всіх дорослих, але це може виявитись непридатним для окремих спільнот. Подібне рішення має прийматися окремо кожною країною відповідно до наявних ресурсів національної системи охорони здоров'я. Рекомендується проводити скринінг ФР, в тому числі, визначення ліпідного

профілю у дорослих чоловіків, починаючи з 40 років, і у жінок з 50 років або в постменопаузальному періоді [42].

Більшість людей, як правило, відвідують сімейного лікаря з частотою один раз на 2 роки, що дає можливість проводити оцінку ризику. Бази даних лікарів загальної практики можуть бути використані для збереження інформації щодо ФР, а також для селекції осіб з високим ризиком. Передбачається, що оцінка загального ризику може проводитись у таких випадках:

- На прохання пацієнта.
- При наявності одного або декількох відомих ФР, таких як куріння, надлишкова вага або гіперліпідемія.
- При обтяженому сімейному анамнезі щодо ССЗ або одного з основних ФР, наприклад, дисліпідемії.
- При наявності симптомів ССЗ.

Рекомендується обов'язково проводити оцінку ризику ССЗ серед соціально незахищених осіб, в яких часто виявляється комбінація ФР [43].

У рекомендаціях 2003 р. [44] для оцінки ризику використовувалася шкала SCORE [45], яка була створена з урахуванням результатів 12 європейських когортних досліджень за участі 205 178 осіб, базові обстеження проводили у період з 1970 по 1988 рік, сумарна тривалість періоду спостереження становила 2,7 млн. років, за цей час було зареєстровано 7934 випадки смерті від ССЗ. Придатність застосування системи оцінки ризику SCORE було підтверджено при проведенні зовнішнього тестування [46].

Шкали оцінки ризику типу SCORE призначені для оптимізації оцінки ризику у практично здорових осіб. Пацієнтів, які мали в анамнезі гострий коронарний синдром (ГКС) або інсульт, автоматично відносять до групи, що потребує визначення всіх ФР та проведення їх корекції.

SCORE відрізняється від попередніх систем оцінки ризику в кількох важливих аспектах, її структура була дещо модифікована для цієї КН. Детальна інформація щодо змін наведена нижче.

Система SCORE оцінює 10-річний ризик будь-якої першої фатальної події, пов'язаної з атеросклерозом – інфаркт, інсульт, аневризма аорти або інше захворювання. Були включені всі коди МКХ (Міжнародна класифікація хвороб), які мали атеросклеротичний генез. Більшість інших систем дають змогу оцінити лише ризик розвитку ІХС.

Вибір для оцінки ризику показника смертності від ССЗ менш популярний, ніж показника частоти розвитку серцево-судинних подій, як фатальних, так і нефатальних, який використовується при проведенні переважної більшості досліджень у галузі профілактики. Алгоритм визначення частоти виникнення серцево-судинних подій, що не призвели до смерті пацієнтів, залежать від методів, що використовувалися для верифікації діагнозу при проведенні дослідження. З часу проведення аналізу груп пацієнтів, які увійшли у проект SCORE, відбулися значні зміни як щодо методів діагностики, так і лікування. Використання показника смертності від ССЗ дозволяє зробити уточнення відповідно до тенденцій щодо рівня смертності. Будь-яка система оцінки ризику буде завищувати показник у країнах, де смертність від ССЗ знизилася, і занижувати його в тих країнах, де вона виросла. За умови наявності достовірної інформації щодо рівня смертності та поширеності ФР можна провести повторну оцінку ризику, що неможливо зробити при використанні показника частоти нефатальних подій. З урахуванням цього для деяких європейських країн графіки смертності від ССЗ були заново відкалібровані. Шкали оцінки ризику для ряду країн, зокрема, таких як Кіпр, Чеська Республіка, Німеччина, Греція, Польща, Словаччина, Іспанія, Швеція, Боснія і Герцеговина, Хорватія, Естонія, Франція, Румунія, Росія, і Туреччина можна знайти на веб-сайті www.heartscore.org. Як би там не було, але неодмінно потрібно проводити оцінку загального ризику.

У рекомендаціях 2003 р. [44] 10-річний ризик смертності від ССЗ $\geq 5\%$ був визначений як високий. Але при цьому у пацієнтів залишається враження, що у випадку, коли їх шанс не померти від ССЗ протягом 10 найближчих років становить 95%, то це не погано, а добре. У рекомендаціях 2007 р. зазначено, що кожен пацієнт з 10-річним ризиком серцево-судинної смертності $\geq 5\%$ має підвищений ризик. Цілком очевидно, що ризик розвитку фатальних і

нефатальних подій вищий за ризик смертності від ССЗ і лікарі хотіли б дати йому кількісну характеристику. Найбільший внесок у створення шкали SCORE для країн високого ризику зробила Фінляндія, зважаючи на результати дослідження FINRISK – частини дослідження MONICA, в якому проводили аналіз інформації щодо несмертельних подій в проекті MONICA [47]. Аналіз частоти загальних подій, зареєстрованих при проведенні дослідження FINRISK, свідчить про те, що при рівні ризику за SCORE у 5%, при якому скоріше за все, пацієнту будуть призначені заходи інтенсивної корекції ФР, загальний ризик виникнення ССЗ становить близько 15%. Це троекратне збільшення може бути дещо меншим у людей старших вікових груп, у яких перша подія може, швидше за все, виявитись фатальною. Аналіз результатів Фремінгемського дослідження дозволяє зробити аналогічні висновки: рівень ризику серцево-судинної смертності у 5% за шкалою SCORE відповідає значенню у 10-25% ризику розвитку ССЗ в Фремінгемському дослідженні. Знову-таки, нижня частина діапазону відноситься до літніх людей.

Таким чином, переваги використання системи оцінки ризику, в якій проводиться оцінка ризику смерті від ССЗ, наступні:

- Смерть відноситься до «жорстких» кінцевих точок; нефатальні події варіабельні, точність їх реєстрації залежить від визначення, діагностичних критеріїв та методів, що використовувалися для верифікації діагнозу, а ці методи змінюються з плином часу. Таким чином, критерії для визначення рівня ризику розвитку ССЗ або ІХС у 20%, який вважається високим у більшості КН, скоріш за все, будуть змінюватись з часом, що утруднює інтерпретацію показника.

- Високий ризик смертності від ССЗ автоматично означає більш високий ризик розвитку всіх подій – як фатальних, так і нефатальних.

- Множник для конвертації частоти фатальних ССЗ в частоту розвитку ССЗ так само є несталою величиною і часто менший, ніж очікують лікарі, тому що у більшості досліджень моніторинг стану пацієнта закінчується після розвитку першої події, а повторні події – як фатальні, так і не фатальні – не реєструються.

- Використання фатальних подій в якості кінцевої точки дозволяє провести уточнення (калібрування) залежно від особливостей країни або спільноти інших країнах – з урахуванням тенденцій показників смертності та поширеності ФР.

Як було зазначено у вступі, визначити порогові значення для певних втручань проблематично, тому що ризик – це континуум, і не існує рівня показників, при якому, наприклад, рекомендується автоматично призначати медикаментозне лікування. Існує проблема щодо осіб молодого віку, які мають високий рівень ФР – у них низький абсолютний ризик може приховувати високий відносний ризик, що вимагає проведення заходів модифікації способу життя. У КН 2003 р. [44] було запропоновано проводити екстраполяцію ризику на вік у 60 років – для того, аби звернути увагу на можливість розвитку високого абсолютного ризику у випадку відмови від проведення превентивних заходів. Цей розділ було переглянуто, до шкали відносного ризику було додано шкалу абсолютного ризику – для ілюстрації положення щодо необхідності зміни способу життя у молодому віці та можливості зменшення зростання рівня ризику з віком. Новим підходом є також концепція «віку ризику», опис якого наводиться в кінці даного розділу.

Іншою проблемою є оцінка ризику у людей літнього віку. У деяких вікових категоріях пацієнтів, особливо, серед осіб чоловічої статі, більшість матиме рівень ризику, який перевищує 5-10%, основною складовою високого ризику буде вік (і стать) при відносно низькому рівні інших ФР. Така оцінка може призвести до безпідставного призначення ліків пацієнтам літнього віку. Це питання також обговорюється далі у розділі.

Роль холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в оцінці ризику періодично переглядається з використанням інформації, що міститься у базі даних проекту SCORE [48, 49]. Аналіз показав, що рівень ХС ЛПВЩ може суттєво вплинути на рівень ризику, якщо він використовується як незалежна величина. Рівень ХС ЛПВЩ змінює рівень ризику у всіх групах ризику, визначених за допомогою шкали SCORE [50]. Більш того, цей ефект

спостерігається в осіб обох статей, у всіх вікових групах включно, в тому числі, і у жінок літнього віку [51]. Це особливо важливо при величині рівня ризику трохи нижче за пороговий – для призначення заходів інтенсивної модифікації ФР, як при рівні у 5%. Багато хто з таких пацієнтів, за умови низького рівня ХС ЛПВЩ, будуть потребувати інтенсивних втручань [50]. Електронна версія SCORE – HeartScore (доступна через www.heartscore.org) – створена з урахуванням впливу ХС ЛПВЩ на рівень загального ризику.

Протягом багатьох років обговорюється прогностична роль підвищення рівня тригліцеридів плазми щодо виникнення ССЗ. При проведенні однофакторного аналізу виявлено вплив рівня тригліцеридів натще на ризик, однак цей ефект послаблюється при проведенні корекції відносно інших ФР, особливо, ХС ЛПВЩ. Після внесення поправок з урахуванням рівня ХС ЛПВЩ значущого зв'язку між рівнем тригліцеридів і розвитком ССЗ не виявлено [52]. Останнім часом приділяється увага показнику постпрандіальної тригліцеридемії, який може мати більш тісний зв'язок з рівнем ризику, незалежний від рівня ХС ЛПВЩ [53-55].

Частота серцевих скорочень (ЧСС) є незалежним ФР виникнення ССЗ в популяції [56, 57]. Існує зв'язок між високою ЧСС у стані спокою та виникненням раптової серцевої смерті [57]. При оцінці кардіоваскулярного ризику рекомендується вимірювати ЧСС у спокої – в положенні сидячи через 5 хвилин відпочинку, це повинно стати частиною загальноклінічного огляду.

У двох великих дослідженнях було продемонстровано збільшення ризику серцево-судинних ускладнень в осіб з підвищеною ЧСС в стані спокою [58, 59]. Проте лише в одному з цих досліджень було виявлено зворотній зв'язок: в осіб, у яких ЧСС знизилася з часом, знизився і ризик ССЗ [58]. На сьогоднішній день не існує досліджень щодо використання заходів, направлених на зниження ЧСС, для профілактики ССЗ у популяції здорових людей; тому зниження ЧСС за допомогою фармакологічних препаратів не входить до переліку заходів первинної профілактики.

Зростання ЧСС пов'язане з підвищенням ризику подальших ускладнень з боку серця у хворих з встановленим діагнозом ССЗ [60, 61]. У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, та пацієнтів з серцевою недостатністю (СН) використання бета-блокаторів в ретельно титрованих дозах позитивно впливає на прогноз захворювання [62, 63]. Зовсім недавно в дослідженнях щодо ізольованого зниження ЧСС було досягнуто хороших результатів у пацієнтів з ЧСС спокою ≥ 70 ударів на хвилину і зниженою функцією лівого шлуночка (як при ІХС, так і серцевій недостатності) [64, 65]. Отримано недостатньо доказів, щоб надавати рекомендації щодо цільових значень ЧСС.

Важко розробити систему оцінки ризику, яка б враховувала вплив додаткових ФР, таких як рівень ХС ЛПВЩ, маса тіла, обтяжений сімейний анамнез і нові маркери ризику, при використанні паперового носія інформації. Електронна версія SCORE – HeartScore – не має таких обмежень. На даний момент HeartScore є електронним варіантом шкали SCORE, але в майбутньому планується її модифікація, відповідно до результатів аналізу впливу нових ФР, таких як рівень ХС ЛПВЩ, після отримання доказів їх впливу на рівень ризику. Слід підкреслити, що незважаючи на велику кількість відомих ФР, вплив деяких з них, таких як С-реактивний білок (СРБ) і рівень гомоцистеїну, на величину абсолютного кардіоваскулярного ризику окремих пацієнтів, порівняно з традиційними ФР, як правило, доволі скромний [66].

Роль ЦД було переглянуто. Незважаючи на неоднорідність між групами хворих, які брали участь у дослідженнях, в цілому, вплив ЦД на ризик більший, ніж наведений у шкалах оцінки ризиків, які базуються на результатах Фремінгемського дослідження. Наявність ЦД призводить до збільшення рівня ризику приблизно в п'ятеро у жінок та втричі у чоловіків.

Узагальнення переваг використання таблиці для оцінки ризику наведено нижче.

Переваги використання шкали ризику

- | |
|--|
| • Це логічний та простий у використанні засіб. |
| • Враховує багатофакторний характер ССЗ. |

- Дозволяє використовувати диференційований підхід у корекції ФР – у випадку неможливості досягнення цільового рівня одного з ФР, можна досягти зменшення рівня загального ризику за рахунок модифікації інших ФР.
- Дозволяє провести об'єктивну оцінку динаміки ризику з віком.
- Формує стандартний підхід оцінки ризику лікарями.
- Показує, як ризик збільшується з віком.
- Нова шкала відносного ризику допомагає зрозуміти, як молода людина з низьким абсолютним ризиком може бути в групі високого відносного ризику, і що це піддається корекції.
- У цій ситуації також може бути корисним розрахунок індивідуального "віку ризику".

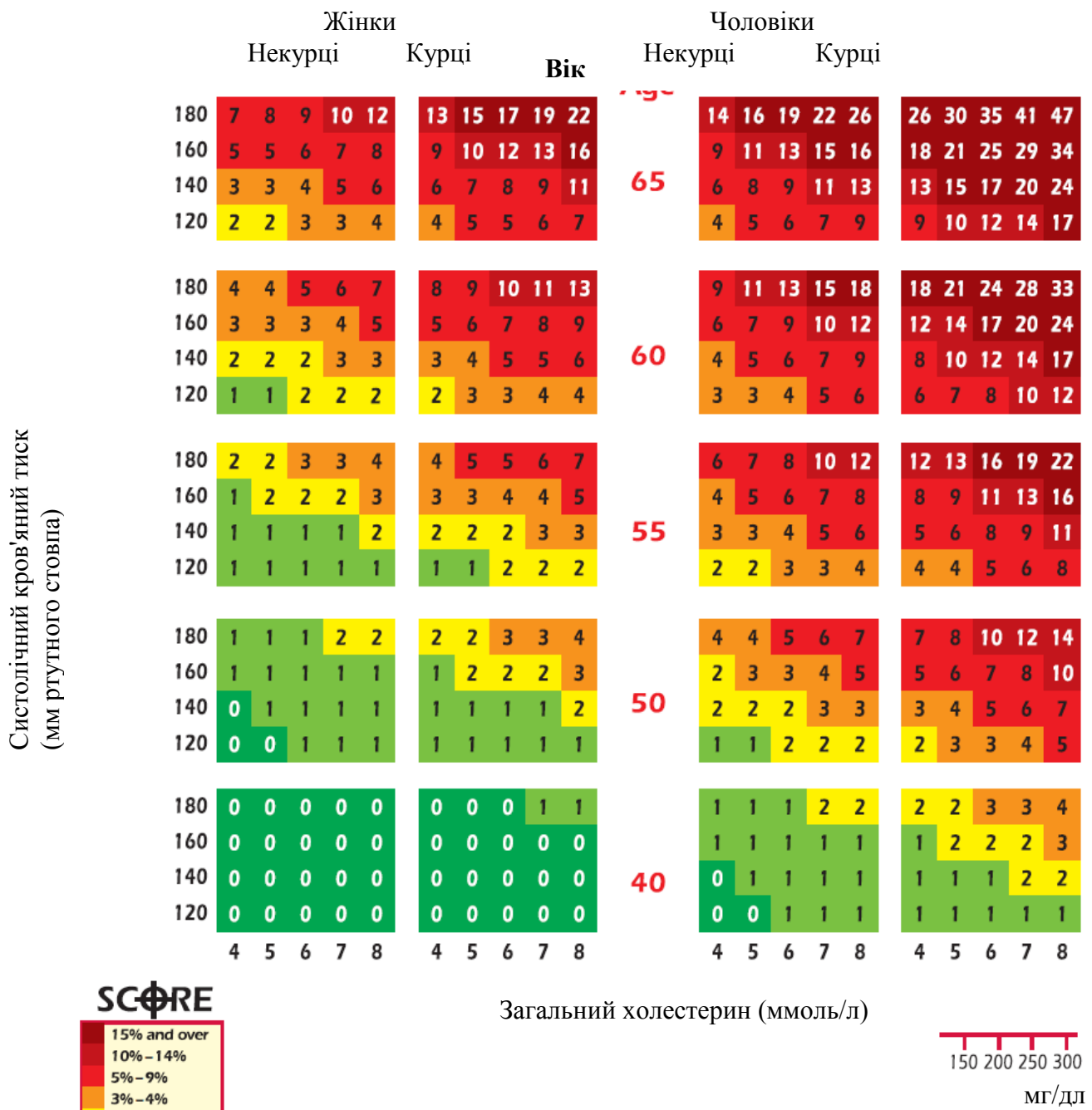


Рис. 3. Шкала оцінки ризику SCORE для країн з високим рівнем ризику, що базується на таких ФР: вік, стать, статус тютюнопаління, рівень систолічного АТ, рівень ЗХС.

Шкали ризику SCORE, у тому числі, шкала відносного ризику, показані на рис. 3-5. Також додаються інструкції щодо їх застосування.

Зверніть увагу на те, що шкала на рис. 5 показує відносний, а не абсолютний ризик. Таким чином, людина в правому верхньому полі має ризик у 12 разів вищий, ніж людина, в нижній частині шкали. Це може бути корисним під час консультації молодого пацієнта з низьким абсолютним ризиком, у якого високий відносний ризик вимагає зміни способу життя.

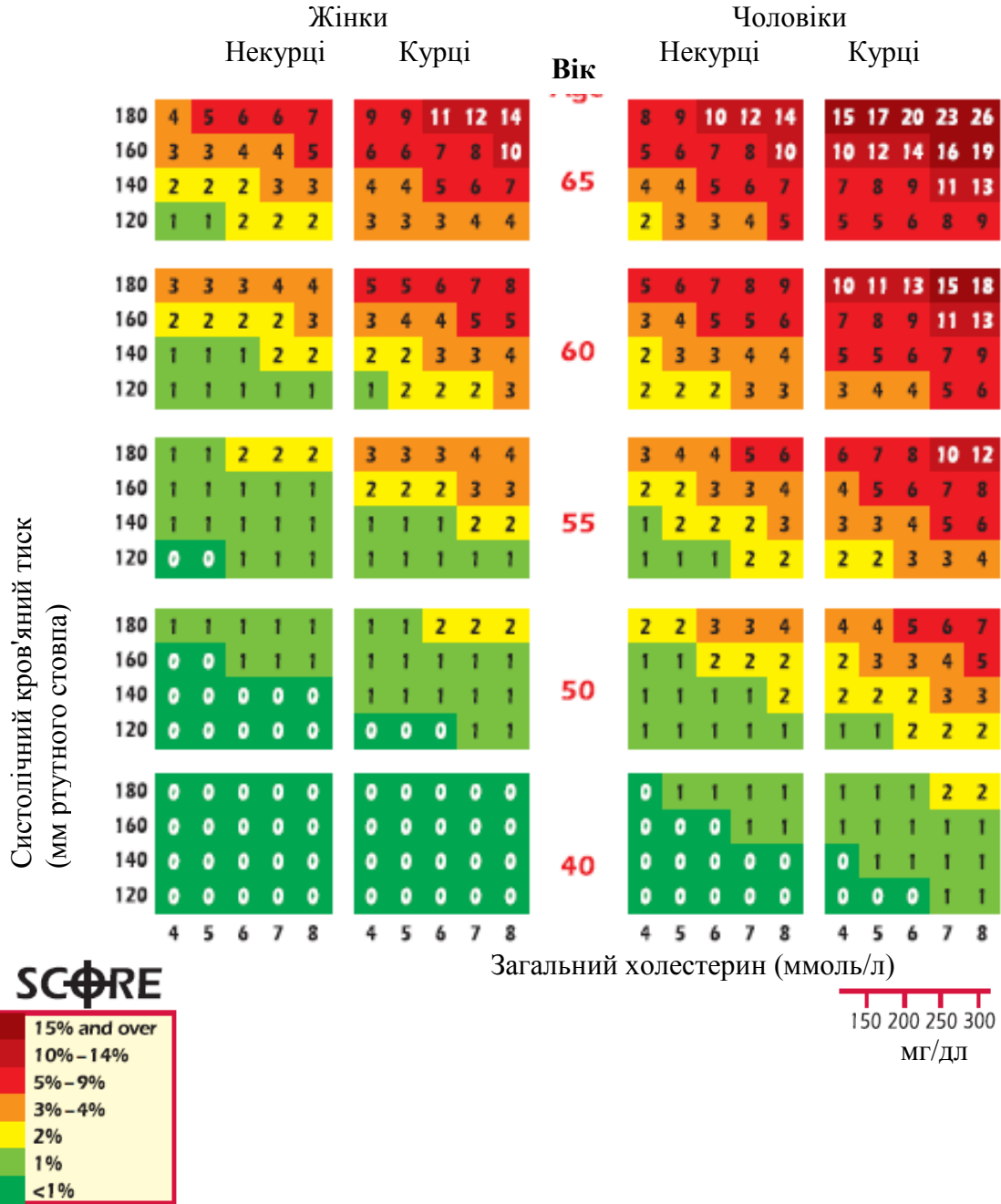


Рис. 4. Шкала оцінки ризику SCORE для країн з низьким рівнем ризику, що базується на таких ФР: вік, стать, статус тютюнопаління, рівень систолічного АТ, рівень ЗХС



Рис. 5. Шкала відносного ризику смерті упродовж найближчих 10 років. Рівень ЗХС в ммоль/л відповідає такому рівню в мг/дЛ: 8=310, 7=270, 6=230, 5=190, 4=155.

Концепція «віку ризику»

Вік ризику людини, яка має декілька ФР розвитку ССЗ, визначається за віком людини з таким же рівнем ризику, але з ідеальним профілем ФР. Таким чином, 40-річний чоловік з високим ступенем ризику має «вік ризику», який дорівнює ≥ 60 років. Концепція «віку ризику» є наглядною демонстрацією можливого скорочення очікуваної тривалості життя та дає можливість у доступній формі надати інформацію щодо необхідності проведення заходів профілактики пацієнтові молодого віку з низьким абсолютним, але високим відносним ризиком ССЗ.

Вік ризику можна оцінити візуально по таблиці SCORE, як показано на рис. 6. Цей показник розраховується в порівнянні з особою з ідеальним профілем ФР (не курить, рівень ЗХС – 4 ммоль/л (155 мг/дл), систолічний АТ – 120 мм рт.ст.) [67]. Остання версія HeartScore (www.HeartScore.org) надає можливість автоматичного розрахунку віку ризику.

Вік ризику є показником, розрахунок якого не залежить від характеру кардіоваскулярної кінцевої точки, яка визначалась у базових дослідженнях, що робить його варіантом вирішення дилеми щодо характеру кінцевої точки, яку необхідно використовувати при проведенні досліджень – частоту розвитку серцево-судинних подій або частоту випадків смерті від них [67]. Цей показник можна використовувати в будь-якій популяції, незалежно від рівня базового ризику та вікової динаміки смертності, що дозволяє уникнути необхідності повторного калібрування [68]. В даний час застосування показника «вік ризику» рекомендується, в першу чергу, у молодих людей з низьким абсолютним ризиком, але високим відносним ризиком для надання інформації щодо рівня ризику, але не рекомендується використовувати цей показник для прийняття рішень щодо призначення медикаментозної корекції ФР.

Що таке «країни з низьким рівнем ризику»? (перераховані на рис. 4)

Той факт, що смертність від ССЗ знизилася в багатьох європейських країнах, означає, що все більше країн зараз належать до категорії країн низького ризику. Показником для визначення таких країн у даних КН було взято рівень летальності від ССЗ та ЦД осіб віком від 45 до 74 років станом на 2008 рік (220/100 000 серед чоловіків і 160/100 000 серед жінок) [69]. Це дозволило віднести до країн з низьким рівнем ризику 21 країну і встановити поріг достатньої величини перед країною №22 (Чехія).

Цей список встановлений для європейських країн, які є членами ESC. Ряд європейських країн не є членами ESC – по причині відсутності національних кардіологічних товариств або малої території. Крім того, робоча група визнала за доцільне включити до цього списку також країни середземноморського басейну, які є членами ESC, але не відповідають визначенню «європейські» за термінологією ВООЗ.

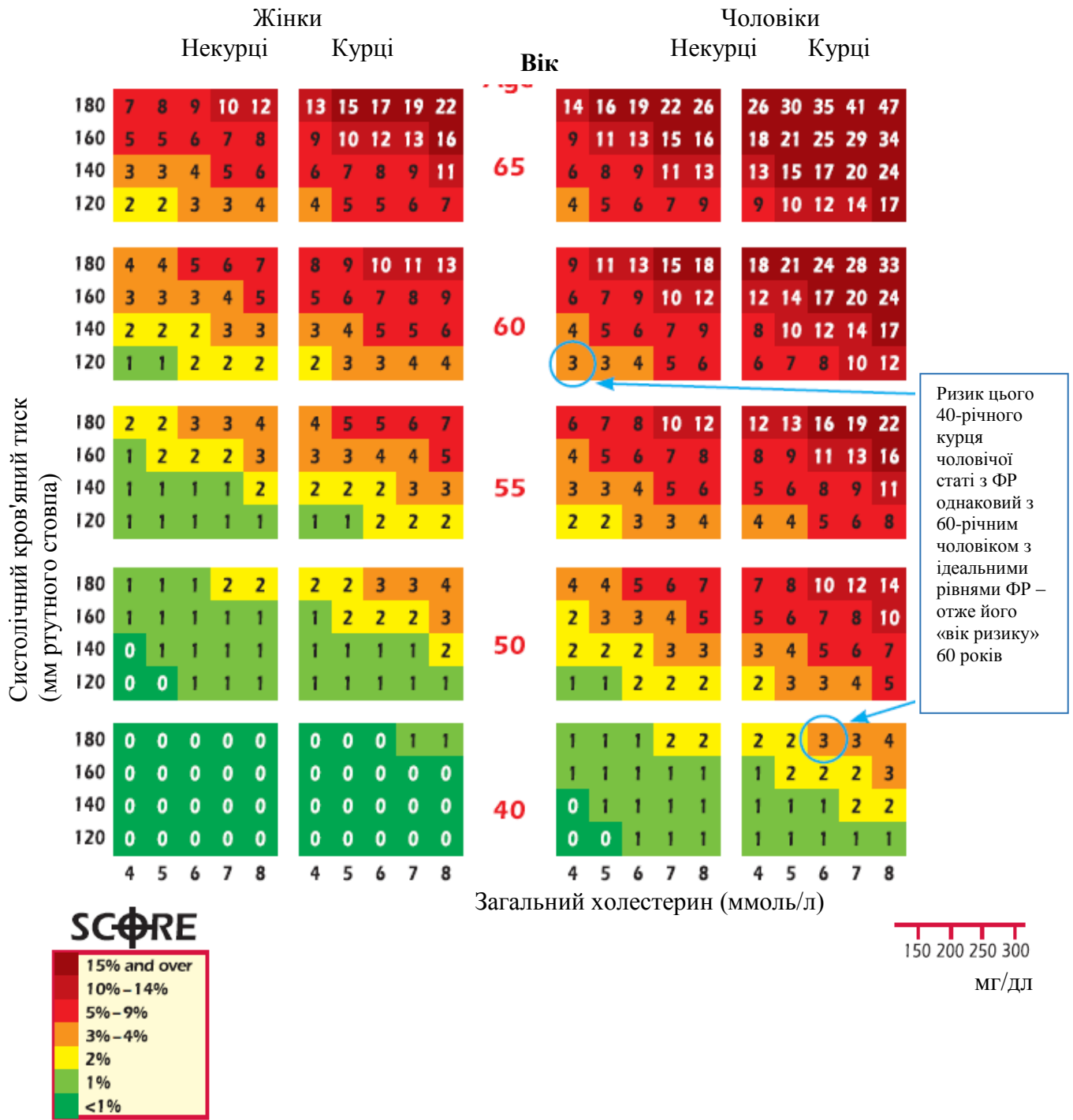


Рис. 6. Ілюстрація концепції «вік ризику»

Країни з «дуже високим ризиком»

У деяких європейських країнах рівень смертності більш ніж вдвічі перевищує визначений за пороговий для визначення низького рівня ризику (220 смертей на 100 000 осіб чоловічої статі). При цьому співвідношення чоловіки/жінки в них є меншим, ніж у країнах з низьким ризиком, що свідчить про наявність серйозної проблеми серед жінок. У таких країнах навіть використання шкали SCORE для країн з високим рівнем ризику може призвести до недооцінки ризиків. Країни з ризиком кардіоваскулярної смертності >500 на 100 000 для чоловіків і >250 на 100 000 для жінок відносяться до країн з дуже високим ризиком, їх перелік наведено на рис. 3. Країни, що не увійшли до переліку, є країнами високого ризику.

Коментар робочої групи:

Україна відноситься до країн дуже високого ризику, до цієї категорії входять також Вірменія, Азербайджан, Білорусь, Болгарія, Грузія, Казахстан, Киргизстан, Латвія, Литва, Македонія, Молдова, Росія та Узбекистан.

Як користуватися діаграмами оцінки ризику

- Використання шкали SCORE для країн низького ризику рекомендується для країн, перерахованих на рис. 4. Використання шкали SCORE високого ризику рекомендується для всіх інших європейських і середземноморських країн. Слід пам'ятати, що деякі країни створили модифікацію існуючої шкали для використання на національному рівні з урахуванням існуючих у країні тенденцій щодо смертності та рівня ФР. Такі графіки, ймовірно, краще демонструють рівні ризику.

- Для оцінки 10-річного ризику серцево-судинної смертності необхідно вибрати таблицю з урахуванням статі, статусу куріння і віку. У таблиці необхідно знайти графу, що відповідає значенню АТ та ЗХС (або співвідношення ЗХС до ХС ЛПВЩ). Рекомендується провести корекцію рівня ризику в бік підвищення у випадку, якщо вік людини наближається до наступної вікової категорії.

- Особам з низьким ризиком потрібно надати рекомендації щодо збереження такого статусу. Хоча і не визначено універсального порогу щодо призначення заходів профілактики, але загальним правилом є те, що інтенсивність рекомендованих заходів повинна зростати відповідно до збільшення рівня ризику. Загалом, особи з ризиком ССЗ $\geq 5\%$ потребують уваги лікаря щодо корекції ФР і в них спостерігається позитивний ефект медикаментозного лікування. Практично всі пацієнти, чий рівень ризику перевищує 10%, потребують призначення медикаментозного лікування. Пацієнти старше 60 років потребують індивідуального ставлення до оцінки рівня ризику – як правило, ризик буде високим внаслідок віку при нормальних значеннях інших ФР.

- В осіб молодого віку рекомендується використовувати шкали для оцінки відносного ризику – навіть у випадках, якщо їх абсолютні рівні ризиків низькі.

- Оцінка ризику може бути використана для моніторингу ефективності заходів щодо модифікації ФР, хоча результати рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про те, що, як правило, між зниженням рівня окремих ФР та зниженням загального ризику має пройти певний час. Як правило, у тих, хто позбувається звички тютюнопаління, рівень ризику зменшується вдвічі.

Особливості застосування

- Шкали ризику можуть надати допомогу лікарю щодо оцінки ризику та призначення необхідного лікування, але інтерпретація отриманих результатів залежить від досвіду лікаря та локальних особливостей надання медичної допомоги.

- Рівень ризику може буде завищений у країнах, де спостерігається зниження серцево-судинної смертності, і занижений у країнах, де смертність зростає.

- У будь-якому віці рівень ризику у жінок нижчий, ніж у чоловіків. Аналіз шкали оцінки вказує на те, що ризик у жінок зростає з віком, але з інтервалом у 10 років порівняно з чоловіками – так рівень ризику 60-річної жінки аналогічний рівню ризику 50-річного чоловіка.

Випадки, коли ризик може бути вищим, ніж при визначенні за допомогою шкали SCORE

- Малорухомий спосіб життя та абдомінальне ожиріння – ці показники визначають ряд інших аспектів ризику, перерахованих нижче. Підвищення ризику внаслідок надлишкової ваги більш значне у пацієнтів молодого віку порівняно з пацієнтами старшого віку.

- Соціально незахищені особи та представники етнічних меншин.

- Хворі на ЦД: шкалу SCORE слід використовувати тільки у пацієнтів з ЦД I типу без ураження органів-мішеней. Ризик зростає із збільшенням рівня глікемії ще до постановки діагнозу ЦД.

- Особи з низьким рівнем ХС ЛПВЩ, підвищенням рівня тригліцеридів, фібриногену, аполіпопротеїну В і ліпопротеїну (а) [Lp (a)], особливо, при наявності сімейної гіперхолестеринемії і, можливо, збільшення рівня високочутливого СРБ. Низький рівень ХС ЛПВЩ свідчить про більш високий рівень ризику незалежно від статі, віку та рівня ризику, визначеного за допомогою шкали SCORE [51].

- Особи, які не мають симптомів захворювання, але мають доклінічні прояви атеросклерозу – наприклад, особи з виявленою атеросклеротичною бляшкою при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) сонних артерій.

- Особи з хронічним захворюванням нирок (ХЗН) помірного та важкого ступеня – швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить менше 60 мл/хв/1,73 м².

- Обтяжений сімейний анамнез щодо ССЗ.

Пріоритети

Чим вищий ризик, тим вище ефективність профілактичних заходів, що призводить до виділення груп пріоритетного проведення заходів профілактики:

1. Дуже високий ризик

Пацієнти, які мають один з перерахованих нижче критеріїв:

- ССЗ, діагноз якого було поставлено з застосуванням інвазивних або неінвазивних методів дослідження – коронарна ангіографія, магніто-резонансна томографія (МРТ), ехокардіографія з проведенням стрес-тестів, виявлення атеросклеротичних бляшок сонних артерій при проведенні УЗД або наявність в анамнезі інфаркту міокарда, гострого коронарного синдрому, проведення коронарної реваскуляризації (ПКВ, АКШ) або інших процедур реваскуляризації артерій, ішемічного інсульту, захворювання периферичних артерій.

- ЦД I або II типу в комбінації з одним або декількома ФР розвитку ССЗ та/або ураженням органів-мішеней (наприклад, мікроальбумінурія: 30-300 мг/24 години).

- ХЗН важкого ступеня тяжкості (ШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м²).

- Розрахований ризик за шкалою SCORE $\geq 10\%$.

2. Високий ризик

Пацієнти, які мають один з перерахованих нижче критеріїв:

- Значне підвищення рівня одного з ФР – наприклад, наявність сімейної дисліпідемії та АГ важкого ступеня.

- ЦД I або II типу за умови відсутності ФР розвитку ССЗ та/або ураження органів-мішеней

- ХЗН помірного ступеня тяжкості (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²).

- Ризик, розрахований за шкалою SCORE $\geq 5\%$ і $\leq 10\%$.

3. Помірний ризик

Особами помірного ризику вважаються ті, у яких значення за SCORE становить $\geq 1\%$ і $\leq 5\%$. Більшість пацієнтів середнього віку мають помірний ризик розвитку ССЗ. При наявності ФР, згаданих вище, цей ризик змінюється.

4. Низький ризик

Категорія низького ризику включає осіб зі SCORE $\leq 1\%$ при відсутності критеріїв помірного ризику.

Вказані категорії ризику співпадають з критеріями, наведеними у КН з дисліпідемії, розроблених Європейським товариством з атеросклерозу та Європейським товариством кардіологів [70]. Ці КН надають більш детальні рекомендації щодо корекції ліпідного профілю залежно від рівня ризику.

Висновки

Оцінка сумарного ризику є важливою складовою КН з профілактики ССЗ. Система SCORE була оновлена щодо оцінки загального кардіоваскулярного ризику та ризику серцево-судинної летальності. Оновлено інформацію щодо ЦД. Включено додаткову інформацію про відносний та абсолютний ризик – для оптимізації заходів профілактики в осіб молодого віку, у яких за низьким абсолютним ризиком може приховуватись високий відносний ризик, рівень якого може бути модифікований.

В цьому розділі визначено пріоритетні групи для призначення заходів профілактики у клінічній практиці – відповідно до того, що ефективність заходів профілактики буде вищою у пацієнтів високого ризику. Цей підхід має бути використаний в комбінації з заходами популяційної профілактики, які направлені на зниження середнього рівня ФР в популяції та пропаганду здорового способу життя.

Принципи оцінки ризику та визначення пріоритетів відображають спробу зробити складні питання простими і доступними, але їх потрібно трактувати виходячи з індивідуальних особливостей пацієнта, виявлених лікарем при клінічному огляді, та локальних особливостей щодо надання медичної допомоги.

Інші недоліки у доказовій базі:

- Сучасні класифікації рівнів доказовості додають цінності результатам рандомізованих клінічних досліджень. Більшість заходів по модифікації способу життя менше доступно для проведення такої оцінки, на відміну від медикаментозного лікування, яке призначається для зниження високого рівня ризику. Хоча застосування системи GRADE направлено на вирішення цієї проблеми, але цей аспект потребує подальшого обговорення.

- В останні роки не проводилось рандомізованих клінічних досліджень щодо заходів (I) по оцінці ризику або (II) модифікації рівня ризику.

- У клінічних дослідженнях такі категорії, як пацієнти молодого віку, пацієнти старших вікових груп, жінки та етнічні меншини представлені недостатньо.

- Існує необхідність проведення систематичного порівняння чинних міжнародних рекомендацій для визначення загальних положень та причин розбіжності.

3.2 Генетика

Основні тези

- Недостатньо уваги в клінічній практиці приділяється визначенню обтяженого сімейного анамнезу – наявності у родичів ССЗ, що виникли у ранньому віці.

У всіх пацієнтів рекомендується проводити систематичну оцінку поширеності захворювань атеросклеротичного генезу або основних ФР їх розвитку – високий АТ, ЦД, дисліпідемія – серед родичів першого ступеня спорідненості, які виникають у віці до 55 років у родичів чоловічої статі і до 65 років у жінок [73]. Ці рекомендації недостатньо застосовуються у клінічній практиці. У шкалі SCORE цей фактор оцінений недостатньо. Сімейний анамнез є проявом комбінованого впливу факторів генетики і навколишнього середовища. Існують докази спадковості щодо багатьох ФР розвитку ССЗ.

Рекомендації щодо проведення генетичного тестування

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
ДНК-тести для визначення загального генетичного поліморфізму у даний час не особливо допомагають у діагностиці, прогнозів ризику або ведення хворого та не можуть бути рекомендованими для використання у клінічній практиці.	III	B	Сильний	71

Визначення генотипу як альтернативи або доповнення до фенотипу для кращого контролю та раннього призначення заходів профілактики у членів родини не рекомендується.	Ш	В	Сильний	72
---	----------	----------	----------------	----

Поширеність генетичного поліморфізму (варіантів послідовності генів, що виникає з частотою >1%) ймовірно, значимо впливає на рівень популяційного ризику. У зв'язку з полігенною і багатофакторною етіологією найбільш поширених ССЗ вплив генетичного поліморфізму будь-якого ізольованого ФР залишається незначним. Генетичне тестування дозволяє виділити варіанти, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення окремих ФР розвитку ССЗ, ІХС або інсульту. Комерційне тестування нещодавно стало доступним для широкого загалу населення, в т.ч., розроблено тестові системи для самостійного використання [74]. Однак позитивного впливу проведення генетичного тестування на клінічні показники поки що не виявлено.

При деяких умовах процес генетичного консультування може бути оптимізований і бути використаний для проведення скринінгу – тобто, виділення пацієнтів групи ризику – та призначення лікування родичам – наприклад, у випадку сімейної гіперхолестеринемії [72,75].

3.3 Вік і стать

Основні тези

- ССЗ на сьогоднішній день є найпоширенішою причиною смерті серед жінок.
- Ризик виникнення ССЗ як у жінок, так і в чоловіків, може бути зменшений, якщо людина не має звички тютюнопаління, веде активний спосіб життя, уникає надлишкової ваги та контролює рівні АТ і холестерину в крові та проводить їх корекцію у разі підвищення.

Рекомендації щодо віку та статі

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
У жінок та осіб старших вікових груп необхідно проводити оцінку ризику виникнення ССЗ, як і у інших груп, для визначення необхідності проведення спеціального лікування	I	B	Сильний	76, 77

Вік та чоловіча стать підвищують ризик розвитку ССЗ і є «фіксованими» характеристиками, які використовуються для стратифікації ризику [45]. Обговорюється можливість використання у якості стандартизованого ФР показника «вік старше 55 років» – для визначення необхідності фармакологічного втручання з використанням комбінації низьких доз антигіпертензивних препаратів, статинів та АСК [78]. Однак, вплив інших ФР також збільшується з віком, і від однієї третини до половини вікових відмінностей (між 25-49 проти 50-59 і 60-64 років) у рівні ризику ІХС у фінського населення обумовлені такими ФР, як тютюнопаління, співвідношення ХС ЛПВЩ до ЗХС, рівень систолічного АТ, ІМТ та ЦД [76]. Інші ФР, такі як відсутність фізичної активності і низький соціально-економічний статус також можуть мати вплив на вікові відмінності рівня ризику.

Вік є хорошим маркером тривалості впливу відомих і невідомих ФР ІХС. У відносно молодих людей визначається низький абсолютний ризик виникнення серцево-судинних подій у наступні 10 років, незважаючи на повний набір ФР. Наприклад, у чоловіка 45 років, який курить, має систолічний АТ 180 мм рт.ст., рівень ЗХС у крові 8 ммоль/л, ризик виникнення фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років за шкалою SCORE становить лише 4%, що дозволяє припустити відсутність необхідності медикаментозного лікування. Тим не менш, шкала відносного ризику (рис. 5) показує, що його ризик уже у 12 разів вищий, ніж у людини

без ФР. П'ять років потому, коли він досягне 50 років, його ризик збільшиться до небезпечного рівня у 14%, і призначення лікування стане обов'язковим. Аналогічні висновки можна застосувати і до жінок, які мають низький рівень абсолютного ризику в молодому віці при наявності високого рівня окремих ФР. Проведення додаткових обстежень, таких як комп'ютерна томографія (КТ) для оцінки кальцифікації коронарних судин може надати додаткову інформацію щодо ризику [79], але це вимагає значних матеріальних витрат і часу, а ефективність такого підходу поки що не доведена [80].

ССЗ є основною причиною смерті жінок в усіх європейських країнах – 42% жінок віком до 75 років помирають від ССЗ, серед чоловіків цієї вікової категорії – 38% [14]. Поширеність ІХС, але не інсульту у жінок менша, що може бути пов'язане із захисним ефектом естрогенів. Тим не менш, дослідження тенденцій динаміки захворюваності в різних країнах у різні роки показали, що взаємозв'язок не є сталим, що робить це пояснення неправдоподібним [81]. Одним із механізмів можуть бути гендерні відмінності ФР – більший рівень вживання жирів серед жінок та більша поширеність куріння серед чоловіків [81]. Темпи зростання смертності від ССЗ у жінок після менопаузи не прискорюються, що вказує на те, що жінки не уникають ризику повністю, ризик у них зростає з віком, але з інтервалом у порівнянні з чоловіками. Американська Асоціація Серця (The American Heart Association – АНА) опублікувала оновлені рекомендації з профілактики ССЗ у жінок [82], у яких наголошується на тому, що рекомендації однакові як для чоловіків, так і для жінок, за деякими винятками. Рекомендовано використання Фремінгемської шкали, яка тепер включає в себе категорію "ідеального кардіоваскулярного здоров'я": відсутність підвищеного рівня ФР, ІМТ <25 кг/м², регулярна – від помірної до інтенсивної – фізична активність і здорове харчування. За даними дослідження «US Women's Health Initiative», лише 4% жінок відповідають таким критеріям, у 13% не було ФР, але вони не дотримувалися здорового способу життя [83]. Існувала різниця у 18% між основними серцево-судинними подіями на користь ідеального способу життя у порівнянні з групою без ФР: 2,2% і 2,6% протягом 10 років відповідно.

Найбільш важлива нова інформація

- Для визначення тактики надання медичної допомоги жінкам, які не мають симптомів ССЗ, та особам старших вікових груп рекомендується застосування шкали оцінки ризику.

Існуючі недоліки у доказовій базі:

- Існує необхідність проведення досліджень щодо визначення тактики лікування молодих людей з високим рівнем ФР.

3.4. Психосоціальні фактори ризику

Основні тези

- Низький соціально-економічний статус, відсутність соціальної підтримки, стрес на роботі та в сімейному житті, депресія, тривога, ворожість і тип особистості D сприяють як збільшенню ризику розвитку ССЗ, так і погіршенню клінічного перебігу та прогнозу ССЗ.

- Ці фактори мають негативний вплив на прихильність до лікування, дотримання заходів по модифікації способу життя та пропаганду здорового способу життя в окремих пацієнтів та популяції в цілому. Крім того, виявлено, що окремі психобіологічні фактори беруть безпосередню участь у патогенезі ССЗ.

Рекомендації щодо психосоціальних факторів

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
--------------	------	--------	---------	--------------

Психосоціальні ФР повинні бути оцінені під час співбесіди з лікарем або з використанням стандартизованих анкет. Рекомендується розглянути доцільність використання спеціальних підходів ведення таких пацієнтів з метою покращання якості життя та прогнозу ІХС.	Па	В	Сильний	84-86
--	----	---	---------	-------

3.4.1 Фактори ризику

Низький соціально-економічний статус

Результати декількох проспективних досліджень показали, що чоловіки та жінки з низьким соціально-економічним статусом, який визначається як низький рівень освіти, низький рівень доходів, непрестижна робота або проживання у бідних районах, мають підвищений ризик смертності від усіх причин, а також – від ССЗ [відносний ризик (ВР) ~ 1.3-2.0] [87-91].

Соціальна ізоляція і низька соціальна підтримка

Дані останніх систематичних оглядів підтверджують, що соціально ізольовані люди мають підвищений ризик передчасної смерті від ССЗ. Аналогічно, відсутність соціальної підтримки призводить до зниження виживання і погіршує прогноз у людей з клінічними проявами ССЗ (ВР ~ 1.5-3.0) [92,93].

Стрес на роботі і в сімейному житті

Результати недавнього огляду досліджень свідчать про те, що у чоловіків високий рівень стресу, пов'язаного з роботою – наприклад, високі психологічні вимоги, відсутність соціальної підтримки, робота, що призводить до напруження – є ФР розвитку ССЗ [співвідношення шансів (СШ) 1.5] [94,95]. Досліджень, проведених за участю жінок, було надто мало, щоб зробити остаточні висновки [94]. Конфлікти, кризи, та довготривалі стреси у сімейному житті також призводять до збільшення ризику виникнення ІХС [співвідношення ризиків (СР) ~ 2.7-4.0], особливо у жінок (ВР ~ 2.9-4.0) [96,97].

Депресія

Кілька проведених систематичних оглядів та метааналізів показали, що клінічна депресія є предиктором розвитку ІХС (ВР 1,6 і 1,9) [98-100] і погіршує її прогноз (СШ 1,6 і 2.4) [100-102]. Соціальна підтримка протидіє негативному впливу депресії [103], у той час, як відсутність підтримки посилює її негативні наслідки [104].

Тривога

Результати великих епідеміологічних досліджень вказують на те, що панічні атаки збільшують ризик розвитку серцево-судинних подій (СР 1,7 і 4,2 відповідно) [105,106], генералізовані тривожні розлади, фобії та панічні атаки можуть погіршувати перебіг ІХС (СШ 1.01 і 2.0 відповідно). На відміну від цих досліджень, нещодавно проведений аналіз великого проспективного дослідження показав, що смертність від усіх причин була нижчою у тривожних пацієнтів з ССЗ (СР 0.7). Більш висока смертність може спостерігатись тільки у хворих після інфаркту міокарда зі зниженням систолічної функції лівого шлуночка (СР 1.3) [110], що дозволяє припустити різнонаправлений вплив тривоги у різних підгрупах хворих з ССЗ. Однак два останніх метааналізи підтвердили, що тривожність є незалежним чинником ризику розвитку ІХС (СР 1.3), [111] та несприятливих подій, що виникають після інфаркту міокарда (СШ 1.5 і 1.7, відповідно) [112]

Ворожість і гнів

Ворожість – риса особистості, яка характеризується надмірними проявами недовіри, гніву та злості і намаганнями брати участь в агресивних, неадекватних соціальних відносинах.

Нещодавно проведений метааналіз підтвердив, що гнів і ворожість пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних подій як у здорових, так і хворих на ІХС (HR 1.2) [113].

Відсутність демонстрації проявів гніву також може мати негативне значення, тому що пацієнти з ССЗ, які намагаються приховати прояви гніву, мають підвищений ризик несприятливих подій (СШ 2.9) [114].

Особистість типу D

На відміну від людей, які мають депресивні та тривожні симптоми, структура особистості типу D (страждалець) характеризується суперечливістю: особистість відчуває широкий спектр негативних емоцій (негативний афект), але стримує їх прояви по відношенню до оточуючих (соціальне гальмування). Пацієнти з типом особистості D мають гірший прогноз перебігу ССЗ (СШ 3.7) навіть після корекції симптомів депресії, стресу і гніву [115].

3.4.2 Кластеризація психосоціальних факторів ризику та поведінкових механізмів

У більшості випадків в одного індивідуума або соціальної групи можна виявити декілька психосоціальних ФР. Так, як у жінок, так і у чоловіків, які мають низький соціально-економічний статус та/або перебувають у стані постійного хронічного стресу, частіше зустрічаються такі ФР, як депресія, ворожість та соціальна ізоляція [116,117].

Механізмами, через які психосоціальні фактори впливають на ризик ССЗ, є нездоровий спосіб життя – куріння, нездорове харчування, низький рівень фізичної активності, збільшення використання послуг охорони здоров'я та низька прихильність до дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя або прийому фармакологічних препаратів [88, 90, 116-119]. Фінансові бар'єри доступу до медичної допомоги мають негативний вплив на результати лікування ГІМ [91].

Негативний вплив наявності депресії на ризик ССЗ може бути частково пов'язаний з прийомом ними трициклічних антидепресантів [121, 122].

Крім того, у пацієнтів з депресією та/або ознаками хронічного стресу відмічаються порушення вегетативної нервової системи, в тому числі, зменшення варіабельності ЧСС, функції гіпоталамо-гіпофізарної системи та інших ендокринних органів, що призводить до змін системи гемостазу, розвитку хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції та порушення перфузії міокарда [117, 118, 120].

3.4.3 Оцінка психосоціальних факторів ризику

Проведення оцінки психологічних та соціальних факторів у пацієнтів з ССЗ та осіб з ФР розвитку ССЗ визначає обсяг заходів профілактики. У багатьох країнах використовують стандартизовані підходи для оцінки ступеня депресії, тривоги, ворожості, соціально-економічного статусу, рівня психосоціального стресу та типу особистості D [115, 123]. Інформацію щодо попередньої оцінки цих факторів лікарем при зборі анамнезу пацієнта викладено у таблиці 6.

Таблиця 6. Основні запитання для оцінки психосоціальних факторів ризику в клінічній практиці

Низький соціально-економічний статус	Яка у Вас освіта?
	Ваша робота пов'язана з фізичною працею?
Стрес на роботі та в сім'ї	Чи справляєтеся Ви з Вашими обов'язками на роботі?
	Чи задовольняє Вас ваша заробітна плата?
	Чи є у вас серйозні проблеми з Вашим чоловіком (дружиною)?
Соціальна ізоляція	Ви живете один?
	Вам не вистачає близького друга?

Депресія	Чи відчуваєте Ви пригнічення, депресію або безнадію?
	Чи втратили Ви інтерес та задоволення від життя?
Тривога	Чи часто Ви буваєте знервованим, тривожним або роздратованим?
	Чи часто Ви не можете позбутися тривожних думок або контролювати їх?
Ворожість	Чи часто Ви буваєте сердитим через дрібниці?
	Чи часто Вас дратує поведінка інших людей?
Особистість типу D	Чи часто Ви відчуваєте занепокоєння, дратівливість або депресію?
	Чи уникаєте Ви ділитися своїми думками та почуттями з іншими людьми?

Низький рівень освіти та/або відповідь «Так» мінімум на одне питання свідчить про те, що рівень ризику у пацієнта перевищує той, який визначено за допомогою шкали SCORE або виділення пріоритетних категорій. Лікаря потрібно обговорити з пацієнтом питання щодо впливу психосоціальних факторів на якість життя та розвиток ССЗ та розглянути можливість призначення індивідуальних заходів корекції (див. Розділ 4.5). Не рекомендується проводити рутинний скринінг депресії у всіх пацієнтів – за умови відсутності можливостей надання медичної допомоги це не призводить до покращання прогнозу щодо ССЗ [124].

Найбільш важлива нова інформація

Останній метааналіз показав, що симптоми тривоги та тип особистості D підвищують ризик розвитку ССЗ і сприяють погіршенню їх клінічного перебігу.

Існуючі недоліки у доказовій базі:

Доказова база щодо того, що рутинний скринінг психосоціальних ФР сприяє зменшенню виникнення ССЗ та розвитку їх ускладнень є недостатньою, а проведення такого скринінгу поки що не призводить до оптимізації моделі надання медичної допомоги.

3.5 Інші біомаркери ризику

Основні тези

- Нові біомаркери незначною мірою модифікують рівень ризику, визначений за допомогою моделі оцінки ризику SCORE.
- У пацієнтів, чий рівень ризику при визначенні за допомогою SCORE помірний, можна визначати рівень високочутливого СРБ і гомоцистеїну.

Незважаючи на те, що кількість нових ФР розвитку ССЗ щороку збільшується, підхід з використанням доказової бази щодо клінічної ефективності потенційних ФР значно обмежує їх прогностичну цінність. Вибір нових біомаркерів у даних КН проводився виключно з урахуванням результатів порівняльних досліджень – щодо прогностичної цінності нових порівняно з традиційними ФР – у визначенні або модифікації рівня захворюваності або смертності упродовж 10-річного періоду. Використовували лише ті біомаркери, рівень яких можна було визначити за допомогою стандартизованих методик, які пройшли атестацію, які вважали за доцільне впровадити у клінічну практику, з урахуванням співвідношення вартості та ефективності при проведенні оцінки рівня індивідуального ризику в масштабах популяції. Після виключення нових біомаркерів, які мають відношення до метаболізму глюкози, ліпідного обміну та специфічних біомаркерів ушкодження органів-мішеней, аналіз яких проводиться у

відповідних розділах (див. Розділ 4), виділено дві групи системних біомаркерів, які можуть бути використані для оцінки ризику ССЗ:

Маркери запалення – СРБ, фібриноген.

Маркери гемостазу – гомоцистеїн, ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2 (LpPLA2).

Рекомендації щодо тромботичних маркерів гемостазу

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
У пацієнтів з незначним або помірним ризиком ССЗ для уточнення рівня ризику можна визначити рівень гомоцистеїну.	ІІ	В	Слабкий	128
Гомоцистеїн не рекомендується визначати з метою контролю ефективності заходів профілактики ССЗ.	ІІІ	В	Сильний	128
Ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза може бути визначена при проведенні оцінки ризику у пацієнтів з високим ризиком повторних гострих атеротромботичних подій.	ІІ	В	Слабкий	129

Рекомендації щодо маркерів запалення

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
У пацієнтів з невизначеним або помірним ризиком ССЗ для уточнення рівня ризику можна визначити рівень високочутливого СРБ.	ІІ	В	Слабкий	125
Не рекомендується проводити визначення рівня високочутливого СРБ з метою уточнення рівня ризику у безсимптомних пацієнтів з низьким та високим рівнем ризику.	ІІІ	В	Сильний	126
У пацієнтів з невизначеним або помірним ризиком ССЗ для уточнення рівня ризику можна визначити рівень фібриногену.	ІІ	В	Слабкий	127
Не рекомендується проводити визначення рівня фібриногену з метою уточнення рівня ризику у безсимптомних пацієнтів з низьким та високим рівнем ризику.	ІІІ	В	Сильний	127

3.5.1 Маркери запалення: високочутливий С-реактивний білок, фібриноген

Результати великого проспективного дослідження свідчать про те, що високочутливий СРБ є ФР, який уособлює негативний ефект ряду метаболічних та деяких інших, менш інформативних факторів запалення, що беруть участь у розвитку нестабільності атеросклеротичної бляшки; вплив цього ФР на прогноз аналогічний впливу «класичних» ФР.

СРБ може бути використаний для оцінки ризику в осіб, чий рівень ризику є помірним при проведенні оцінки з використанням шкали SCORE [125, 126]. Тим не менш, існує ряд обмежень для широкого використання цього біомаркера для оцінки ризику в клінічній практиці:

- Наявність факторів, що впливають на рівень показника: залежність від інших «класичних» ФР.
- Відсутність точності: обмежене «діагностичне вікно» між рівнем високочутливого СРБ та ризиком ССЗ.
- Відсутність специфічності: підвищений рівень СРБ може бути проявом інших причин захворюваності та смертності, не пов'язаних з ССЗ – наприклад, процесу запалення в організмі
- Відсутність прямої залежності між підвищенням рівня високочутливого СРБ та підвищенням ризику ССЗ.
- Відсутність заходів або препаратів, що впливають на рівень СРБ і при цьому призводять до зниження ризику ССЗ.
- Більш висока вартість визначення СРБ порівняно з визначенням «класичних» ФР – наприклад, рівня глікемії або ліпідів.
- Аналогічні положення стосуються також фібриногену [127].

3.5.2. Маркери тромбозу

Гомоцистеїн

Рівень гомоцистеїну – незалежний і точний ФР розвитку ССЗ. Ступінь впливу показника на рівень ризику невеликий, і часто його не можна визначити внаслідок впливу інших факторів – характеру харчування, метаболічних факторів (наприклад, при захворюванні нирок) та параметрів способу життя [128]. Крім того, в дослідженнях щодо використання препаратів вітамінів групи В для зниження рівня гомоцистеїну не виявлено зниження ризику ССЗ [128]. Все це з урахуванням вартості проведення тесту призводить до того, що гомоцистеїн відноситься до маркерів "другої лінії" для оцінки ризику розвитку ССЗ.

Ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2

Не так давно виявилось, що LpPLA2 є високоточним та незалежним прогностичним фактором розриву бляшки і розвитку тромботичних ускладнень. Ступінь впливу показника на рівень ризику в популяції залишається незначним; результати проведених досліджень мають ряд недоліків і надають можливість неоднозначної оцінки. Все це з урахуванням вартості проведення тесту призводить до того, що LpPLA2 також відноситься до маркерів "другої лінії" для оцінки ризику розвитку ССЗ. [129].

Найбільш важлива нова інформація

Загалом, нові біомаркери можуть надати додаткову цінну інформацію для оцінки ризику розвитку ССЗ в окремих підгрупах пацієнтів – з помірним, невизначеним або нетиповим рівнем ризику (наприклад, у пацієнтів з безсимптомним перебігом захворювання при відсутності «класичних» ФР, але при наявності менш типових порушень – метаболічних, запалення, ендокринних розладів, соціальних умов – які потенційно можуть призвести до розвитку атеросклерозу або проявів прогресування атеросклеротичного процесу.

Існуючі недоліки у доказовій базі:

Як для біомаркерів з доведеною ефективністю їх використання при проведенні оцінки ризику, так і для нових, які можуть виникнути в майбутньому, існує необхідність виділення специфічних груп – з проміжним, невизначеним або нетиповим рівнем ризику розвитку ССЗ, у яких використання цих біомаркерів буде максимально ефективним, зокрема, для раннього призначення заходів первинної профілактики.

3.6. Використання методик візуалізації для профілактики серцево-судинних захворювань

Основні тези

Методики візуалізації можуть бути використані для оцінки ризику ССЗ в осіб з помірним рівнем ризику.

Рекомендації щодо використання методик візуалізації

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Безсимптомним пацієнтам з помірним рівнем ризику для оцінки ризику рекомендується проводити сканування сонних артерій для визначення товщини комплексу інтима-медія (КІМ) та/або виявлення атеросклеротичних бляшок.	Іа	В	Сильний	125
Безсимптомним пацієнтам з помірним рівнем ризику для оцінки ризику рекомендується проводити визначення індексу «гомілка-плече».	Іа	В	Сильний	126
Безсимптомним пацієнтам з помірним рівнем ризику для оцінки ризику рекомендується проводити КТ для визначення рівня коронарного кальцію.	Іа	В	Слабкий	127
Безсимптомним пацієнтам з помірним рівнем ризику, в тому числі пацієнтам, які ведуть малорухомий спосіб життя та планують розпочати інтенсивні фізичні тренування, для оцінки ризику рекомендується проводити ЕКГ-пробу з дозованим фізичним навантаженням, особливо, у випадку необхідності визначення таких показників, як толерантність до фізичного навантаження.	Іб	В	Сильний	127

Об'єктивну оцінку ступеня атеросклерозу коронарних артерій можна отримати за допомогою різних методів, таких як ЕКГ-проба з дозованим фізичним навантаженням – на велоергометрі або тредмілі, стрес-ехокардіографія або радіонуклідна сцинтиграфія. На жаль, у частини пацієнтів першим проявом ССЗ може бути раптова серцева смерть. Виявлення безсимптомних хворих є важливою умовою ефективності програм профілактики.

При визначеному рівні ФР ступінь атеросклерозу може бути різним. Така варіабельність проявів захворювання, очевидно, пов'язана з генетичною схильністю, комбінацією різних ФР та взаємодією між генотипом та факторами навколишнього середовища. Визначення доклінічних проявів захворювання може надати додаткову інформацію щодо рівня ризику. Рекомендується розглянути можливість та доцільність – з урахуванням співвідношення «вартість/ефект» – проведення у безсимптомних пацієнтів неінвазивних методів дослідження, які дають можливість прямої або непрямої оцінки ступеня атеросклерозу та моніторингу його проявів – УЗД сонних артерій, емісійної КТ, мультidetекторної КТ, визначення індексу «гомілка-плече» та МРТ.

3.6.1. Рання діагностика серцево-судинних захворювань в осіб з безсимптомним перебігом за допомогою магнітно-резонансної томографії

Проводили аналіз можливості використання МРТ для оцінки ступеня стенозу коронарних артерій. Діагностична цінність цього методу дослідження на даний час обговорюється [141, 142]. На сьогоднішній день чутливість, специфічність і надійність цього методу недостатня для надання рекомендацій щодо його застосування при проведенні скринінгу коронарного стенозу у безсимптомних пацієнтів.

Останнім часом, при проведенні МРТ у безсимптомних пацієнтів з субклінічними ознаками атеросклерозу було виявлено ремоделювання стінки коронарних артерій, що дає можливість використання цієї методики при проведенні заходів профілактики розвитку ССЗ [143]. Проведення МРТ *in vitro* – на зразках сонної артерії, аорти та коронарних артерій, отриманих при аутопсії – показало можливість диференціації компонентів атеросклеротичної бляшки [144]. Технічний прогрес надає можливість створення тривимірного чорно-білого зображення судин, що дозволяє розрізнити нормальні та уражені судини *in vivo* [145]. В даний час МРТ є перспективним інструментальним методом, який використовується при проведенні наукових досліджень, але його використання у клінічній практиці залишається обмеженим, і на даний час МРТ не рекомендується для скринінгу пацієнтів з високим ризиком розвитку ССЗ [146].

3.6.2. Оцінка вмісту кальцію у коронарних судинах

Наявність кальцію в судинній стінці є ознакою атеросклерозу коронарних артерій [147]. З іншого боку, атеросклероз коронарних артерій не завжди супроводжується накопиченням кальцію у стінках судин. Ступінь кальцифікації корелює з загальною площею атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях [147]. Кальцифікація коронарних артерій не є показником ступеня стабільності атеросклеротичної бляшки [148]. У пацієнтів з ГКС ступінь кальцифікації коронарних артерій вищий, ніж у контрольній групі пацієнтів без встановленого діагнозу ІХС [149]. Крім того, рівень маркерів запалення у пацієнтів з ГКС також був вищим [150], що свідчить про доцільність оцінки загальної площі атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях за допомогою індексу кальцифікації [151].

Більшість наукових досліджень щодо оцінки наявності атеросклерозу і ступеня кальцифікації коронарних судин пов'язані з використанням індексу Агатстона (Agatston score) [152].

Нещодавно була надана пропозиція щодо заміни індексу волюметричними показниками, такими як загальний обсяг кальцію (мм^3), маса кальцію (мг), або щільність кальцію ($\text{мг}/\text{мм}^3$). З клінічної точки зору поки що невідомо, чи інформативність цих нових показників вища, ніж у Agatston score [153]. Інформативність індексу збільшується при урахуванні таких показників, як вік та стать [153].

Наявність кальцію в коронарних артеріях не завжди є показником гемодинамічно значимого стенозу коронарних артерій – специфічність індексу кальцифікації щодо наявності стенозу у $\geq 50\%$ становить лише 50%. Непорозуміння щодо інтерпретації результатів дослідження, описані в останні роки, відносно зв'язку між наявністю кальцію в коронарних артеріях та наявністю ІХС, частково пов'язані з термінологією: наявність кальцію в коронарних артеріях є проявом коронарного атеросклерозу (захворювання коронарних артерій), але не завжди проявом ІХС (ураження коронарних артерій атеросклеротичною бляшкою зі зменшенням діаметру коронарних артерій $\geq 50\%$).

Індекс кальцифікації має дуже високий рівень негативного прогностичного значення: значення індексу Агатстона «0» означає практично 100% вірогідність виключення стенозу коронарних артерій [154]. Проте результати останніх досліджень ставлять під сумнів негативну прогностичну цінність індексу кальцифікації: допускається можливість наявності гемодинамічно значимого стенозу коронарних артерій при відсутності кальцифікації коронарних судин. Таке явище частіше спостерігається при нестабільній стенокардії та ГІМ без підйому сегменту ST порівняно зі стабільною стенокардією та у пацієнтів молодого віку [155]. Прогностична значимість індексу кальцифікації була продемонстрована у ряді проспективних досліджень [156].

Індекс Агатстона є незалежним маркером ризику щодо розвитку ІХС [157] та прогнозу захворювання [158]. Дослідження The Rotterdam calcification study показало, що верхній діапазон значень індексу свідчить про 12-кратне збільшення ризику розвитку ГІМ, незалежно від класичних ФР, навіть у людей старечого віку [159]. Незважаючи на широке використання індексу кальцифікації, існуюча доказова база свідчить про доцільність застосування цієї методики лише у пацієнтів з помірним рівнем ризику [137]. Рівень опромінення при адекватному застосуванні методики становить близько 1 mSv. Нещодавно проведені дослідження показали, що мультidetекторна КТ коронарна ангіографія зі зниженим рівнем опромінення є високоефективним методом дослідження для уточнення рівня ризику як серед пацієнтів з низьким, так і високим рівнем ризику [160].

3.6.3 Ультразвукове дослідження сонних артерій

Результати популяційних досліджень свідчать про наявність кореляції між ступенем атеросклерозу в артеріях певної локалізації та наявністю атеросклерозу в інших ділянках артеріального русла [130]. Діагностика ураження артерій у практично здорових людей базується на дослідженні периферичних судин кінцівок та сонних артерій. Оцінка ризику проводиться за результатами вимірювання товщини КІМ, виявлення атеросклеротичних бляшок та їх характеристики.

Значення КІМ залежить не лише від наявності атеросклерозу, але і від ступеня гіпертрофії/гіперплазії м'язового шару судини, який може бути пов'язаний з генетичними факторами, АГ та віковими склеротичними змінами [132]. Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між значенням КІМ та ризиком ССЗ, пороговим вважається значення КІМ у 0,9 мм. Особи без ІХС, у яких значення КІМ перевищує порогове, мають підвищений ризик розвитку ускладнень ССЗ та інсульту. Незважаючи на те, що рівень ризику буде дещо нижчим після статистичної корекції відносно рівня традиційних ФР, при збільшенні значення КІМ ризик залишається високим [130].

При використанні КІМ для прогнозування виникнення інсульту залежність не є лінійною, зростання частоти випадків інсульту більш виражене в діапазоні низьких значень КІМ [130]. Зв'язок між значенням КІМ та ризиком розвитку ускладнень ССЗ протягом 4-7 років у пацієнтів без клінічних симптомів ССЗ також не є лінійним [131].

Бляшка характеризується як локальне утворення внутрішньої оболонки судини, товщина якого становить $\geq 0,5$ мм або 50% КІМ, або як будь-яке потовщення КІМ, що становить 1,5 мм та більше. Характеристиками бляшок є їх кількість, розмір, нерівномірність структури та щільність при УЗД – пропускають ехо-сигнал «прозорі» або кальцифіковані. Наявність бляшок свідчить як про зростання вірогідності наявності стенозу коронарних артерій, так і про підвищений ризик порушень мозкового кровообігу. Наявність у пацієнтів «прозорої» бляшки вказує на підвищений ризик цереброваскулярних подій порівняно з пацієнтами, які мають бляшку з ознаками кальцифікації.

Визначення особливостей бляшки при проведенні УЗД сонних артерій дозволяє оцінити прогноз щодо розвитку ішемічного інсульту [131]. Пацієнти, в яких виявлено «прозору» бляшку з ознаками стенозу артерії мають значно вищий ризик розвитку цереброваскулярних подій порівняно з пацієнтами, у яких виявлено бляшки іншого типу. УЗД сонних артерій – це неінвазивний метод оцінки субклінічного атеросклерозу. Значення КІМ сонних артерій є незалежним фактором прогнозу розвитку церебральних та коронарних ускладнень ССЗ, але його діагностична цінність вища в осіб жіночої статі порівняно з чоловіками. Існуюча доказова база свідчить про те, що УЗД сонних артерій дає можливість отримання додаткової інформації – порівняно з оцінкою традиційних ФР – щодо рівня ризику, що впливає на прийняття рішення щодо призначення медикаментозної терапії з метою первинної профілактики.

Доведено, що такий показник, як жорсткість артерії, може надати додаткову інформацію для стратифікації пацієнтів високого ризику. Підвищення жорсткості артерії в більшості випадків свідчить про ураження артеріальної стінки, що було показано у пацієнтів з АГ [161,162].

3.6.4. Індекс «гомілка-плече»

Індекс «гомілка-плече» є простим у визначенні та точним тестом, який дозволяє виявити атеросклеротичні зміни судинної стінки у безсимптомних пацієнтів. Значення індексу $<0,9$ вказує на наявність $\geq 50\%$ стенозу на ділянці між аортою та дистальними артеріями нижніх кінцівок. Завдяки своїй чутливості (79%) та специфічності значення індексу $<0,90$ вважається надійним маркером ураження периферичних артерій [133]. Значення індексу, яке свідчить про виражене ураження периферичних артерій, надає додаткову клінічну інформацію, тому що від 50% до 89% таких пацієнтів не мають типових симптомів проявів захворювання (переміжна кульгавість) [134]. Значення індексу «гомілка-плече» $<0,9$ виявляється у 12-27% осіб старше 55 років з безсимптомним перебігом захворювання. Навіть серед осіб старшого віку (71-93 роки) низький індекс свідчить про високий ризик розвитку ССЗ. Індекс «гомілка-плече» є предиктором подальшого розвитку стенокардії, ГІМ, застійної серцевої недостатності, необхідності у проведенні АКШ, розвитку інсульту або необхідності оперативного втручання на сонних артеріях [135]. Індекс «гомілка-плече» має зворотній зв'язок з ризиком розвитку ССЗ [163].

3.6.5. Офтальмоскопія

Доведено наявність зв'язку між ступенем атеросклерозу артерій сітківки та ступенем атеросклерозу коронарних артерій, рівнем ЗХС, тригліцеридів і аполіпропротеїну В [164]. Тим не менш, місце офтальмоскопії в оцінці ризику розвитку судинних захворювань поки що залишається невизначеним.

Найбільш важлива нова інформація

- УЗД судин є адекватним методом оцінки ризику у безсимптомних пацієнтів з помірним рівнем ризику розвитку ССЗ.
- Вимірювання індексу кальцифікації коронарних артерій є адекватним методом оцінки ризику у безсимптомних пацієнтів з помірним рівнем ризику розвитку ССЗ.

Існуючі недоліки у доказовій базі:

- Існує потреба у проведенні додаткових досліджень для визначення ролі КТ при проведенні скринінгу пацієнтів без симптомів ССЗ.
- На даний час не проведено проспективних досліджень (Рівень доказовості А) щодо визначення ефективності сканування коронарних артерій.
- Проведення МРТ з метою виявлення судинних бляшок може надати додаткову інформацію щодо рівня ризику у безсимптомних пацієнтів, але існуюча на даний час доказова база недостатня.

3.7. Інші захворювання, що призводять до високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань

Атеросклероз є запальним захворюванням, при якому імунні механізми взаємодіють з метаболічними ФР та призводять до виникнення та поширення ураження артеріального русла [170]. Ряд захворювань як інфекційного, так і неінфекційного генезу призводять до розвитку хронічного запалення і збільшення частоти ССЗ. На даний час не розроблено оптимальної тактики профілактики цих захворювань та не проведено рандомізованих досліджень щодо прогнозу таких пацієнтів. Ефективною тактикою, навіть за умови відсутності рандомізованих досліджень, вважається корекція ФР.

Рекомендації щодо інших захворювань, які призводять до підвищення ризику виникнення серцево-судинних захворювань

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
--------------	------	--------	---------	--------------

У пацієнтів с ХЗН рекомендується проводити оцінку ФР, як і в осіб дуже високого ризику.	I	C	Сильний	165,166
Рекомендується проводити обстеження всіх осіб з обструктивним апное уві сні з визначенням рівня ризику та призначенням корекції ФР.	Па	A	Сильний	167,168
Рекомендується проводити обстеження всіх осіб чоловічої статі з еректильною дисфункцією з визначенням рівня ризику та призначенням корекції ФР.	Па	B	Сильний	169

3.7.1. Грип

Епідемія грипу призводить до збільшення подій з боку серцево-судинної системи. Вакцинація населення проти грипу є ефективним та недорогим заходом популяційної профілактики, який призводить до зменшення виникнення клінічних негативних подій [171]. Пацієнтам з ССЗ рекомендується планово проводити щорічну вакцинацію проти грипу [172].

3.7.2. Хронічні захворювання нирок (ХЗН)

У пацієнтів з ХЗН часто виявляється АГ, дисліпідемія та ЦД. Вони є основними ФР виникнення та прогресування ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу та призводять до прогресування ниркової недостатності – тому таких пацієнтів, як правило, лікують менш «активно», ніж пацієнтів без порушення функції нирок [165]. У пацієнтів з ХЗН спостерігається підвищення рівня медіаторів запалення та факторів, що сприяють прогресуванню кальцифікації, та зниження рівня інгібіторів кальцифікації, що сприяє розвитку ушкодження судинної стінки та її кальцифікації [136]. Наявність мікроальбумінурії збільшує ризик розвитку ССЗ в 2-4 рази. Зниження ШКФ є показником підвищеного ризику розвитку ССЗ і смертності від усіх причин. У великому когортному дослідженні було доведено, що анемія, зниження ШКФ і мікроальбумінурія є незалежними предикторами ССЗ та зменшення виживання при наявності ССЗ [173].

Існує кількісний зв'язок між зниження ШКФ і ризиком розвитку ССЗ: пацієнти з помірним ступенем зниження ниркової функції (стадія 3, ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²) мають у 2-4 рази більший ризик в порівнянні з пацієнтами, в яких немає проявів ХЗН. Ризик збільшується з 4 до 10 разів при 4-й стадії (ШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м²) і в 10-50 разів на 5 стадії ниркової недостатності (термінальна стадія) (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² або діаліз) [136].

Призначення гіполіпідемічних препаратів є ефективним заходом у більшості пацієнтів з ХЗН важкого ступеня, але без ГІМ або проведення процедур реваскуляризації в анамнезі: зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 0,85 ммоль/л (33 мг/дл) при призначенні комбінації сімвастатину у дозі 20 мг/д та езетімібу у дозі 10 мг/д призводить до зменшення частоти виникнення подій – нефатального ГІМ, коронарної смерті, ішемічного інсульту та випадків проведення процедур реваскуляризації [174].

3.7.3. Синдром обструктивного апное уві сні

Синдром обструктивного апное уві сні характеризується багаторазовим частковим або повним спазмом верхніх дихальних шляхів під час сну. Цей стан зустрічається у 9% дорослих жінок і 24% дорослих чоловіків [175].

Часті епізоди підвищення активності симпатичної нервової системи, підйом АТ, активація оксидативного стресу, викликаного болем та епізодами гіпоксемії, призводять до підвищення рівня медіаторів запалення і, таким чином, до розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [176]. Синдром обструктивного апное уві сні призводить до підвищення відносного ризику розвитку ССЗ і смертності від них на 70% [177]. Ступінь ризику у чоловіків від 40 до 70 років корелює з величиною індексу «апное-гіпопное» [167]. Проведення скринінгу

синдрому обструктивного апное уві сні та його лікування у пацієнтів з ІХС та АГ може призвести до зниження серцево-судинних ускладнень і серцевої смертності [168]

3.7.4. Ерекційна дисфункція

Ерекційна дисфункція визначається як нездатність досягти та підтримувати ерекцію, достатню для сексуальної активності; на ерекційну дисфункцію в тій чи іншій мірі страждають 52% дорослих чоловіків у віці від 40 до 70 років. Це може бути результатом психологічних, неврологічних, гормональних порушень, ураження артерій, порушення функції кавернозного тіла або комбінації цих факторів [179-181]. Ерекційна дисфункція часто виявляється при обстеженні осіб з ССЗ або наявністю декількох ФР їх розвитку. Ерекційна дисфункція є показником наявності ССЗ і предиктором майбутніх подій у чоловіків середнього віку і старше, але рівень ризику не перевищує той, який може бути отриманий при розрахунку за Фремінгемською шкалою [182-184]. Модифікація способу життя і адекватно призначена медикаментозна терапія є ефективними засобами в поліпшенні статевої функції у чоловіків з ерекційною дисфункцією [169].

3.7.5 Аутоімунні захворювання

3.7.5.1. Псоріаз

Псоріаз – незалежний ФР розвитку ГІМ. Для патофізіології псоріазу характерні збільшення кількості антигенів, активація Т-лімфоцитів та цитокінів Т-хелперів І типу, що призводить до утворення грубих червоних бляшок з елементами лущення, а у деяких пацієнтів – до розвитку артриту. Для псоріазу характерно підвищення рівня маркерів системного запалення, зокрема, СРБ. Ризик виникнення ГІМ при псоріазі вищий у молодих пацієнтів з важкими формами псоріазу, зменшується з віком та залишається високим навіть у випадку досягнення контролю класичних ФР. Пацієнти з важким перебігом захворювання мають більш високий ризик розвитку ГІМ, ніж пацієнти з легким перебігом, що узгоджується з гіпотезою щодо того, що причиною підвищення ризику виникнення ГІМ та серцево-судинної смертності при псоріазі є активація імунних механізмів [185,186].

3.7.5.2. Ревматоїдний артрит

У пацієнтів з ревматоїдним артритом ГІМ виникає вдвічі частіше, ніж в середньому у популяції. У таких пацієнтів відзначається також більш високий рівень смертності, що є однією з причин скорочення тривалості життя (на 5-10 років менше в порівнянні з пацієнтами без ревматоїдного артриту). Ризик розвитку ССЗ збільшується на ранній стадії захворювання, і його рівень перевищує той, який визначається за допомогою традиційних ФР, що, можливо, пов'язане з розвитком системного запалення та активації систем тромбоутворення.

Модифікація «традиційних» ФР – корекція способу життя, в т.ч., характеру харчування, відмова від куріння, підвищення рівня щоденної фізичної активності та призначення адекватної медикаментозної терапії мають надзвичайно важливе значення для зниження ризику у пацієнтів з псоріазом або ревматоїдним артритом.

Нерандомізовані обсерваційні дослідження показали зменшення частоти серцево-судинних подій та смертності від ССЗ у пацієнтів з ревматоїдним артритом та пацієнтів з псоріазом при лікуванні метотрексатом у дозах 10-20 мг на тиждень [187,188].

3.7.5.3. Системний червоний вовчак

У пацієнтів з системним червоним вовчаком спостерігається ендотеліальна дисфункція та підвищення ризику розвитку ІХС, що лише частково залежить від рівня «класичних» ФР.

Хронічне системне запалення у хворих на системний червоний вовчак, призводить до мікросудинної дисфункції коронарних артерій, порушення коронарного кровотоку та зниження резерву коронарного кровотоку. Мікроваскулярна дисфункція коронарних артерій є раннім маркером інтенсивного розвитку атеросклерозу коронарних артерій і може сприяти збільшенню захворюваності та смертності від ССЗ у цих пацієнтів [189].

3.7.6. Періодонтит

У пацієнтів з періодонтитом спостерігається дисфункція ендотелію, атеросклероз та підвищення ризику ГІМ та інсульту. Такі фактори, як низький соціально-економічний статус і куріння також відіграють значну роль у цих пацієнтів. Періодонтит можна вважати індикатором ризику погіршення стану серцево-судинної системи, тому рекомендується призначати лікування таким пацієнтам та проводити у них корекцію інших ФР розвитку ССЗ [190].

3.7.7. Судинні захворювання після радіаційного опромінення

Частота виникнення ІХС та інсульту збільшується через багато років після проведення опромінення з метою лікування лімфоми, раку молочної залози, злоякісних новоутворень голови та шиї [191,192].

В дослідженнях описано типові для атеросклерозу зміни, в т.ч. накопичення ліпідів, запалення і тромбоз [193]. Хворим після проведеного опромінення необхідно докласти великих зусиль для зменшення ризику розвитку негативних подій. Призначення статинів, в даній ситуації, може бути правильним.

3.7.8. Судинні захворювання після трансплантації

Захворювання судин серцевого алотрансплантату є провідною причиною захворюваності та смертності пацієнтів після пересадки серця. Це складний багатофакторний процес, в основі його лежать імунні та неімунні патогенетичні механізми, одним з заходів лікування патології судин серцевого алотрансплантату є модифікація супутніх «традиційних» ФР та оптимізація імуносупресії. До провідних ФР не імунного генезу належать гіперліпідемія, АГ, ЦД та гіпергомоцистеїнемія. Призначення статинів призводить до позитивного впливу на дисфункцію ендотелію, сповільнює розвиток ураження судин серцевого алотрансплантату та покращує виживання [194].

Найбільш важлива нова інформація

- Лікування періодонтиту позитивно впливає на ендотеліальну дисфункцію, яка є проявом ранніх ознак атеросклерозу.

Існуючі недоліки у доказовій базі:

- Рандомізовані дослідження проведено лише у хворих з ураженням судин після трансплантації.

4. Як проводити заходи профілактики ССЗ

4.1. Принципи зміни поведінки

Основні тези

- Когнітивно-поведінкові методи є ефективними при їх використанні з метою підтримки осіб, які намагаються дотримуватись засад здорового способу життя.

4.1.1. Вступ: чому людям важко змінити свій спосіб життя?

"Спосіб життя", як правило, базується на моделі поведінки, яка сформувалась упродовж тривалого часу. Модель поведінки формується у дитячому та підлітковому віці як результат взаємодії чинників навколишнього середовища та спадковості та підтримується або навіть пропагується соціальним оточенням у дорослому віці. Це призводить до появи відмінностей у стані здоров'я окремих осіб та соціальних груп. Ці фактори та надання складних або незрозумілих рекомендацій з боку медичного персоналу впливають на здатність дотримання здорового способу життя. Поінформованість щодо факторів, які формують модель поведінки, сприяє розумінню стану пацієнта та проведенню консультивання – наданню простих та докладних порад, що полегшує зміну моделі поведінки.

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Рекомендується застосовувати когнітивно-поведінкову стратегію (наприклад, мотиваційне інтерв'ю) з метою сприяння зміні способу життя.	I	A	Сильний	195, 196
У випадку необхідності та доцільності, повинні бути задіяні вузькоспеціалізовані медичні працівники (наприклад, медичні сестри, дієтологи, психологи тощо).	Па	A	Сильний	185, 197, 198
В осіб з дуже високим ризиком ССЗ рекомендується застосовувати мультифакторні заходи, що включають проведення освітніх заходів щодо здорового способу життя, режиму фізичного навантаження, управління стресом, а також – консультування щодо психосоціальних ФР.	I	A	Сильний	195, 197, 199, 200

4.1.2. Ефективна комунікація і когнітивно-поведінкова стратегія як засоби, що допомагають змінити спосіб життя

Дружні та позитивні взаємовідносини з пацієнтом є потужним засобом, який сприяє підвищенню індивідуальних можливостей хворого впоратися з хворобою та дотримуватись рекомендацій щодо здорового способу життя та прийому лікарських препаратів. Соціальна підтримка та догляд мають важливе значення для допомоги пацієнтові у підтримці здорових звичок та дотримання рекомендацій лікаря. Дуже важливо враховувати індивідуальний досвід кожного пацієнта, його сумніви та турботи, попередній досвід та обставини повсякденного життя. Проведення індивідуальних консультацій є важливим засобом щодо підвищення мотивації та прихильності пацієнта. Рекомендується максимально залучати пацієнта та осіб, що піклуються про нього (дружину/чоловіка та членів родини), до прийняття рішення щодо тактики лікування, що є запорукою їх активної участі у проведенні заходів щодо модифікації способу життя та прихильності до лікування. Використання принципів ефективного спілкування (табл.7) сприятиме лікуванню та профілактиці ССЗ.

Таблиця 7. Принципи ефективного спілкування для оптимізації зміни способу життя

• Приділяйте достатньо часу кожному пацієнту для створення сприятливих взаємовідносин – іноді навіть декілька хвилин можуть змінити ситуацію.
• Визнайте, що людина має своє особисте ставлення до своєї хвороби та факторів, що призвели до її виникнення.
• Заохочуйте пацієнта до висловлення своїх сумнівів та побоювань та самоаналізу рівня мотивації до зміни моделі поведінки – з метою підвищення шансів на успіх.
• Розмовляйте з пацієнтом на зрозумілій йому мові та підтримуйте будь-які позитивні зміни моделі поведінки.

- Задавайте питання, щоб пересвідчитися, що пацієнт зрозумів рекомендації та має необхідні засоби підтримки для їх дотримання.
- Визнайте, що повна зміна способу життя може виявитися важким завданням і що поступові зміни моделі поведінки при їх дотриманні пацієнтом часто мають більш постійний характер, ніж швидкі зміни.
- Прийміть як факт, що пацієнти можуть потребувати підтримки протягом тривалого часу та що більшість людей потребує постійної підтримки щодо зміни способу життя та дотримання змін.
- Переконайтеся, що весь медичний персонал, що надає консультації щодо зміни моделі поведінки, надає узгоджену інформацію.

Крім того, особи, які піклуються про пацієнта, можуть використовувати когнітивно-поведінкову стратегію для оцінки сподівань, очікувань, ставлення пацієнта до своєї здатності змінити модель поведінки та факторів, які будуть впливати на готовність до змін та готовність до підтримки цих змін. Заходи, направлені на зміну моделі поведінки, наприклад, мотиваційне інтерв'ю [201], сприяють підвищенню мотивації пацієнта та ефективності змін [196]. Попередній негативний досвід щодо невдалих спроб змінити поведінку часто призводить до більш низької ефективності і чергових невдач. Вирішальним кроком у зміні негативного досвіду на позитивний є допомога пацієнтові у визначенні для себе реальних цілей; правильне визначення мети в поєднанні з самоконтролем дотримання змін – основні засоби досягнення позитивного результату [202]. Це, в свою чергу, збільшує ефективність заходів модифікації поведінки, після чого можуть бути встановлені нові цілі. Просування вперед невеликими послідовними кроками – ключова умова довгострокової зміни поведінки [202]. Спосіб надання відповідної інформації повинен бути індивідуально адаптований для кожного пацієнта. Це потребує проведення навчання медичного персоналу щодо навичок профілактичного консультування.

Представлені «Десять стратегічних кроків» направлені на підвищення ефективності консультацій з питань зміни поведінки (таблиця 8) [203].

Таблиця 8. "Десять стратегічних кроків", спрямованих на покращення консультацій зі зміни поведінки

1.	Встановлення довірчих відносин з пацієнтом.
2.	Консультування усіх осіб з ССЗ або високим ризиком їх розвитку.
3.	Надання пацієнтові інформації щодо причинно-наслідкового зв'язку між способом життя та станом здоров'ям.
4.	Допомога особам щодо оцінки перешкод при зміні способу життя.
5.	Підвищення відповідальності пацієнтів щодо наслідків нездорової моделі поведінки.
6.	Залучення людей до процесу визначення та вибору ФР, які потрібно змінити.
7.	Використання комбінації стратегій, в т.ч., підтримки індивідуальної здатності до змін.
8.	Розробка плану щодо модифікації способу життя.
9.	За можливості, залучення інших медичних спеціалістів.

10. Моніторинг позитивних змін при постійному контакті.

4.1.3. Мультиmodalні поведінкові втручання

Поєднання знань та навичок медичного персоналу різного профілю (наприклад, лікарів, медсестер, психологів та фахівців з харчування, кардіореабілітації та спортивної медицини) з метою проведення різнопланових втручань сприяє оптимізації профілактичної діяльності [35, 202, 204, 205].

Мультиmodalні поведінкові втручання рекомендується застосовувати, в першу чергу, в осіб дуже високого ризику та у людей з клінічними проявами ССЗ. Ці заходи включають пропаганду здорового способу життя через зміну моделі поведінки, в т.ч., корекцію харчування, фізичні тренування, програми навчання заходам релаксації, контроль маси тіла і програми відмови від куріння для постійних курців [204]. Всі ці заходи позитивно впливають на клінічні симптоми захворювання, прихильність до медикаментозної терапії, зміну моделі поведінки та результат лікування ССЗ [195, 197, 198]. Рекомендується проводити корекцію психосоціальних чинників (стреси, соціальна ізоляція і негативні емоції), які перешкоджають зміні моделі поведінки як індивідуально, так і при проведенні групових консультацій [195, 204].

Існує доказова база того, що більш тривалі та ґрунтовні заходи призводять до досягнення кращих довгострокових результатів по відношенню до зміни поведінки і результатів лікування [195, 202]. Особи з низьким соціально-економічним статусом, пацієнти похилого віку або жіночої статі можуть потребувати розробки індивідуальних програм для забезпечення специфічних потреб щодо інформаційної та емоційної підтримки [202, 206].

Найбільш важлива нова інформація:

- Існуюча доказова база свідчить про те, що когнітивно-поведінкова стратегія є базовим компонентом заходів, спрямованих на зміну способу життя.

Існуючі недоліки у доказовій базі:

- Існуюча доказова база недостатня для вибору найбільш ефективного комплексу заходів в окремих групах пацієнтів (наприклад, молодий/старий, чоловіки/жінки, високий/низький соціально-економічний статус).

4.2. Куріння

Основні тези

- Припинення куріння є основним заходом, що позитивно впливає на серцево-судинну систему.

- Заходи популяційної профілактики, включаючи заборону куріння в публічних місцях, мають вирішальне значення для сприйняття куріння як реальної небезпеки для здоров'я.

Рекомендації щодо боротьби з курінням

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Куріння є сильним та незалежним ФР розвитку ССЗ; його необхідно уникати.	I	B	Сильний	207, 208
Пасивне куріння підвищує ризик розвитку ССЗ та його необхідно уникати.	I	B	Сильний	209, 210
Рекомендується заохочувати осіб молодого віку не починати палити.	I	C	Сильний	211

Усім курцям потрібно надавати рекомендації по відмові від куріння.	I	A	Сильний	212, 213
--	---	---	---------	----------

4.2.1. Вступ

Куріння є доведеною причиною розвитку ряду захворювань, причиною 50% випадків смерті курців, яких можна було б уникнути, половина з цих випадків пов'язана з ССЗ. Куріння призводить до підвищення ризику розвитку усіх ССЗ – ІХС, ішемічного інсульту, атеросклеротичного ураження периферичних артерій, аневризми черевної аорти. Оцінка за шкалою SCORE свідчить про збільшення вдвічі ризику смерті курців упродовж найближчих 10 років порівняно з тими, хто не палить. Відносний ризик розвитку ГІМ у курців >60 років вдвічі вищий, відносний ризик у курців <50 років у п'ять разів вищий порівняно з тими, хто не має цієї звички [214, 215].

Поширеність куріння в країнах Європи знижується, але залишається високим серед осіб, які мають низький рівень освіти; збільшення відмінностей щодо відмови від куріння, пов'язаних з рівнем освіти, виявлено в багатьох європейських країнах в останні роки [214, 216, 217]. При проведенні дослідження EUROASPIRE III було виявлено, що 30% респондентів були курцями на момент розвитку у них ГІМ, і цей показник знижувався наполовину, в середньому, через 1,5 роки. Опитування також показало недостатнє використання науково обґрунтованих методів припинення куріння [33].

Історично склалося, що курцями в основному були чоловіки, але за останній час рівень поширеності куріння серед жінок зрівнявся з показниками у чоловіків, а у деяких регіонах навіть перевищив їх. Ризик, пов'язаний з курінням, пропорційно вищий у жінок порівняно з чоловіками [215, 218]. Це може бути пов'язано з особливостями метаболізму нікотину – жінки засвоюють нікотин швидше, ніж чоловіки, особливо, у випадку прийому пероральних контрацептивів [219].

Коментар робочої групи:

Офіційна статистика, опублікована МОЗ України та Державною службою статистики, свідчить про зниження поширеності тютюнокуріння в Україні упродовж останніх років: частка осіб, віком 12 років і старше, які мають звичку тютюнокуріння, зменшилась з 25,6% у 2008 р. до 22,3% у 2011 р. Перерахунок даних Держкомстату для осіб, старше 18 років свідчить про те, що у 2011 році поширеність куріння серед дорослих чоловіків становила 46%, серед дорослих жінок – 6%, в середньому по країні – 24%. За інформацією прес-служби МОЗ України, поширеність тютюнокуріння в Україні зменшилась з 22,3% у 2011 р. до 21,8% у 2012 р., переважно – серед молодих осіб: у 2011 р. цю звичку мали 23,0% осіб віком 14-29 років, а у 2012 р. – 20,4%. Загалом у 2008-2012 рр. кількість курців в Україні, за даними Державної служби статистики, скоротилася з 10,07 млн. осіб до 8,35 млн. осіб або на 17% за чотири роки. У 2008-2013 роках реалізація сигарет в Україні зменшилась з 124 млрд. штук до 75 млрд. штук. Щорічне оціночне споживання сигарет мешканцями України скоротилося з 85 млрд. сигарет у 2008 році до приблизно 60 млрд. сигарет у 2011-2012 роках. Проте проблема тютюнокуріння все ще потребує подальшої уваги в Україні, і введення нових обмежень на законодавчому рівні спрямоване на її вирішення.

4.2.2. Доза та спосіб вживання тютюну

Ризик, пов'язаний з курінням, в першу чергу, пов'язаний з кількістю цигарок, що викурюються за день – виявлено пряму залежність доза/ефект, при відсутності безпечного порогового рівня. Іншим фактором, що впливає на ризик, є тривалість куріння, при цьому негативний вплив цієї шкідливої звички не залежить від особливостей вживання тютюну – негативний вплив має куріння всіх типів цигарок (з фільтром, низьким вмістом нікотину, «легких»), сигар, люльки [211]. Негативний ефект куріння стосується також куріння кальяну [221, 222]. Негативний вплив куріння більш виражений при вдиханні тютюнового диму, але

курці, які стверджують, що не вдихають дим (наприклад, ті, що курять люльку) також мають підвищений ризик розвитку ССЗ [211, 220]. Навіть вживання бездимного тютюну призводить до незначного, але статистично значимого підвищення ризику розвитку ГІМ та інсульту [223].

4.2.3. Пасивне куріння

Існуюча доказова база свідчить про те, що пасивне куріння збільшує ризик розвитку ІХС, при цьому відносний ризик є більшим, ніж очікуваний [209, 224, 225]. Очікуваний ризик розвитку ССЗ у людини, яка не курить, але живе з людиною, яка курить, збільшується на 30% [224], аналогічний ризик виникає і у разі впливу тютюнового диму на робочому місці [226]. Враховуючи високу поширеність ССЗ та значний рівень впливу тютюнового диму, очікуваний ефект від зменшення поширеності тютюнокуріння є значним. Дійсно, нещодавно прийняті заходи щодо заборони куріння у публічних місцях у різних регіонах призвели до вираженого зменшення частоти ГІМ [210]. Необхідно зменшити вплив тютюнового диму як на здорових людей, так і на хворих з ІХС.

4.2.4. Механізми негативного впливу куріння на ризик

Хоча точні механізми, за рахунок яких куріння збільшує ризик розвитку захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, не до кінця зрозумілі, на даний час відомо, що куріння підсилює як розвиток атеросклеротичного процесу, так і тромбоутворення. Механізми негативного впливу тютюнокуріння вивчалися в обсерваційних когортних дослідженнях, експериментальних дослідженнях, лабораторних дослідженнях на людях та тваринах [225, 227-229], результати досліджень свідчать про вплив куріння на функцію ендотелію [230, 231], окислювальні процеси [232], функцію тромбоцитів [233], процеси фібринолізу, запалення [234-238], модифікацію обміну ліпідів та вазомоторні функції.

Активні форми кисню – вільні радикали, які містяться у тютюновому димі – призводять до окислення ХС ЛПНЩ у плазмі, які, в свою чергу, запускають процес запалення в інтимі артерій за рахунок стимуляції адгезії моноцитів до судинної стінки, що призводить до прогресування атеросклерозу [232, 239-242]. В експериментальних дослідженнях було показано, що деякі з цих ефектів піддаються повному або частковому зворотному розвитку протягом короткого часу [243, 244]. Відмічається двофазна дія припинення куріння на рівень ризику розвитку ССЗ – відповідно до 2-х механізмів дії тютюнокуріння – швидкий та зворотній ефект на систему гемостазу та стабільність бляшки та більш тривалий ефект на механізми формування бляшки. Не представляється можливим досягти повного зникнення атеросклеротичних бляшок, і рівень ризику розвитку ССЗ у колишніх курців ніколи не буде таким, як в осіб, які ніколи не курили. Більшість досліджень, які стали основою формування сучасної доказової бази, свідчать про те, що нікотин має незначний вплив на розвиток атеросклеротичного процесу [227, 245], а нікотин-замісна терапія (НЗТ) не призводить до погіршення перебігу ССЗ [246, 247].

4.2.5. Відмова від куріння

Переваги відмови від куріння широко відомі [1, 372, 248]. Деякі позитивні зміни відбуваються практично відразу, інше – через певний проміжок часу. Дослідження, проведені за участі осіб без ССЗ, свідчать про те, що рівень ризику у колишніх курців займає проміжну позицію – між тими, хто курить, і тими, хто ніколи не курил [248]. Відмова від куріння після ГІМ є найбільш ефективним з усіх профілактичних заходів: систематичний огляд і метааналіз 20 когортних досліджень щодо припинення тютюнокуріння після ГІМ свідчить про позитивний вплив на показники смертності – 0,64 [95% довірчий інтервал (ДІ) 0,58-0,71] порівняно з тими, хто продовжував курити [249]. Позитивні наслідки відмови від куріння на рівень смертності не залежали від статі, тривалості спостереження, країни та часу проведення дослідження. Ризик розвитку ССЗ швидко зменшувався після припинення куріння, зі значним зниженням рівня смертності протягом перших 6 місяців [250]. Результати рандомізованих досліджень також свідчать про позитивний ефект від припинення куріння [251, 252]. Результати ряду досліджень

вказують на те, що через 10-15 років після відмови рівень ризику у колишніх курців наближається до рівня тих, хто ніколи не палив, однак ніколи не досягає їх рівня [248].

Альтернативою повної відмови від куріння є зменшення кількості цигарок – як компенсація ніотинової абстиненції, яка може зменшити очікуваний позитивний ефект на рівень ризику. Зменшення кількості цигарок не призводить до збільшення вірогідності повної відмови від куріння, але деякі автори рекомендують такий підхід у комбінації з ніотин-замісною терапією у тих курців, які не хочуть або не можуть кинути курити [11, 253].

Рекомендується надавати поради щодо повної відмови від тютюнокуріння всім курцям (табл. 9). Не існує вікових обмежень щодо позитивного ефекту відмови від куріння. Особам високого ризику, які не курять, та пацієнтам з ССЗ рекомендується надавати інформацію щодо негативного впливу пасивного тютюнокуріння та необхідності його уникати. Заходи популяційної профілактики, такі як заборона куріння в публічних місцях, оподаткування тютюнових виробів, інформаційно-пропагандистські кампанії в ЗМІ довели свою ефективність щодо профілактики тютюнокуріння та підтримки відмови від цієї шкідливої звички.

Таблиця 9. Використання стратегії «5 кроків» при наданні порад по відмові від куріння у клінічній практиці

A-Ask (Запитати)	Систематично дізнаватись про статус куріння за кожної можливості.
A-Advise (Надати пораду)	Однозначно закликати усіх курців відмовитись.
A-Assess (Оцінити)	Визначити ступінь залежності та готовність позбутись звички тютюнокуріння.
A-Assist (Допомога)	Узгодити стратегію відмови від куріння, встановити конкретну дату, проконсультувати щодо зміни моделі поведінки і фармакологічної підтримки.
A-Arrange (Домовитися)	Узгодити з пацієнтом режим подальшого спостереження.

Коментар робочої групи:

Наказом МОЗ України № 746 від 26.09.2012 р. затверджено «Методичні рекомендації для медичних працівників закладів охорони здоров'я з надання лікувально-профілактичної допомоги особам, які бажать позбутися залежності від тютюну».

Українська версія стратегії «5 кроків» носить назву «ЗОНДО» (Запитати, Оцінити, Надати пораду, Допомогти, Організувати спостереження і підтримку)

З – Запитати	Запитати кожного пацієнта, чи він курить
О – Оцінити	Оцінити бажання здійснити спробу відмовитися від куріння та рівень ніотинової залежності
Н – Надати пораду	Надати пораду всім курцям відмовитися від куріння
Д – Допомогти	Допомогти безпосередньо та/або направивши до відповідних служб
О – Організувати	Організувати спостереження і підтримку для пацієнта, який має намір відмовитися від куріння

[Контроль над тютюном в Україні. Другий Національний звіт. Видавництво ТОВ «Авега», 128 с. Київ, 2014 <http://moz.gov.ua/docfiles/Zvit-tutun-control2.pdf>]

Медична допомога при відмові від куріння

Відмова від тютюнокуріння – комплексний і важкий процес, тому що ця звичка викликає фармакологічну та психологічну залежність. Найбільш важливим прогностичним фактором успішної відмови від куріння є мотивація, рівень якої може бути збільшений за умови адекватної підтримки з боку лікаря. Порада лікаря – чітка та недвозначна – щодо необхідності повної відмови від куріння є важливим елементом початку процесу припинення куріння та збільшує шанси на успіх (СШ 1.66, 95% ДІ 1,42- 1.94) [225, 254]. Важливим імпульсом для відмови від куріння є підтвердження діагнозу ІХС, особливо у випадку необхідності реваскуляризації, наприклад, АКШ, ПКВ або інших хірургічних втручаннях на судинах. Оцінка готовності до відмови від тютюнокуріння, короткий підсумок щодо негативного впливу на стан здоров'я та узгодження плану дій з датами візитів з метою моніторингу та підтримки є вирішальними першими позитивними кроками у клінічній практиці (рис. 7).

Заходи по відмові від тютюнокуріння, розпочаті на госпітальному етапі, потрібно продовжити тривалий час після виписки – для досягнення поставленої мети [255]. При розробці програми відмови від тютюнокуріння щодо психологічної підтримки та використання фармакологічних препаратів рекомендується враховувати інформацію щодо анамнезу курця – рівень щоденного споживання тютюну та ступінь залежності (зазвичай проводиться з використанням тесту Fagerström) [256]. Рекомендується надати поради стосовно можливого збільшення маси тіла після відмови від тютюнокуріння, яке може досягати 5 кг, і те, що позитивний ефект відмови від куріння може бути нівельований за рахунок збільшення ризику від надмірної маси тіла.

4.2.6. Фармакологічні засоби

Більшість людей, які хочуть кинути курити, роблять це без сторонньої допомоги. Використання фармакологічних препаратів призводить до вагомого збільшення частоти відмови. Отже, на додаток до надання порад та підтримки пацієнта, рекомендується застосовувати НЗТ, а у деяких випадках – такі препарати, як варениклін або бупропіон. НЗТ, варениклін та бупропіон, як правило, призначаються в рамках програми лікування абстинентного синдрому у випадку, коли пацієнт бере на себе зобов'язання відмовитися від куріння із зазначенням певної дати [253]. НЗТ – у формі жувальної гумки, трансдермальних нікотинових пластирів, назального спрею, інгаляторів і сублінгвальних таблеток – широко застосовуються для допомоги у найбільш важкі перші місяці або тижні відмови [225]. Усі доступні форми НЗТ мають однакову ефективність: це було показано у систематичному огляді досліджень щодо відмови від куріння з використанням НЗТ у порівнянні з контролем (СШ=1,58; 95%, ДІ 1.50-1.66) [213]. Описано успішний досвід при відсутності побічних ефектів застосування нікотинового пластиру у пацієнтів з ІХС [257].

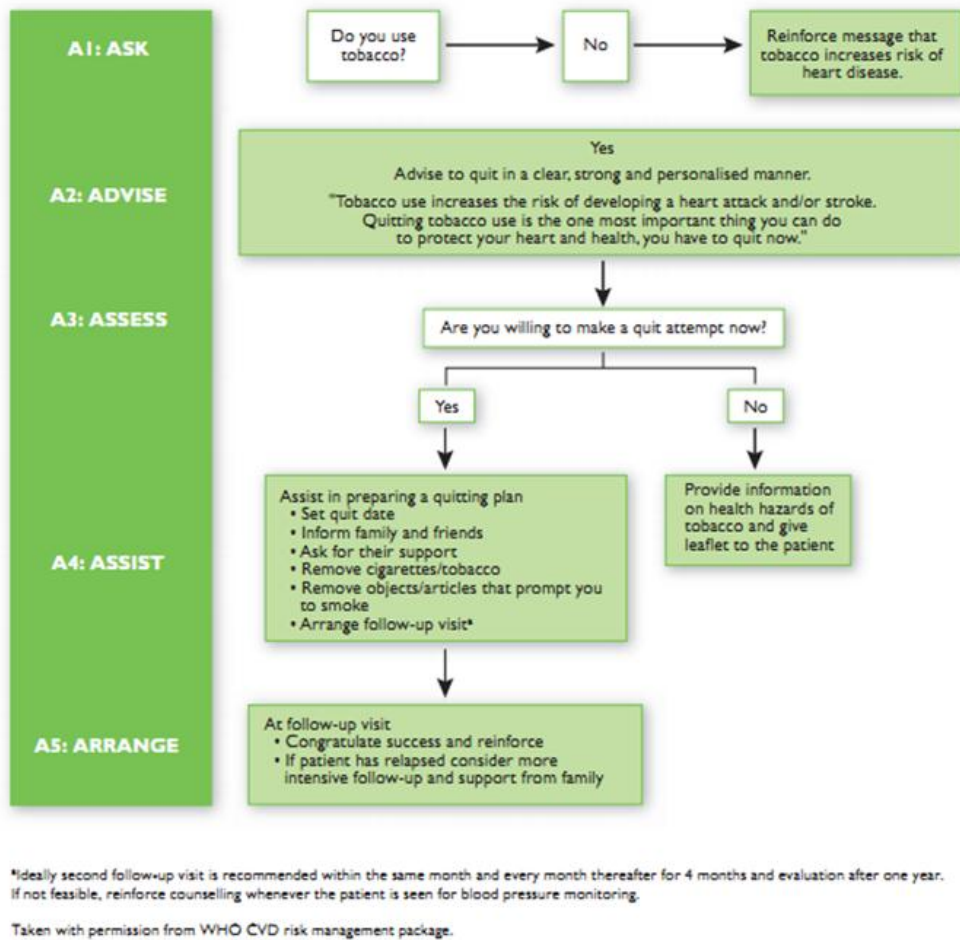


Рис. 7. Модифікований алгоритм припинення вживання тютюну ВООЗ

Довготривала ефективність антидепресанту бупропіону аналогічна ефекту НЗТ. Результати метааналізу 36 досліджень щодо оцінки ефективності бупропіону в порівнянні з контрольною групою для довгострокового припинення куріння показали рівень відносної ефективності препарату 1,69 (95% ДІ 1.53-1.85), при цьому не отримано доказів збільшення ефективності при використанні комбінації НЗТ та бупропіону [258].

Використання часткового агоністу нікотинових рецепторів вареникліну збільшувало у 2-3 рази частоту успішного припинення куріння у порівнянні з тими, хто намагався відмовитися від куріння без сторонньої допомоги, в тому числі у пацієнтів з ССЗ [259, 260]. У деяких дослідженнях показано перевагу вареникліну порівняно з бупропіоном та НЗТ [258, 261]. Частота розвитку побічних ефектів незначна, але, зважаючи на їх характер – пригнічення настрою, збудження, поява суїцидальних думок, рекомендується провести оцінку психіатричного анамнезу та ризику самогубства перед призначенням цих препаратів. Рекомендується відмінити прийом препаратів – окрім НЗТ – або відкласти їх прийом на більш пізній термін при супутніх захворюваннях або високому рівні тривожності пацієнта. Результати метааналізу 14 рандомізованих контрольованих досліджень за участі 8216 пацієнтів свідчать про наявність незначного, але статистично значущого підвищення ризику розвитку серцево-судинних подій, пов'язаних з використанням препарату варениклін [262]. Однак Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency) зробило висновок, що незначне підвищення ризику розвитку подій з боку серцево-судинної системи, пов'язані із застосуванням вареникліну, компенсується тими перевагами, які будуть отримані внаслідок відмови від куріння [263]. Цитизин більш дешевий препарат групи часткових агоністів нікотинових рецепторів, доступний у деяких європейських країнах, також збільшує шанс на відмову від куріння, але існуюча на даний час доказова база не є достатньою [264].

Антидепресант нортриптілін та антигіпертензивний препарат клонідин також допомагають кинути палити [258, 265], але через наявність побічних ефектів вони відносяться до препаратів другої лінії. Усі фармакологічні препарати, спрямовані на допомогу у відмові від куріння, слід призначати коротким курсом – інформація щодо їх безпеки та ефективності при тривалому застосуванні на даний момент відсутня.

4.2.7. Інші заходи, спрямовані на відмову від куріння

Як індивідуальні, так і групові заходи, спрямовані на модифікацію способу життя, є ефективними [225, 266-268]. Підтримка з боку партнера та сім'ї є дуже важливою. Підтримка інших членів сім'ї, які курять та відмовляються від куріння разом з пацієнтом, є великою допомогою. Лікарі та опікуни повинні подавати приклад і не курити. Не існує переконливих доказів ефективності використання таких заходів, як акупунктура, акупресура, лазерна терапія, гіпноз або електростимуляція при відмові від куріння [269].

Найбільш важлива нова інформація

- Нова інформація щодо негативних наслідків пасивного куріння призвела до посилення рекомендації щодо уникання пасивного куріння.

Існуючі недоліки у доказовій базі:

- Існує потреба в інформації щодо більш ефективних, безпечних та економічно ефективних засобів по відмові від куріння.

4.3. Харчування

Основні тези

- Здорове харчування відповідає наступним ознакам:

Насичені жирні кислоти мають забезпечувати <10% загальної енергетичної цінності добового раціону, їх потрібно замінювати поліненасиченими жирними кислотами.
Вміст транс-ненасичених жирних кислот має бути мінімальним, не рекомендується їх вживання у складі продуктів промислового виробництва, їх вміст має складати <1% загальної енергетичної цінності добового раціону за рахунок продуктів природного походження.
Вживання кухонної солі має становити <5 грамів на день.
Рекомендується вживати 30-40 грамів харчових волокон на день у складі продуктів з цільного зерна, овочів і фруктів.
Рекомендується вживати 200 грамів фруктів на день (2-3 порції).
Рекомендується вживати 200 грамів овочів на день (2-3 порції).
Рекомендується вживати рибу принаймні двічі на тиждень, в один із прийомів – жирну рибу.
Споживання алкоголю повинно бути обмежене до двох склянок на день – 20 грамів в перерахунку на чистий етанол – для чоловіків та однієї склянки на день – 10 грамів в перерахунку на чистий етанол – для жінок.

- Енергетична цінність раціону повинна бути обмежена і достатня для підтримки (або досягнення) нормальної маси тіла – тобто, ІМТ <25 кг/м².

- У випадку дотримання рекомендацій щодо здорового харчування додаткове вживання харчових добавок недоцільне.

Рекомендації щодо харчування

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Рекомендується дотримуватись засад здорового харчування – це основа профілактики серцево-судинних захворювань.	I	B	Сильний	270-276

4.3.1. Вступ

Відомо, що характер харчування впливає на розвиток ССЗ – як за рахунок впливу на рівень ФР, таких як рівень ЗХС, АТ, масу тіла та розвиток ЦД, так і через інші механізми. Дотримання засад здорового харчування знижує ризик розвитку інших захворювань із хронічним перебігом, наприклад, онкологічних. Доказова база щодо впливу харчування на розвиток ССЗ ґрунтується, переважно, на результатах обсерваційних досліджень. Вплив характеру харчування вивчається на різних рівнях. Найбільш детальний – вивчення впливу окремих складових раціону харчування. Інший спосіб – вивчення впливу окремих продуктів або груп продуктів, цей шлях дає можливість формування дієтичних рекомендацій. Крім того, інтерес представляють окремі режими харчування, наприклад, середземноморська дієта, вплив якої є найбільш вивченим. Підхід щодо дослідження впливу режимів харчування може розглядатися як еквівалент переходу від оцінки окремих ФР до оцінки загального ризику. У недавніх публікаціях EHN (European Heart Network) представлено огляд впливу характеру харчування на розвиток ССЗ [277].

4.3.2. Складові продуктів харчування

Складові продуктів харчування, які впливають на ризик ССЗ – це жирні кислоти (в основному, впливають на рівень ліпопротеїнів), мінерали (в основному, впливають на рівень АТ), вітаміни та харчові волокна.

4.3.2.1. Жирні кислоти

Роль вмісту жиру в раціоні та складу жирних кислот у профілактиці ССЗ шляхом зміни характеру харчування почали вивчати з 50-х років минулого століття. Для проведення заходів профілактики, склад жирних кислот є більш важливим елементом, ніж загальний вміст жиру в раціоні. Рівень наших знань щодо впливу різних класів жирних кислот (насичені, мононенасичені і поліненасичені) та конкретних жирних кислот у цих класах (наприклад, n-3 та транс-ненасичені жирні кислоти) на різні фракції ліпопротеїдів у крові значно збільшився.

Насичені жирні кислоти

У 1965 році, А. Keys зі співавторами [278] описали вплив заміни в раціоні харчування насичених жирних кислот на ненасичені на зниження рівня ЗХС у крові. Ця інформація була цікавою, виходячи з відомого зв'язку між рівнем ЗХС та розвитком ССЗ. Проте, після більше ніж 40 років досліджень продовжуються обговорення впливу вмісту насичених жирних кислот в раціоні на виникнення ССЗ. Нещодавно проведений метааналіз когортних досліджень не виявив збільшення відносного ризику ІХС або ССЗ при збільшенні споживання насичених жирних кислот [279], хоча цей факт можна пояснити методичними недоліками проведення досліджень [280]. Дані епідеміологічних клінічних досліджень є послідовними у висновках про те, що ризик розвитку ІХС скоротився на 2-3% порівняно з 1% при заміні насичених жирних кислот поліненасиченими жирними кислотами [270]. Така залежність не була чітко показана у разі заміни насичених жирних кислот на вуглеводи і мононенасичені жирні кислоти. Тому зниження споживання раціону насичених жирних кислот не більше 10% від загальної енергетичної цінності добового, замінивши їх поліненасиченими жирними кислотами, залишається важливою дієтичною рекомендацією для профілактики ССЗ.

Ненасичені жирні кислоти

Мононенасичені жирні кислоти мають сприятливий вплив на рівень ЛПВЩ, у разі, якщо вони замінюють насичені жирні кислоти та вуглеводи в раціоні харчування [281]. Поліненасичені жирні кислоти знижують рівень холестерину у крові і, меншою мірою, впливають на рівень ЛПВЩ, якщо вони замінюють насичені жирні кислоти в раціоні харчування. Поліненасичені жирні кислоти можуть бути розділені на дві підгрупи: омега-6 жирні кислоти, в основному з рослинної їжі, та омега-3 жирні кислоти, в основному з рибацького жиру та тваринних жирів. Жирні кислоти ейкозапентаєнова і докозагексаєнова кислоти, представники омега-3 групи, мають важливе значення. Вони не впливають на рівень холестерину, але як було показано, знижують смертність від ІХС та від інсульту [271,282]. За даними різних досліджень, низькі дози ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот пов'язані з більш низьким ризиком смертності від ІХС, але не із захворюваністю ІХС. Одна з гіпотез диференційованого ефекту – це попередження фатальних серцевих аритмій [271].

Підклас ненасичених жирних кислот з так званою «транс-конфігурацією» – транс-жирні кислоти – підвищують загальний рівень холестерину і знижують рівень ХС ЛПВЩ. Ці жирні кислоти містяться в маргарині та хлібобулочних виробках. Харчова промисловість усунула частину трансгенних жирних кислот зі своїх виробів, але можна отримати позитивний ефект від подальшого їх зниження. Невелика кількість трансгенних жирів у раціоні залишається, оскільки вони містяться в жирі молока та м'яса жуйних тварин. Заміна 1% трансгенних жирних кислот з насичених на мононенасичені або поліненасичені жирні кислоти знижує загальне співвідношення ХС/ЛПВЩ на 0,31, 0,54 і 0,67 відповідно [283]. Метааналіз проспективних популяційних досліджень показав, що, в середньому, вживання трансгенних жирних кислот більш ніж 2% в енергетичній цінності раціону підвищує ризик розвитку ІХС на 23% [272]. Рекомендується, щоб вміст трансгенних жирних кислот складав <1% загальної енергетичної цінності добового раціону: чим менше, тим краще.

Харчовий холестерин

Вплив холестерину, який міститься в продуктах, на рівень холестерину в крові є слабким у порівнянні з впливом жирних кислот. Якщо дотримуватися рекомендацій щодо зниження споживання насичених жирів, це зазвичай призводить до зниження споживання холестерину. Деякі настанови зі здорового харчування (в тому числі ця) не дають конкретних рекомендацій щодо споживання холестерину з продуктами; інші рекомендують обмежене споживання – < 300 мг/день.

4.3.2.2. Мінерали

Натрій

Вплив споживання натрію на АТ добре відомий. Метааналіз показав, що навіть помірне зменшення споживання натрію на 1 г/добу знижує АТ на 3,1 мм рт.ст. при гіпертензії і на 1,6 мм рт.ст. у пацієнтів з нормальним рівнем АТ [284]. Дослідження DASH показало залежність доза-ефект між скороченням споживання натрію і зниженням АТ [285]. У більшості західних країн споживання солі є високим (~ 9-10 г/добу), у той час як рекомендоване максимальне споживання становить 5 г/добу [1]. Оптимальне споживання може бути ~ 3 г/добу. Оброблені продукти є потужним джерелом натрію. Нещодавнє дослідження у США показало, що зменшення споживання солі на 3 г/добу може призвести до зниження на 5,9-9,6% захворюваності ССЗ (низька і висока оцінка, заснована на різних припущеннях), зниження на 5,0-7,8% розвитку інсульту та зниження на 2,6 -4,1% смертності від будь-яких причин [286].

Калій

Калій є ще одним мінералом, який впливає на АТ. Основними джерелами калію є фрукти та овочі. Чим вище споживання калію, тим менше АТ. Ризик розвитку інсульту значно залежить від кількості споживання калію: відносний ризик розвитку інсульту у найвищому квінтілі

споживання калію (в середньому 110 ммоль/день) майже на 40% нижче, ніж в найнижчому квінтілі споживання (в середньому 61 ммоль/день [287]).

4.3.2.3. Вітаміни

Вітаміни А і Е

У багатьох проспективних обсерваційних дослідженнях спостерігається зворотний зв'язок між рівнем вітаміну А, Е та ризиком розвитку ССЗ. Цей захисний ефект пояснюється їх антиоксидантними властивостями. Проте, в дослідженнях з втручаннями, які ставили за мету підтвердження причинно-наслідкових зв'язків цих відносин, не вдалося підтвердити результат обсерваційних досліджень [288].

Вітаміни групи В (В6, фолієва кислота, В12) і гомоцистеїн

Вітаміни В6, В12 і фолієва кислота вивчалися щодо їх потенціалу знижувати рівні гомоцистеїну як ФР розвитку ССЗ [289]. Проте, залишається питання, чи гомоцистеїн є маркером ризику або причиною пов'язаних факторів. Кокранівське співробітництво дійшло висновку в метааналізі восьми РКВ, що втручання зі зниження гомоцистеїну не знизило ризик фатального/нефатального інфаркту міокарда (ВР 1,03, 95% ДІ 0,94-1,13), інсульту (ВР 0,89, 95% ДІ 0,73-1,08) або смерті від усіх причин (ВР 1,00, 95% ДІ 0,92-1,09) [290]. Були завершені і опубліковані три великі випробування з вторинної профілактики [291-293]. Усі випробування [ефективність при зниженні рівня холестерину і гомоцистеїну (SEARCH), вітаміни для профілактики інсульту (VITATOPS), фолати, вітаміни В6 і В12 і/або омега-3 жирні кислоти (SU.FOL.OM3)] дійшли висновку, що прийом добавок фолієвої кислоти і вітаміну В6 та/або В12 не захищає від розвитку серцево-судинних захворювань. Таким чином, добавки вітамінів групи В для зниження рівня гомоцистеїну не знижує ризик.

Вітамін D

Деякі епідеміологічні дослідження показали зв'язок між дефіцитом вітаміну D та серцево-судинними захворюваннями. Проте, переконливих доказів того, що при вживанні вітаміну D поліпшується прогноз серцево-судинних захворювань, не вистачає, але дослідження ведуться [294].

4.3.2.4. Клітковина

Споживання клітковини знижує ризик розвитку ССЗ. Хоча механізм не з'ясований повністю, проте відомо, що збільшення споживання клітковини обумовлює менший приріст рівня глюкози після їжі при вживанні страв багатих вуглеводами, та знижує рівень ЗХС і ЛПНЩ [295]. Важливим джерелом клітковини є цільнозернові продукти, бобові, фрукти та овочі. Американський інститут медицини рекомендує споживання 3,4 г/МДж дорослим, що еквівалентно споживанню ~30-45 г/добу [296]. Це споживання вважається оптимальним профілактичним рівнем.

4.3.3. Продукти харчування та харчові групи

Фрукти та овочі

Обсерваційні дослідження показали захисний ефект споживання фруктів і овочів щодо профілактики ССЗ. Більшість доказів отримано з проспективних когортних досліджень, але РКД не вистачає. Окремі дослідження показали досить слабкий або незначний ефект споживання фруктів і овочів на ризик ССЗ. Оскільки дослідження харчування є складним, помилки у вимірюваннях можуть послабити зв'язок, що спостерігається. Крім того, оскільки відомо, що особи, які споживають багато овочів і фруктів, відрізняються від тих, хто їсть мало овочів і фруктів (наприклад, стосовно інших харчових звичок, куріння, рівня фізичної активності), залишкові фактори впливу, навіть після корегування, можуть залишатися. Проте, результати в різних когортах дослідження були досить однорідними, і кілька метааналізів показали статистично значущі оцінки ефекту. Dauchet і співавт. повідомляють про зниження

ризиків ІХС на 4% (ВР 0,96, 95% ДІ 0,93-0,99) при кожній спожитій додатковій порції фруктів та овочів на день [273]. Результати метааналізу семи великих проспективних популяційних досліджень показали, що відбувається зниження ризику розвитку інсульту на 5% при споживанні кожної додаткової порції фруктів і овочів [273]. Хе і співавт. оновили цю оцінку, додавши ще дві когорти, і повідомили ВР 0,89 (95% ДІ 0,83-0,97) у тих, хто їсть 3-5 порцій фруктів і овочів щодня, у порівнянні з тими, хто вживає менше 3 порцій, ВР 0,74 (95% ДІ 0,69-0,79) у тих, хто їсть > 5 порцій [274]. Одна порція еквівалентна ~ 80 г.

Захисний ефект овочів і фруктів виявляється трохи сильнішим у профілактиці інсульту порівняно з профілактикою ІХС. Однією з причин цього може бути вплив фруктів і овочів на АТ, так як вони є основним джерелом калію.

Дослідження DASH показало, що збільшення споживання фруктів і овочів сприяло зниженню АТ [297]. Рекомендується споживати, принаймні, 200 г фруктів (2-3 порції) і 200 г овочів (2-3 порції) на день.

Риба

Захисний ефект риби при ССЗ пов'язаний з омега-3 жирними кислотами. Узагальнена оцінка ризику показує, що споживання риби, принаймні, раз на тиждень призводить до 15% зниження ризику розвитку ІХС (ВР 0,85, 95% ДІ 0,76-0,96) [271]. Інший метааналіз показав, що вживання риби 2-4 рази на тиждень призводить до зниження ризику розвитку інсульту на 18% (ВР 0,82, 95% ДІ 0,72-0,94) порівняно з тими, хто їсть рибу менше 1-го разу на місяць [282]. Зв'язок між споживанням риби та ризиком розвитку подій з боку серцево-судинної системи не є лінійним. Зокрема, в діапазоні від повної відсутності споживання риби або дуже низького споживання до помірного споживання існує сильне зниження серцево-судинного ризику. Таким чином, вплив на здоров'я невеликого збільшення споживання риби в загальній популяції потенційно великий. Незначне збільшення споживання риби на 1-2 порції на тиждень дозволить знизити смертність від ІХС на 36% та смертність від усіх причин на 17% [298]. Рекомендується споживати рибу, принаймні, двічі на тиждень, з яких один раз їсти жирну рибу.

Алкогольні напої

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про захисний ефект помірного вживання алкоголю на виникнення серцево-судинних захворювань. Зв'язок J-подібний, який не пояснюється особливими характеристиками непитущих. Обговорюється можливий сприятливий ефект червоного вина, який може бути пов'язаний з ефектом поліфенолів (особливо ресвератролу) [299]. На підставі метааналізу [275] оптимальна доза споживання алкоголю, що має профілактичний ефект щодо смертності від усіх причин є ~20 г (в перерахунку на етанол) на день для чоловіків та 10 г на день (що еквівалентно приблизно одній порції напою) для жінок. Відносно профілактики ССЗ, оптимальний рівень споживання алкоголю дещо вищий. Рекомендується обмежити споживання алкоголю максимум до одного бокала/день для жінок (10 г алкоголю) або двох бокалів/день для чоловіки (20 г спирту), щоб мати найнижчий рівень ризику хронічних захворювань.

Безалкогольні напої

Підсолоджені безалкогольні напої є значним джерелом калорій у раціоні жителів США та Європи. У дітей і підлітків напої можуть складати 10-15% енергетичної цінності раціону. Дані метааналізу показали, що для енергії, спожитої у формі рідини, компенсація отриманих калорій з подальшою їжею може бути менш повною, ніж для енергії, отриманої з твердої їжі [1]. Регулярне споживання солодких напоїв призводить до розвитку надмірної ваги та ЦД 2 типу [300]. Крім того, регулярне вживання підсолоджених напоїв (наприклад, дві порції на день у порівнянні з однією порцією на місяць) асоціювалося зі збільшенням на 35% ризику розвитку ІХС у жінок, навіть після того, як інші шкідливі фактори способу життя були враховані, в той час, як штучне підсолодження напоїв не асоціювалося з ІХС [301].

4.3.4. Функціональні продукти харчування

Харчові продукти, що містять фітостероли (рослинні стерини та станоли) є ефективним засобом зниження рівня холестерину, ЛПНЩ, в середньому на 10% при споживанні їх в кількості 2 г/добу. Ефект зниження рівня холестерину є додатковим до того, що отриманий при вживанні продуктів з низьким вмістом жирів або використання статинів [302, 303]. Деякі недавні дослідження показують, що, особливо щодо станолів, подальше зниження холестерину може бути отримано при вищих дозах. [303] Ніякі дослідження з клінічними кінцевими точками не проводились.

4.3.5. Раціон харчування

У відповідності з тенденцією щодо переходу від оцінки та корекції ФР до оцінки загального профілю ризику, більше досліджень було зосереджено на раціонах харчування, а не на окремих компонентах. Дослідження впливу загального раціону харчування теоретично показує профілактичний потенціал харчування, оскільки дає комбіновану оцінку впливу кількох сприятливих звичок в харчуванні. Дослідження в семи країнах (The Seven Countries Study) показало велику різницю в смертності від ССЗ між північною і південною Європою. Навіть при однакових рівнях холестерину і після корекції АТ і відмови від куріння різниця в ризику серцево-судинних захворювань залишається (рис. 8) [304]. Дієта в середземноморській когорті в дослідженні The Seven Countries Study, ймовірно, є важливим фактором різниці в показниках ССЗ між південною і північною Європою.

Концепція середземноморської дієти полягає в тому, що до її складу входить високе споживання фруктів, овочів, бобових, продуктів з цільного зерна, риби та ненасичених жирних кислот (особливо оливкової олії), помірне споживання алкоголю (в основному вина), а також низьке споживання (червоного) м'яса, молочних продуктів та насичених жирних кислот.

Низка досліджень показала захисний ефект цієї дієти і нещодавно було проведено метааналіз [276]. Дотримання середземноморської дієти оцінювали за допомогою система підрахунку балів (оцінка середземноморської дієти), при якій отримується один бал для кожного компонента дієти, де середземноморської становить вище середнього рівня споживання для досліджуваної популяції (фрукти, овочі, бобові, крупи, риба, помірне споживання червоного вина) або нижче середнього рівня (червоного і обробленого м'яса, молочних продуктів). Залежно від кількості продуктів харчування з яких була отримана інформація, бали можуть варіюватися від 0 до 7-9. Метааналіз показав, що більша прихильність до середземноморської дієти, пов'язана зі зниженням на 10% захворюваності ССЗ та смертності (ВР 0,90, 95% ДІ 0,87-0,93), а також з 8% зниженням смертності від усіх причин (об'єднаний ВР 0,92, 95% ДІ 0,90-0,94).

Висновок

Зрозуміло, що модифікація дієти повинна стати основою для профілактики серцево-судинних захворювань. Деякі зміни в раціоні харчування обумовлюють сприятливі зміни таких ФР, як рівень АТ і холестерину. Проте, слід мати на увазі, що звички в харчуванні, які не впливають на рівень АТ та рівень ліпідів у крові, також можуть зробити важливий внесок в профілактику ССЗ. Вимоги до здорового харчування наведені в основних тезах на початку цього розділу.

Завданням на найближчі роки є перенести принципи здорового харчування в привабливі для людей дієти і знайти способи заохотити людей змінити їх харчові звички. Оскільки не зрозуміло, які конкретні речовини викликають захисний ефект, рекомендується споживати різноманітні продукти на основі вищезгаданих принципів. В цілому, при здоровому харчуванні немає необхідності в харчових добавках, але коли вони застосовуються, то не повинні замінювати споживання натуральних продуктів харчування. Законодавство може допомогти внести зміни в технології виготовлення продуктів (зменшення трансгенних жирних кислот, солі). Промисловість може зробити важливий внесок у зменшення вмісту солі в оброблених харчових продуктах.

Найбільш важлива нова інформація.

- Накопичені нові докази підтверджують думку, що рівень гомоцистеїну не є причинним ФР розвитку ССЗ.
- З'явилося більше доказів щодо впливу загального раціону харчування; зокрема, в останні роки збільшився інтерес до середземноморської дієти.

Решта прогалин у доказовій базі:

- Найбільша проблема щодо використання харчування в профілактиці ССЗ є розробка більш ефективної стратегії, спрямованої на те, щоб люди змінили своє харчування (і кількісно, і якісно) та дотримувались здорового харчування і підтримували нормальну вагу.
- Дослідження речовин в продуктах харчування, які мають профілактичний ефект, триває.

4.4. Фізична активність

Основні тези

- Регулярна фізична активність та/або аеробні тренування знижують смертність від ССЗ.

Рекомендації щодо фізичної активності

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Посилання
Здорові дорослі будь-якого віку повинні займатися по 2,5-5 год на тиждень фізичною активністю або аеробними тренуваннями; вправи повинні бути, принаймні, помірної інтенсивності або 1-2,5 год на тиждень інтенсивних фізичних вправ. Особам сидячого способу життя суворо рекомендується починати з програм легкого навантаження.	I	A	Сильний	305-308
Фізична активність/аеробні вправи повинні виконуватися декілька разів тривалістю ≥ 10 хв. та рівномірно розподілятися протягом тижня, тобто 4-5 днів на тиждень.	Pa	A	Сильний	305-308
Пацієнти з попереднім ГІМ, ГКС, ПКВ, стабільною стенокардією або стабільною хронічною серцевою недостатністю в анамнезі повинні займатися аеробними вправами помірної інтенсивності ≥ 3 раз на тиждень по 30 хв за сеанс. Пацієнти, які ведуть сидячий спосіб життя обов'язково повинні починати з програм легкого навантаження після стратифікації ризику, пов'язаного з фізичним навантаженням.	I	A	Сильний	309, 310

4.4.1. Вступ

Регулярна фізична активність та аеробні вправи знижують ризик фатальних і нефатальних коронарних подій у здорових осіб [305-307,311], осіб з ФР коронарних подій та [312] кардіологічних пацієнтів [309, 310] в широкому віковому діапазоні. Сидячий спосіб життя є одним з основних ФР розвитку ССЗ. [313] Тому фізична активність і аеробні вправи дуже важливі в якості нефармакологічного компонента первинної та вторинної профілактики ССЗ. [37,204,314] В ЄС менше 50% громадян регулярно проводять дозвілля, виконуючи аеробні навантаження та/або займаються професійною фізичною активністю. [315,316] Спостерігається зростання поширеності ожиріння, яке пов'язане з сидячим способом життя. [317,318] Крім того, менше, ніж одній третині пацієнтів, які потребують кардіологічної реабілітації, пропонують ці заняття. [33] Таким чином, у Європі існує великий розрив між необхідною і фактичною первинною та вторинною профілактикою ССЗ, заснованою на фізичній активності [319], особливо якщо врахувати, що в деяких країнах Східної Європи, які нещодавно приєдналися до ЄС, смертність від серцево-судинних захворювань одна з найвищих у світі. [320].

Коментар робочої групи:

Гіподинамія є одним з найбільш поширених ФР в українській популяції. За результатами епідеміологічного дослідження, проведеного ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска

НАМН України», 38% чоловіків і 54% жінок ведуть малорухомий спосіб життя. З віком поширеність гіподинамії практично не змінюється – недостатній рівень фізичної активності визначається майже у половини населення віком 18-24 роки. Упродовж 30-річного періоду спостереження частота гіподинамії в популяції збільшилася вдвічі серед чоловіків і в 1,5 рази серед жінок.

4.4.2. Біологічне обґрунтування

Регулярні аеробні фізичні вправи сприяють поліпшенню фізичної витривалості, що залежить від підвищеної здатності використовувати кисень для отримання енергії при навантаженні. Ці ефекти досягаються при регулярній аеробній фізичній активності з інтенсивністю від 40% до 85% VO_2 [максимальний обсяг (V) кисню (O_2) в мл] або резервом ЧСС, з більш високою частотою, ніж необхідна при високому рівні фізичного навантаження, та навпаки [321]. Аеробні вправи також сприяють зниженню потреби міокарду в кисні при тому ж рівні фізичного навантаження, про що свідчить зниження добутку ЧСС \times систолічний АТ, що зменшує ймовірність ішемії міокарду. [322]

Крім того, перфузія міокарду може бути поліпшена шляхом аеробних вправ, при збільшенні внутрішнього діаметра основних коронарних артерій, збільшенні мікроциркуляції та поліпшенні ендотеліальної функції. [323, 324] Додаткові ефекти аеробних вправ – це антитромботичні ефекти, які можуть зменшити ризик оклюзії після руйнування пошкодженої бляшки, такі як збільшення обсягу плазми, зниження в'язкості крові та агрегації тромбоцитів, підвищення тромболітичної активності, [325] і зменшення ризику аритмій шляхом сприятливих модуляцій вегетативного балансу. [326].

Фізична активність також позитивно впливає на багато відомих ФР розвитку ССЗ, запобігання або уповільнення розвитку гіпертензії у нормотензивних пацієнтів і зниження АТ у пацієнтів з АГ, підвищення рівня ХС ЛПВЩ, допомагає контролювати масу тіла, а також знижує ризик розвитку інсулін залежного ЦД [37, 311]. Більш того, фізичні вправи викликають ішемічне прекодиціювання міокарда процес, при якому транзиторні ішемії міокарда під час фізичних вправ підвищують толерантність міокарда при подальших більш тривалих ішемічних стресах, тим самим зменшуючи його ураження та ризик потенційно небезпечних шлуночкових тахіаритмій. Такі кардіопротекторні механізми включають анатомічні зміни у коронарних артеріях, індукцію міокардом білків теплового шоку, збільшення міокардіальної активності циклооксигенази-2, збільшення продукування ендоплазматичним ретикулом стресових білків та оксиду азоту, підвищення функції сарколеми та/або мітохондріального аденозинтрифосфату – чутливих калієвих каналів та міокардіальних антиоксидантів для регулювання ключових антиоксидантних ферментів та індукцію змін до мітохондріального фенотипу, що захищають від апоптозу [327].

4.4.3. Здорові люди

У здорових людей збільшення фізичної активності та кардіореспіраторний фітнес, залежно від навантаження, значно (приблизно на 20-30%) знижує ризик загальної та серцево-судинної смертності [305-308,311,328,329]. Ризик смерті продовжує знижуватися при підвищенні рівня фізичної активності та при кардіореспіраторному фітнесі як у чоловіків, так і у жінок незалежно від віку. Оскільки ці висновки засновані на результатах спостережень, похибки вибірки можуть бути пов'язані, з одного боку, з наявністю субклінічних не діагностованих захворювань, що можуть знижувати рівень фізичної активності у деяких піддослідних до початку дослідження, а з іншого боку, з тенденцією вести здоровий спосіб життя (наприклад, відмовитися від куріння і вживати здорову їжу) у фізично активних людей. Проте, дослідження з контролю цих факторів втручання також спостерігають зворотний зв'язок між фізичною активністю або кардіореспіраторним фітнесом та загальною смертністю і смертністю від ССЗ.

Найбільший ефект у зниженні смертності пов'язаний зі зниженням смертності від ССЗ та від ІХС, а регулярна аеробна фізична активність знижує також ризик коронарних подій завдяки

регулярній аеробній фізичній активності аналогічно іншим факторам здорового способу життя, таким як відмова від куріння. Ризик ССЗ (включаючи ІХС та інсульт або лише ІХС) значно знижений у фізично активних або тренуваних людей з відносним зниженням ризику майже вдвічі при кардіореспіраторному фітнесі, ніж при фізичній активності при збільшенні усіх процентилей > 25. [308,328329]. З можливих пояснень, що фітнес більш ефективний у зниженні ризику, ніж фізична активність є те, що навантаження при фітнесі можна обчислити об'єктивно, у той час як фізична активність оцінюється за самозвітом, що може призвести до неправильної класифікації та схильності до пошуку недостатньої фізичної активності.

Інтенсивність і обсяг фізичної активності

Обсяг фізичної активності помірної інтенсивності або аеробні вправи 2,5-5 год на тиждень можуть забезпечити зниження загальної смертності та смертності від ССЗ [306-308,311,312]. Чим більша загальна тривалість фізичної активності/аеробних вправ, що виконуються протягом тижня, тим більша користь спостерігається. Аналогічні результати можуть бути отримані при фізичній активності/аеробному навантаженні високої інтенсивності 1-1,5 год на тиждень або, як еквівалент, поєднання фізичної активності/аеробного навантаження помірної та високої інтенсивності. Крім того, наявні дані дозволяють припустити, що загальна кількість щотижневої фізичної активності/аеробного навантаження може бути отримана шляхом підсумовування щоденних вправ тривалістю ≥ 10 хв, та фізична активність/аеробне навантаження повинні бути розподілені на більшість днів на тиждень.

Прикладами фізичної активності/аеробних вправ є не лише спортивні заходи, такі як ходьба, біг, катання на ковзанах, велосипедний спорт, веслування, плавання, лижі та заняття аеробікою, а й активний спосіб життя, що включає в себе ходьбу, підйом по сходах, виконання роботи по дому, садівництво, участь у активній рекреаційній діяльності. До фізичної активності помірної інтенсивності слід віднести навантаження, виконані при резерві VO_2 40-59% або ЧСС, або розмірі напруги 5-6 за шкалою Борга CR10, що відповідає абсолютному енерговикористанню $\sim 4,8-7,1$ метаболічного еквіваленту у молодих, 4,0-5,9 метаболічного еквіваленту – у людей середнього віку, 3,2-4,7 метаболічного еквіваленту – у літніх людей і 2,0-2,9 метаболічного еквіваленту – людей похилого віку [140]. Аналогічно, фізична активність високої інтенсивності виконується при резерві VO_2 60-85% або ЧСС, або в розмірі напруги 7-8 шкали Борга CR10, що відповідає абсолютному енерговикористанню $\sim 7,2-10,1$ метаболічного еквіваленту – у молодих, 6,0-8,4 метаболічного еквіваленту – у людей середнього віку, 4,8-6,7 метаболічного еквіваленту – у літніх людей і 3,0-4,2 метаболічного еквіваленту – у людей похилого віку [140].

Оцінка ризику

Методики, згідно з якими має оцінюватися обсяг регулярної фізичної активності/аеробних вправ у здорових людей, є спірними. У цілому, ризик основних серцево-судинних подій, пов'язаний з фізичним навантаженням у нібито здорових людей надзвичайно низький, починаючи від 1: 500 000 до 1: 2 600 000 пацієнто-годин навантаження [330, 331]. Зовсім недавно було запропоновано у людей середнього віку, які займаються спортом у вільний час, [332] (точність оцінки ризику адаптувати до індивідуального ризику ССЗ), проводити більш агресивний скринінг (тобто тестування навантаження) рівня звичної та передбачуваної фізичної активності/аеробних вправ, можливо зниженої інтенсивності для людей, які ведуть сидячий спосіб життя і/або при наявності серцево-судинних ФР, та/або не бажають виконувати навантаження високої інтенсивності. Особи, які мають фізичне навантаження лише зрідка, схильні до підвищеного ризику розвитку гострих коронарних подій та раптової смерті під час або після навантаження. [330, 331] Особам з сидячим способом життя і пацієнтам з серцево-судинними ФР рекомендується починати фізичне навантаження з низької інтенсивності.

4.4.4. Пацієнти з відомими серцево-судинними захворюваннями

Аеробне фізичне навантаження у пацієнтів з відомими ССЗ розглядається для включення у програму реабілітації. Таким чином, наявні дані стосуються виключно серцево-судинних вимірів фітнесу, а не оцінки звичного рівня фізичної активності. Це обумовлено необхідністю формальної оцінки як толерантності до фізичного навантаження, так і ризику від навантаження у пацієнтів з підтвердженими захворюваннями серця. У зв'язку з цим, вплив фізичної активності лише на серцево-судинний ризик не може бути легко помітним. Проте, метааналіз, який включав, головним чином, чоловіків середнього віку, у більшості з яких в анамнезі був ГІМ, АКШ, коронарна ангіопластика або стабільна стенокардія, показав ~ 30% зниження загальної смертності від ССЗ при аеробному навантаженні впродовж не менше 3-х місяців. Цей показник збільшився до ~ 35% щодо смертності від ІХС. [333] Недостатньо даних було щодо впливу аеробного навантаження на рівень реваскуляризації, причому аеробні вправи не показали жодного впливу на виникнення нефатального інфаркту міокарда. Більш широке використання методів реваскуляризації та медикаментозного лікування за останні роки поступово призвело до порівняно нижчого рівня ризику в основній популяції пацієнтів з ССЗ, у яких значне поліпшення виживаності при будь-якому додатковому втручанні менш імовірно. У будь-якому разі останні дані підтверджують існування зворотного зв'язку доза-відповідь між кардіо-васкулярним фітнесом (оцінюється стрес-тестом на біговій доріжці і виражається у МЕ – метаболічний еквівалент) та смертністю від усіх причин у великих популяціях пацієнтів з ССЗ (ангіографічно підтверджена ІХС, інфаркт міокарда, АКШ, коронарна ангіопластика, хронічна серцева недостатність, захворювання периферичних судин, ознаки або симптоми ІХС під час навантажувального тестування) як у чоловіків, так і у жінок. Результати були аналогічними, незалежно від застосування бета-блокаторів [334,335]. Нарешті, було показано, що використання аеробних вправ у пацієнтів низького ризику було таким же ефективним в поліпшенні клінічного статусу і перфузії міокарду та асоціювалося з меншою кількістю серцево-судинних подій, порівняно з інвазивною стратегією, наприклад, ангіопластиком [336].

Вплив аеробного навантаження на смертність пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю були оцінені у метааналізах [310]. У цілому, аеробне навантаження від помірного до інтенсивного сприяло підвищенню виживаності пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю внаслідок систолічної дисфункції лівого шлуночка, а повторні госпіталізації були значно відстрочені. Прогноз поліпшення був вищий у пацієнтів з ішемічною етіологією, низькою фракцією викиду лівого шлуночка і більш високим класом за NYHA. Дотримання призначеної інтенсивності аеробного навантаження стало найважливішим питанням поліпшення прогнозу, про що свідчать результати останнього дослідження щодо впливу навантаження на серцеву недостатність (HF-ACTION) [337].

Інтенсивність та об'єм фізичної активності

У пацієнтів з ССЗ наявні дані не дозволяють визначити об'єм щотижневого аеробного навантаження, як у здорових людей [309, 310], тому рекомендації повинні бути адаптовані для кожного клінічного випадку індивідуально. Пацієнтам з низьким клінічним ризиком (пов'язаним з ГІМ в анамнезі, АКШ, коронарною ангіографією або зі стабільною стенокардією та хронічною серцевою недостатністю) може бути призначене аеробне навантаження від помірного до інтенсивного по 30 хвилин 3-5 разів на тиждень під наглядом і з урахуванням їх клінічного стану. Пацієнти з помірним і високим клінічним ризиком повинні дотримуватись більш індивідуалізованого призначення, залежно від відомого метаболічного навантаження, щоб не спровокувати погіршення. Проте, навіть у більш важких випадках корисна невелика контрольована фізична активність для забезпечення незалежного способу життя та профілактики депресії, пов'язаної з хворобою. Інформація підтверджена у дослідженнях аеробних навантажень у певних субпопуляціях пацієнтів з ССЗ. [205]

Оцінка ризику

У пацієнтів з ССЗ рівень навантаження визначається пов'язаним з ним ризиком. Доступні алгоритми стратифікації ризику допомагають виявляти пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних подій, які потребують більш ретельного серцево-судинного контролю [338, 339], а також встановлена безпека медичних навантажувальних програм, які дотримуються таких показань щодо стратифікації ризиків, пов'язаних з фізичними навантаженнями. Виникнення серйозних серцево-судинних подій під час контрольованих аеробних вправ кардіологічної програми реабілітації зустрічається рідко: від 1: 50 000 до 1: 120 000 пацієнто-годин фізичного навантаження з летальністю від 1: 340 000 до 1: 750 000 пацієнто-годин фізичного навантаження. [340, 341] Те ж саме справедливо і для пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою функцією лівого шлуночка, клас II-IV NYHA на оптимальній терапії. [342]

Найбільш важлива нова інформація

- Нової інформації у цій області за останні роки не було.

Прогалини, що залишилися у доказовій базі:

Залишається встановити, чи було:

- Досягнуто поліпшення прогнозу з меншим (тривалість/інтенсивність) фізичним навантаженням у групах пацієнтів, які не в змозі виконати рекомендації (літні люди, при декомпенсації хронічної серцевої недостатності).
- Взаємозв'язок дози-відповіді між кардіореспіраторним фітнесом та зниженням серцево-судинного ризику спостерігається як при первинній, так і при вторинній профілактиці.
- Регулярна фізична активність сприяє гарному довгостроковому прогнозу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.
- Тренування високої інтенсивності з перервою кращі, ніж постійне навантаження помірної інтенсивності у підвищенні функціональних можливостей та допомагають сприятливому ремодельованню лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності.

4.5. Управління психосоціальними факторами

Основні тези

- Психологічні втручання можуть протидіяти психосоціальному стресу та сприяти здоровому способу життя.

Рекомендації щодо управління психосоціальними факторами

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Повинні бути призначені мультимодальні впливи на поведінку, які включають освітні заходи щодо здоров'я, фізичні вправи та психотерапію з приводу психосоціальних ФР та боротьби з хворобою.	I	A	Сильний	195, 197–200
У випадку клінічно значущих симптомів депресії, тривоги та ворожості повинні бути розглянуті: психотерапія, медикаментозне лікування та відповідний догляд. Такий підхід може покращити настрій та підвищити якість життя, хоча, дані щодо позитивних ефектів на кінцеві результати ССЗ сумнівні.	IIa	A	Сильний	85, 86, 199, 200, 343–347

4.5.1. Вступ

Психологічні втручання спрямовані на протидію психосоціальному стресу та сприяння здоровому способу життя. Втручання включають індивідуальні або групові консультації з психосоціальних ФР та допомагають впоратися з хворобою, когнітивно-поведінкову терапію, програми з управління стресом, медитацію, аутогенне тренування, дихання, йогу та/або м'язову релаксацію. [199,200] Психологічні втручання можуть мати додаткові корисні ефекти на фізіологічні ФР і захворювання, навіть якщо їх додати до стандартної реабілітації. [199] Два останніх метааналізи та два останніх рандомізованих клінічних випробування (РКВ) [86,199,343,348], також показали додаткові впливи на запобігання клінічним проявам ІХС, особливо у пацієнтів, які досягли своїх когнітивних цілей. [349] Існує доказ того, що психологічні програми повинні бути підібрані з урахуванням індивідуальних ризиків та включати гендерні аспекти. [199, 350]

4.5.2. Специфічні втручання зі зниження депресії, тривожності і стресу

Кілька РКВ і один метааналіз вивчали депресію у пацієнтів з ССЗ. Пацієнтів з ІХС та клінічно значущою депресією можна безпечно і ефективно лікувати за допомогою психотерапії [84,85,351-353] або інгібіторами зворотного захоплення серотоніну [354-356], хоча докази сприятливого впливу на кінцевий результат ССЗ непереконливі. У той час, як більшість досліджень не змогли показати значний позитивний ефект [84,351-356], останні РКВ показали менше депресивних симптомів, а також менше серйозних несприятливих серцево-судинних подій [85]. Вторинний аналіз РКВ виявив інші позитивні серцево-судинні ефекти лише у білих чоловіків [344] та у пацієнтів, які відповіли на терапію антидепресантами [346]. Результати нерандомізованих досліджень показують, що інгібітори зворотного захоплення серотоніну також можуть мати потенціал для поліпшення прогнозу серцево-судинних захворювань у пацієнтів з депресією та з [345] або без [347] раніше підтверджених ССЗ.

Коментар робочої групи:

В Україні наказом МОЗ України № 1003 від 25.12.2014 року затверджено КН та УКПМД «Депресія», у відповідності до них, регламентується проведення скринінгу депресії та призначення немедикаментозного і медикаментозного лікування пацієнтам лікарями загальної практики або іншими спеціалістами не психіатрами, що відповідає загальним підходам в світі і дозволяє в цілому підвищити якість медичної допомоги, зокрема і профілактику ССЗ.

На відміну від депресії, досі дуже мало досліджень щодо тривожності у пацієнтів з ССЗ. Одне РКВ за участю медичних сестер на дому у пацієнтів після АКШ показало позитивний вплив на тривожність, але дослідження було занадто нечисленним, а період спостереження занадто коротким, щоб продемонструвати позитивний ефект на серцево-судинні події. [357]

В очікуванні остаточних результатів, щоб показати, що лікування депресії або тривожності змінює прогноз серцево-судинних захворювань, в даний час пацієнтам з клінічно значущою депресією або занепокоєнням призначають сеанси психотерапії і антидепресанти/анксиолітичні препарати. Ті, хто не приймає терапію, повинні бути під ретельним спостереженням і, якщо симптоми зберігаються понад 4-6 тижнів, лікування призначають знову.

На додаток до лікування симптомів зміни настрою, кілька інших підходів до психосоціальної терапії, також є корисними. Програми з контролю стресу не одноразово показували, що поліпшується не тільки суб'єктивне благополуччя, а й рівень ФР розвитку ССЗ. [199,200,358] У пацієнтів з ІХС та симптомами ворожості групові сеанси з модифікації останніх можуть призвести не лише до зменшення їх проявів у поведінці, але і до зниження рівня депресії, ЧСС та серцево-судинної реактивності на психічну напругу, а також поліпшити соціальну підтримку і задоволення від життя. [359,360] Спеціальні жіночі групи поведінкової терапії можуть бути корисні для зниження стресу. [348, 350, 361] Нещодавно групова програма

для жінок зі зниження стресу продемонструвала збільшення тривалості життя, незалежно від інших прогностичних факторів. [348, 358]

Робота організацій, спрямованих на підвищення самостійності та контролю за роботою може призвести до підвищення соціальної підтримки і зниження фізіологічної реакції на стрес. Таким чином, зниження робочої напруги на менеджерів і керівників може мати благотворний вплив на здоров'я окремих осіб і допоможе відчувати соціальну підтримку їх підлеглим. [362]

Найбільш важлива нова інформація:

- З'являються все нові і нові докази, що психологічна підтримка допомагає протидіяти стресу, сприяє пропаганді здорового способу життя та профілактиці серцево-судинних захворювань.

Прогалини, що залишилися у доказовій базі:

- Докази того, що лікування клінічно значущої депресії і тривоги покращує серцево-судинні результати, не є переконливими.

4.6. Маса тіла

Основні тези

- Надмірна вага і ожиріння асоціюються з ризиком смерті при ССЗ. [363-365]
- Існує позитивна лінійна залежність ІМТ з смертністю від усіх причин. [363]
- Смертність від усіх причин найнижча при ІМТ 20-25 кг/м². [363-365]
- Подальше зниження маси тіла не розглядається в якості захисту від ССЗ. [366-369]

Рекомендації щодо маси тіла

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Рекомендується зниження маси тіла у людей з надлишковою масою тіла та пацієнтів з ожирінням, оскільки асоціюється з позитивним впливом на АТ та дисліпідемію, що може уповільнити розвиток ССЗ.	I	A	Сильний	363-365

4.6.1. Вступ

У багатьох країнах, зменшення основних ФР, таких як підвищений холестерин крові, АТ та куріння призвело до зниження серцево-судинної смертності. Винятком є підвищена маса тіла та ЦД, які збільшуються в той час, як інші ФР знижуються. В усьому світі ожиріння стає епідемією серед дітей та дорослих. [370] Ситуація змінилася настільки, що у США, якщо ожиріння безперервно буде рости такими темпами як у даний час, то до 2020 року це нівелює позитивний ефект від зменшення куріння. [371] Недавнє дослідження у Європі серед майже 360 тисяч учасників з дев'яти країн показало, що ожиріння, в тому числі абдомінальне, асоціюється з підвищеним ризиком смертності. [372]

Коментар робочої групи:

В Україні за оцінками ВООЗ надлишкову масу тіла мають 50,5% чоловіків, з них ожиріння – 16%, та 56% та 26% жінок відповідно. В середньому на ожиріння страждає близько 15% населення країни, що відповідає середньоєвропейському рівню. За результатами епідеміологічних досліджень, проведених ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», поширеність ожиріння серед міського населення становить 12% у чоловіків та 21% у жінок.

4.6.2. Підвищена маса тіла як фактор ризику

Відомо, що вісцеральний жир – метаболічно активний ендокринний орган, здатний синтезувати і вивільняти в кров різні пептиди та не пептидні сполуки, які можуть брати участь у серцево-судинному гомеостазі. [373] Цей процес впливає на ФР розвитку ССЗ і, таким чином, надмірна маса тіла призводить до не-серцево-судинної захворюваності та смертності. Вплив підвищеної маси тіла на здоров'я наведено в таблиці 10. Цікаво, що залежність між рівнем ліпідів та ризиком ССЗ, а також між надмірною масою тіла та ризиком ССЗ різні. Підвищений рівень холестерину в крові і зниження ЛПВЩ незалежно пов'язані з підвищеним ризиком після корекції інших основних ФР, у той час як залежність між масою тіла і ризиком ССЗ як правило, втрачає значення. Це не повинно бути тлумачитися так, що надлишкова маса тіла не має значення; навпаки, вона дуже важлива, оскільки має несприятливий ефект на багато інших ФР.

Таблиця 10. Потенційно несприятливі серцево-судинні ефекти при збільшенні маси тіла

• Збільшення резистентності до інсуліну (порушення толерантності до глюкози, ЦД 2 типу)
• Підвищення АТ
• Збільшення системного запалення та тромбозів
• Альбумінурія
• Дисліпідемія (підвищення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ, тригліцеридів, аполіпопротеїну В, ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ, аполіпопротеїну А1).
• Серцево-судинні та цереброваскулярні порушення (дисфункція ендотелію, серцева недостатність, ІХС, фібриляція передсердь, інсульт, порушення геометрії лівого шлуночка, систолічна та діастолічна дисфункція).

4.6.3. Який індекс ожиріння є кращим предиктором серцево-судинного ризику?

ІМТ [маса тіла (кг)/зріст (м)²], широко використовується для визначення ступеня ожиріння. У дорослих надмірна маса тіла визначається при ІМТ від 25 до 29,9 кг/м², а ожиріння при ІМТ ≥ 30 кг/м². Збільшення ІМТ тісно пов'язане з ризиком ССЗ. Проте, регіонарний розподіл жирової тканини грає більш важливу роль у визначенні ризику ССЗ, ніж загальна маса тіла. Це призвело до збільшення інтересу до антропометричних показників ризику та певного розподілу між жиром та м'язовою масою (табл. 11). Більшість даних стосуються ІМТ та співвідношення окружності талії та стегон, та просто окружності талії. Оптимальний рівень для вимірювання об'єму талії по середині між нижнім ребром і переднім верхнім гребенем клубової кістки в положенні стоячи. Вимірювання окружності талії найбільш широко поширене в Європі. За ВООЗ [374] рекомендовані два показники:

1. окружності талії ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок є пороговими, при яких не бажано подальше збільшення маси тіла.
2. окружності талії ≥ 102 см у чоловіків і ≥ 88 см у жінок є пороговими, при яких слід рекомендувати зниження маси тіла.

Таблиця 11. Виявлення ожиріння за індексом маси тіла та абдомінального ожиріння

Визначення ожиріння
ІМТ
Визначення абдомінального ожиріння
Окружність талії

Співвідношення окружності талії до окружності стегон
Співвідношення окружності талії до росту
Прямі виміри жирової маси
Аналіз біоелектричного імпедансу
Товщина шкірної складки
Вимірювання загального та абдомінального ожиріння
Денситометрія
УЗД
КТ
МРТ

Ці порогові значення були розраховані у кавказців, але для інших рас і національностей необхідні інші порогові значення антропометричних вимірів.

Деякі невеликі проспективні дослідження знайшли докази більш тісного зв'язку абдомінального ожиріння з ІХС у жінок [375, 376], у порівнянні з ІМТ і ІХС, на відміну від чоловіків. Велике контрольоване дослідження показало, що співвідношення об'єму талії до об'єму стегон більшою мірою пов'язане з інфарктом міокарда, ніж ІМТ і у чоловіків, і у жінок. [377]

Цілком можливо, що окружність талії у жінок, на відміну від чоловіків, тісніше пов'язана з ЦД, ніж ІМТ. Нещодавно проведений метааналіз 32 досліджень не виявив істотної різниці між ІМТ, окружністю талії і співвідношенням об'єму талії до об'єму стегон та їх зв'язок з розвитком діабету. [378] Також не було суттєвих відмінностей у показниках чоловіків і жінок. Проте, автори могли досліджувати лише неоднорідності в результатах, пов'язаних зі статтю, головним чином, через невелику кількість досліджень у кожній групі. Останні результати проспективних об'єднаних досліджень, [363] за участю > 900 000 учасників показали позитивну лінійну асоціацію ІМТ від 22,5 до 25,0 зі смертністю від усіх причин.

У перегляді аналізу 19 об'єднаних проспективних досліджень (1,46 мільйона білошкірих дорослих) [364] смертність від усіх причин була найнижчою при ІМТ 20,0-24,9. Серед азійської популяції (1,1 млн. включених у 19 когорт), [365] найнижчий ризик смерті був відзначений при ІМТ 22,6-27,5. Ризик підвищувався з V-подібною залежністю при ІМТ вище або нижче цього діапазону. У зв'язку з тим, що діапазон оптимальної маси тіла, зв'язаний з низьким ризиком смерті однаковий, як у даному дослідженні, так і в попередніх європейських дослідженнях, експерти виступають проти використання особливих показників ІМТ та кінцевих точок для визначення надмірної маси тіла та ожиріння у різних расах чи етнічних групах. [363]

У багатоцентровому когортному Європейському проспективному дослідженні Рак і Харчування (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) ІМТ, окружність талії, та співвідношення ОТ і ОС незалежно асоціювалися з загальною смертністю. Автори рекомендували використовувати окружність талії або співвідношення ОТ і ОС на додаток до ІМТ для оцінки ризику смерті, проте, не було проведено прямих порівнянь. [372] Дані узгоджуються з результатами чотирьох когортних досліджень у дорослих the British Women's Heart and Health Study, the Caerphilly Prospective Study, the Boyd Orr Study, and the Maidstone-Dewsbury Study. [379] Дані цих досліджень більш чітко пояснюють зв'язок центрального ожиріння і смертності від усіх причин зворотною причинністю, яка може впливати на ІМТ (через загальну втрату м'язової маси та жирової тканини) більше, ніж ожиріння. [380]

На підставі доказів стосовно недостатньої точності та надійності вимірів окружності талії й стегон [381-383] не представляється можливим рекомендувати ці показники вісцерального ожиріння в якості альтернативи ІМТ у повсякденній практиці; а ІМТ не був більш точним предиктором будь-якого результату, ніж інші виміри, у той час як показники абдомінального ожиріння більше асоціювалися зі смертністю від усіх причин та ЦД 2 типу. Додаткове, пов'язане з цим питання, стосується того, чи вимірювання вісцерального ожиріння буде мати додаткову цінність ІМТ у виявленні груп ризику ССЗ у майбутньому. З іншого боку, більш прямі вимірювання жирової маси, наприклад, шляхом аналізу біоелектричного опору або на підставі товщини шкірної складки можуть бути проблематичними в рутинній клінічній практиці через труднощі в точності і надійності вимірювань. [383-386] Деякі методи, такі як КТ, УЗД (особливо на рівні епікарду), денситометрія та МРТ, були запропоновані для оцінки анатомічного розподілу жиру. Усі вони можуть бути використані для спостереження за змінами вісцерального жиру. Проте, вони дорогі і забирають багато часу, тому їх слід розглядати як інструменти дослідження спеціалістами, а не як інструменти оцінки ризиків в рутинній практиці.

У даний час, немає переконливих доказів, що вимірювання окружності талії або пряме вимірювання жирової маси повинні замінити ІМТ в рутинному спостереженні та клінічній практиці.

4.6.4. Парадокс ожиріння при ІХС

Отримані суперечливі результати, щодо зв'язку ожиріння з підвищеним ризиком ССЗ у популяції та зі смертністю у пацієнтів з встановленою ІХС. Періодично з'являються дані щодо «парадоксу ожиріння» у пацієнтів з ІХС або ЧКВ, коли ожиріння захищає від несприятливого прогнозу. [366-369]

4.6.5. Лікування

Хоча, дієта, фізичні вправи та зміна способу життя є основою для лікування надмірної маси тіла та ожиріння (табл. 12), але часто не є ефективними для тривалого лікування. Медикаментозна терапія орлістатом [388] і/або хірургічне лікування ожиріння [389] у пацієнтів з ІМТ ≥ 40 кг/м² або ІМТ ≥ 35 кг/м², при наявності високого ризику супутньої патології, є єдиним варіантом. Цим пацієнтам слід починати з традиційних методів: дієти та фізичних вправ. У них не повинно бути неконтрольованих психічних розладів і вони повинні бути досить здоровим, щоб позитивний ефект від операції не переважував ризику. Основні проблеми у галузі бариатричної хірургії – це відсутність консенсусу щодо різних наявних процедур і удосконалення методів, які будуть застосовуватися для зниження пов'язаних ризиків.

Таблиця 12. Класифікація ожиріння (маси тіла) в залежності від індексу маси тіла у дорослих

Дорослі (> 18 років)	Індекс маси тіла (кг/м ²)
Понижений	<18,5
Нормальний	18,5–24,9
Надлишковий	25–29,9
Ожиріння	≥ 30
Ступінь 1	30–34,9
Ступінь 2	35–39,9
Ступінь 3	≥ 40

Найбільш важлива нова інформація

- Не виключено, що надмірна маса тіла та ожиріння пов'язані з ризиком смерті і ССЗ.

Прогалини у доказовій базі:

- Чи вимірювання регіонального ожиріння додає значення до прогностичної здатності ІМТ у виявленні осіб з ризику ССЗ у майбутньому.
- Визначення відносної ролі дієти, фізичних вправ та модифікації способу життя при надмірній масі тіла та ожирінні.

4.7. Артеріальний тиск**Основні тези**

- Підвищений АТ є основним ФР розвитку ІХС, серцевої недостатності, порушення мозкового кровообігу, захворювання периферичних артерій, ниркової недостатності та фібриляції передсердь.

Рекомендації щодо артеріального тиску

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
В усіх пацієнтів з АГ та в осіб с високим нормальним АТ рекомендується контроль маси тіла, підвищення фізичної активності, помірне вживання алкоголю, обмеження застосування натрію та збільшення вживання фруктів, овочів та молочних продуктів з низьким вмістом жиру.	I	B	Сильний	274, 285, 390–393
Усі основні класи антигіпертензивних препаратів (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, антагоністи рецепторів ангіотензину, бета-блокатори) істотно не відрізняються за своїми антигіпертензивними ефектами та, відповідно, повинні бути рекомендовані на початку лікування та як підтримуюча антигіпертензивна терапія.	I	A	Сильний	394
Бета-блокатори та тіазидні діуретики не рекомендуються пацієнтам з АГ та множинними метаболічними ФР, оскільки це призводить до збільшення ризику розвитку діабету.	III	A	Сильний	395, 396
У пацієнтів з ЦД рекомендуються інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ренін-ангіотензину.	I	A	Сильний	397–399
Рекомендується проводити стратифікацію ризику використовуючи таблицю SCORE у якості мінімальної вимоги у кожного пацієнта з АГ.	I	B	Сильний	45, 400
Наявність субклінічного ураження органів є предиктором серцево-судинної смертності, незалежно від SCORE. Потрібно сприяти пошуку субклінічного ураження органів, у тому числі в осіб з низьким або помірним ризиком (SCORE 1-4%).	IIa	B	Слабкий	45, 400

Медикаментозне лікування пацієнтів з АГ 3о ступеня, а також пацієнтів з АГ 1 або 2 ступеня, які мають високий або дуже високий загальний ризик ССЗ рекомендується починати відразу.	I	C	Сильний	401
У пацієнтів з АГ 1 або 2 ступені з помірними серцево-судинним ризиком медикаментозне лікування може бути відкладене на декілька тижнів, а при 1 ступені без інших ФР – на декілька місяців, з наданням можливості змінити спосіб життя.	IIb	C	Слабкий	401
Систолічний АТ повинен бути знижений до <140 мм рт.ст. (а діастолічний АТ <90 мм рт.ст.) у всіх пацієнтів.	IIa	A	Сильний	402–404
У всіх пацієнтів з АГ, встановленими ССЗ або ЦД 2 типу або за оцінкою 10-річного ризику серцево-судинної смерті $\geq 5\%$ (на основі показників таблиці) повинні бути розглянуті статини.	IIa	B	Сильний	405
Антиагреганти, зокрема, низькі дози аспірину, рекомендуються пацієнтам з АГ, та серцево-судинними подіями в анамнезі.	I	A	Сильний	398
Антитромбоцитарна терапія може розглядатися у пацієнтів з АГ без ССЗ в анамнезі, але при зниженій функції нирок або з високим серцево-судинним ризиком.	IIb	A	Слабкий	406–408

4.7.1. Вступ

У низці епідеміологічних досліджень підвищення АТ було визначено як ФР розвитку ІХС, серцевої недостатності, порушення мозкового кровообігу, захворювання периферичних артерій, ниркової недостатності, а останнім часом і фібриляції передсердь (ФП). [409, 410] Згідно зі спостереженнями, рівень АТ зворотно корелює з когнітивною функцією, а гіпертензія пов'язана зі збільшенням випадків деменції. [411] Дані спостереження за участю > 1 мільйона осіб показали, що смертність від ІХС та інсульту збільшується поступово і лінійно при систолічному АТ > 115 мм рт.ст. та діастолічному > 75 мм рт.ст. [412]

У деяких дослідженнях було показано, що пульсовий тиск (систолічний АТ мінус діастолічний АТ) – кращий предиктор несприятливих серцево-судинних подій, ніж систолічний АТ і діастолічний АТ окремо [413], тому його рекомендовано визначати у пацієнтів з підвищеним ризиком при систолічній гіпертензії. [414] Проте, у великому метааналізі 61 дослідження (70% з яких були проведені в Європі) [412], пульсовий тиск виступав меншим предиктором, ніж систолічний і діастолічний АТ. Цей метааналіз також підтвердив підвищення значення пульсового тиску у віці старше 55 років.

Люди з підвищеним АТ частіше за інших мають ФР розвитку ССЗ (ЦД, інсулінорезистентність, дисліпідемія) та ураження органів-мішеней. Оскільки ФР можуть взаємодіяти, загальний ризик у хворих з гіпертензією збільшується, навіть при легкому або помірному підвищенні АТ.

Коментар робочої групи:

На сучасному етапі АГ є провідним ФР, який має максимальний внесок у рівень смертності як чоловічого, так і жіночого населення України. Стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції в Україні становить 29,6%. У сільській популяції

поширеність АГ вища – 36,3%, в тому числі, серед чоловіків – 37,9%, серед жінок – 35,1%. У популяції м. Дніпропетровська поширеність АГ становить, в середньому, 45,7% – 37,6% у чоловіків та 52,8% у жінок. За результатами двох незалежних стандартизованих обстежень мешканців м. Києва, проведених ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» з інтервалом у 30 років, виявлено зростання поширеності АГ з віком: серед чоловіків – від 1% у 18-24 роки до 66% у 55-64 роки, серед жінок – від 5% у 25-34 роки до 76% у 55-64 роки. Повторне дослідження засвідчило, що поширеність АГ в чоловічій популяції зросла від 27 до 30% ($p > 0,05$), в жіночій – від 27 до 29% ($p > 0,05$).

4.7.2. Визначення і класифікація артеріальної гіпертензії

Визначення та класифікація АГ наведені в Таблиці 13.

Таблиця 13. Класифікація артеріального тиску.

Категорія	Систолічний АТ (мм рт.ст.)		Діастолічний АТ (мм рт.ст.)
Оптимальне	<120	i	<80
Нормальне	120–129	i/або	80–84
Високе нормальне	130–139	i/або	85–89
Гіпертензія 1 ст.	140–159	i/або	90–99
Гіпертензія 2 ст.	160–179	i/або	100–109
Гіпертензія 3 ст.	≥ 180	i/або	≥ 110
Ізольована систолічна гіпертензія	≥ 140	i	<90

Ізольована систолічна гіпертензія має бути оцінена (1, 2 і 3) залежно від значення систолічного АТ, за умови, що діастолічний АТ < 90 мм рт.ст. Ступені 1, 2 і 3 відповідають класифікації легкої, середньої та важкої АГ, відповідно. Цими умовами знехтували, щоб уникнути плутанини з кількісною оцінкою загального серцево-судинного ризику.

4.7.3. Діагностична оцінка

У даний час рекомендації Європейського товариства артеріальної гіпертензії [401] пропонують у пацієнтів з гіпертензією в обов'язковому порядку регулярно контролювати такі показники: рівень цукру в крові натще, ЗХС, ХС ЛПНЩ і ЛПВЩ, тригліцериди, калій, сечову кислоту, креатинін, кліренс креатиніну (з використанням формули Кокрофта-Голта) або ШКФ, гемоглобін, гематокрит; аналіз сечі (мікроальбумінурію за допомогою тест-смужок та осаду, кількісну протеїнурію, при позитивному результаті на тест-смужці), а також ЕКГ. Ехокардіографія, УЗД сонних артерій, кісточно-плечовий індекс та вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі є рекомендованими тестами. Якщо рівень цукру крові > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) або глікозильований гемоглобін (HbA1c) становить 5,7-6,4% [згідно з Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)], рекомендується визначити толерантність до глюкози (див. Розділ 4.8). Вимірювання АТ в домашніх умовах або 24-х годинне моніторування АТ включені до числа рекомендованих тестів.

4.7.4. Вимірювання артеріального тиску

АТ слід вимірювати у кожного пацієнта декілька разів при різних обставинах. Якщо АТ лише злегка підвищений, повторні вимірювання повинні бути зроблені протягом кількох місяців, для визначення "робочого" АТ та прийняття рішення щодо призначення медикаментозного лікування. Якщо АТ значно підвищений або супроводжується ураженням органів-мішеней або поєднується з іншими серцево-судинними ФР, необхідні повторні вимірювання АТ за короткий термін для прийняття рішення щодо лікування. Повторні вимірювання АТ у деяких випадках необхідно для виявлення осіб, у яких підвищений АТ зникає після першого візиту. У цих людей може виникнути необхідність у вимірюванні АТ частіше, ніж у загальній популяції, але необхідність медикаментозного лікування у них може бути відсутня через низький серцево-судинний ризик.

У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда та приймали антигіпертензивну терапію до інфаркту, АТ може значно знизитися або навіть повернутися до нормальних показників без лікування. У таких випадках АТ необхідно вимірювати часто для визначення відновлення високих цифр АТ та негайного призначення антигіпертензивної терапії.

4.7.5. Офісне або клінічне вимірювання артеріального тиску

Все більшого значення у деяких європейських країнах набувають нертутні манометри для вимірювання АТ, з тих пір, як медичне застосування ртутних манометрів було заборонено. Ці пристрої повинні бути належним чином перевірені та затверджені у відповідності зі стандартними протоколами. [415] Вимірювання АТ на пальцях або на зап'ясті слід уникати через можливу неточність. Аускультативний метод з ртутним сфігмоманометром залишається методом вибору для вимірювань АТ в офісі або клініці.

4.7.6. Амбулаторний і домашній моніторинг артеріального тиску

Амбулаторне та домашнє вимірювання АТ тісно пов'язане з прогнозом. [416] Виміри можуть бути корисні не лише у нелікованих, а й у пацієнтів, які отримують терапію, з метою моніторингу ефективності лікування та дотримання терапії. Вони також допомагають у діагностиці двох клінічних станів, а саме: гіпертензії "білого халата" або ізольована клінічна гіпертензія – характеризується більш високим офісним АТ, в порівнянні з нормальними значеннями АТ амбулаторно, і "замаскована" гіпертензія, яка характеризується нормальним офісним і високим амбулаторним АТ. [417] Порогові значення АТ для визначення АГ при 24-годинному амбулаторному та домашньому моніторингу АТ відрізняються від офісних або клінічних (табл. 14).

Таблиця 14. Порогове значення АТ для визначення гіпертензії

	Систолічний АТ (мм рт.ст.)	Діастолічний АТ (мм рт.ст.)
Офісна або клінічна	140	90
24 годинний моніторинг	125–130	80
Денні години	130–135	85
Нічні години	120	70
Вдома	130–135	85

Діагноз АГ та оцінка лікування значно залежать від показників офісного або клінічного АТ.

4.7.7. Стратифікація ризиків при гіпертензії

Рішення щодо початку медикаментозного лікування залежить не лише від рівня АТ, а й від загального серцево-судинного ризику, що враховує анамнез, фізикальне обстеження та лабораторні показники для визначення:

- наявності клінічно діагностованих серцево-судинних або захворювань нирок;
- наявності субклінічних ССЗ;
- наявності інших серцево-судинних ФР.

Таблиця 15. Фактори, які впливають на прогноз АГ

Фактор ризику	Ураження органу-мішені	Цукровий діабет	Встановлене ССЗ або захворювання нирок
Систолічний та діастолічний АТ	На ЕКГ гіпертрофії лівого шлуночка (Соколов-Лайон > 38 мм або Cornell > 2440 мм/мс); або Novacode ІММЛШ >130 г/м ² (Ч), >115 г/м ² (Ж)	Глюкоза в плазмі натще $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) або глюкоза після навантаження >11,0 ммоль/л (198 мг/дл)	Цереброваскулярні захворювання: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки
Пульсовий тиск (у людей похилого віку)	Ехокардіографія гіпертрофії лівого шлуночка [ІММЛШ ≥ 125 г/м ² (Ч), ≥ 110 г/м ² (Ж)]		Серцево-судинні захворювання: інфаркт міокарда, стенокардія, коронарна ревазуляризація, серцева недостатність
Вік (Ч > 55 років, Ж > 65 років)	Потовщення стінки сонної артерії (потовщення інтимі-медії > 0,9 мм) або наявність бляшки.		Захворювання нирок: діабетична нефропатія, ниркова недостатність [креатинін > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) (Ч), > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) (Ж)], протеїнурія (>300 мг/24 год)
Куріння	Сонно-стегнова швидкість поширення пульсової хвилі >12 м/с		Захворювання периферичних артерій
Дисліпідемія: ЗХ > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) або ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл), або ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), (Ч), < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) (Ж), або тригліцериди > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)	Кісточно-плечовий індекс < 0,9		Виражена ретинопатія: крововиливи або ексудати, набряк диску зорового нерву

Глюкоза у плазмі натще 5,5-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл)	Незначне збільшення креатиніну у плазмі: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) (Ч), 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг /дл) (Ж)		
Порушення толерантності до глюкози	Низька ШКФ (<60 мл/хв/1,73 м ²) або кліренс креатиніну (<60 мл/хв)		
Абдомінальне ожиріння: окружність талії > 102 см (Ч), > 88 см (Ж)	Мікроальбумінурія 30-300 мг/24 год або співвідношення альбумін/креатинін: ≥ 22 мг /год (≥ 2,5 мг/ммоль) (Ч), ≥ 31 мг/ год (≥ 3,5 мг/ммоль) (Ж)		
Сімейний анамнез раннього розвитку ССЗ: вік < 55 років (Ч), < 65 років (Ж)			

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

Підтвердження наявності серцево-судинних та захворювань нирок (табл. 15) значно збільшує ризик подальших серцево-судинних подій, незалежно від рівня АТ. Це також відноситься і до зв'язку АГ з іншими серцево-судинними ФР, у тому числі з ЦД.

Додаткова наявність інших ФР (куріння, підвищений холестерин, ЦД, сімейний анамнез раннього розвитку ССЗ) значно збільшує ризик, пов'язаний з легким підвищенням АТ. [45] Стратифікація ризику використовує таблицю SCORE для кожного пацієнта з гіпертензією.

Враховуючи важливість ураження органів-мішеней, як проміжного етапу в континуумі судинного захворювання і в якості детермінанти загального серцево-судинного ризику, слід ретельніше шукати ознаки ураження органів.

ЕКГ-ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, індекс Соколова-Лайона, тривалість комплексу QRS Корнелла або недавно розроблена оцінка Новакода [418] є незалежними предикторами серцево-судинних подій. ЕКГ ознаки гіпертрофії лівого шлуночка можуть бути використані в якості оцінки регресії гіпертрофії лівого шлуночка, можливо, пов'язаної зі зниженням захворюваності ФП. [419] Недавнє проспективне дослідження відзначило, що висота зубця R в стандартному відведенні AVL може виступати в якості предиктора у хворих з артеріальною гіпертензією без ЕКГ ознак гіпертрофії лівого шлуночка.

Ехокардіографія є більш чутливим методом у діагностиці гіпертрофії лівого шлуночка і в прогнозуванні серцево-судинного ризику, ніж ЕКГ, і може допомогти в більш точній стратифікації загального ризику та в корекції терапії. Кардіологічні порушення, виявлені на ехокардіографії більш точно кількісно оцінюють масу лівого шлуночка та геометричну модель гіпертрофії лівого шлуночка і можуть бути додатковими предикторами. [420]

УЗД сонних артерій з вимірюванням товщини інтими-медії або наявність бляшок, є предикторами інсульту та інфаркту міокарда. [421] УЗД обмежено загальною сонною артерією (рідкісне місцезнаходження атеросклерозу), можливе для виявлення гіпертрофії судин в оцінці атеросклерозу та вимагає сканування біфуркації та/або внутрішніх сонних артерій, де бляшки зустрічаються частіше. Ці зміни є загальними у нелікованих пацієнтів з гіпертензією без

ураження органів-мішеней при рутинних обстеженнях. Таким чином, УЗД сонних артерій часто допомагає виявити ураження судин та зробити стратифікацію ризику більш точною.

Ураження артерій також може підтверджуватися за допомогою визначення кістчково-плечового індексу (КПІ) $< 0,9$. Низьке співвідношення КПІ вказує на виражений атеросклероз [422] у той час, як вимірювання КІМ сонних артерій здатне виявляти ранні зміни. [421]

Вимірювання швидкості сонно-стегнової пульсової хвилі сприяє неінвазивній оцінці артеріальної жорсткості [423] та має самостійне прогностичне значення для усіх причин ССЗ, коронарних подій та інсульту у пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою, а також в загальній популяції. Хоча взаємозв'язок між жорсткістю аорти і подіями є тривалим, було показано, що поріг >12 м/сек є консервативною оцінкою значущих змін у функції аорти і пацієнтів середнього віку з АГ.

Гіпертензія, викликана ураженням нирок, засновується на виявленні зниженої функції нирок та/або виявленні підвищеної екскреції альбуміну з сечею. Ниркова недостатність класифікується відповідно до ШКФ, розраховується за формулами MDRD, Кокрофта-Гоулта або СКД-ЕРІ. Три формули допомагають у виявленні легкі порушення функції нирок, особливо якщо рівень креатиніну у межах норми, низька маса тіла та/або літній вік.

Як повідомляється у низці досліджень, гіпертонічна хвороба у пацієнтів з і без діабету, мікроальбумінурія, навіть з низькими пороговими значеннями є предикторами ССЗ. [424] Також спостерігається постійний взаємозв'язок між серцево-судинною та не серцево-судинною смертністю та співвідношенням білка у сечі/креатиніном $\geq 3,9$ мг/г у чоловіків і $\geq 7,5$ мг/г у жінок. Мікроальбумінурію можна визначити в зразках сечі (добові або нічні зразки не рекомендуються через можливу неточність в зборі сечі) за індексом концентрації альбуміну та креатиніну.

На закінчення, доведено, що субклінічне ураження органів є предиктором серцево-судинної смерті, незалежно від SCORE, а їх комбінація може погіршити прогноз ризику, особливо у пацієнтів з низьким або помірним ризиком (SCORE 1-4%). [400]

4.7.8. Кого лікувати і коли починати антигіпертензивну терапію.

Рішення щодо початку антигіпертензивної терапії залежить від рівня АТ (Табл. 13) та загального серцево-судинного ризику (Табл. 15). Усі пацієнти, у яких при повторних вимірах АТ визначається 2 або 3 ступінь гіпертензії, є кандидатами на терапію. Велика кількість плацебо-контрольованих досліджень переконливо показали, що у пацієнтів з таким рівнем АТ, при його зниженні зменшується прогресування ССЗ та смертність незалежно від рівня їх загального ризику.

Докази користі лікування пацієнтів з 1 ступенем гіпертензії досить обмежені, оскільки більш ранні випробування в групі легкої гіпертензії в основному були включені пацієнти високого ризику.

Терміновість початку фармакотерапії залежить від загального серцево-судинного ризику. Затримка досягнення цільового АТ у пацієнтів з гіпертензією високого ризику пов'язана з гіршим результатом. Медикаментозне лікування має бути розпочато негайно при 3-му ступені гіпертензії, а також у пацієнтів з 1 та 2 ступенем гіпертензії з високим або дуже високим серцево-судинним ризиком. У пацієнтів з АГ 1 або 2 ступеня при помірному загальному серцево-судинному ризиком медикаментозне лікування може бути відкладено на кілька тижнів, а у пацієнтів з АГ 1 ступеня без будь-яких інших ФР може бути відстрочено на кілька місяців. Проте, навіть у цих пацієнтів відсутність контролю АТ після періоду немедикаментозного лікування може призвести до необхідності призначення медикаментозної терапії. Розумною рекомендацією є раннє зниження АТ – до початку розвитку ураження органів-мішеней і початку незворотних змін.

Це пов'язано з тим, що у групах пацієнтів з АГ високого ризику, навіть інтенсивна серцево-судинна медикаментозна терапія, навіть адекватна, не може знизити загальний серцево-судинний ризик нижче порога високого ризику.

Початок антигіпертензивної медикаментозної терапії у пацієнтів з ЦД з високим нормальним АТ в проспективних дослідженнях не доведено. В даний час, рекомендовано починати лікування у хворих на ЦД при високому нормальному АТ з субклінічним ураженням органів-мішеней (зокрема, мікроальбумінурії або протеїнурії).

У пацієнтів з високим нормальним АТ (систоличний АТ 130-139 або діастолічний АТ 85-89 мм рт.ст.), ускладненим ЦД або серцево-судинними подіями, в дослідженнях немає доказів у випробуваннях користі терапії, за винятком затримки початку гіпертензії.

Оцінка способу життя і ретельний контроль АТ повинні рекомендуватися особам з високим нормальним АТ, у яких є низький або помірний додатковий ризик. [401]

4.7.9. Як лікувати

4.7.9.1. Спосіб життя

Модифікація способу життя сама по собі може бути достатньою для пацієнтів з помірним підвищенням АТ і повинна завжди мати місце у пацієнтів, які отримують антигіпертензивні препарати, оскільки вона може сприяти зниженню дози гіпотензивних засобів, необхідних для досягнення цільового АТ.

Модифікація способу життя включає: зниження маси тіла в осіб з надмірною масою тіла, обмеження у використанні хлориду натрію до 5 г/добу; обмеження вживання алкоголю – не більше 20 г/добу етанолу для чоловіків і не більше 10 г/добу етанолу для жінок та регулярна фізична активність в осіб з сидячим способом життя.

Гіпотензивний ефект калію добре описаний у дієті DASH (багатої фруктами, овочами та молочними продуктами з низьким вмістом жиру). Пацієнтам з АГ слід вживати більше фруктів та овочів (4-6 порцій на день, тобто 400 г), а також зменшити споживання насичених жирів і холестерину.

Тютюнопаління особливо несприятливо впливає на серцево-судинну систему. Великі зусилля слід зробити, щоб допомогти курцям з гіпертензією кинути палити, замінити нікотин на терапію бупропіоном або вареникліном. Оскільки сильний констриктивний ефект від куріння може викликати підвищення денного АТ, [425] це може також безпосередньо знизити АТ, принаймні у завязятих курців. Довгострокове дотримання модифікації способу життя може бути недостатнім, тому необхідний ретельний контроль АТ.

4.7.9.2. Антигіпертензивні препарати

Велика кількість рандомізованих випробувань антигіпертензивної терапії, як випробувань, які порівнюють активне лікування з плацебо, так і випробувань з порівняння схем лікування, заснованих на різних сполуках, підтверджують, що: (і) основна користь антигіпертензивної терапії полягає у зниженні АТ як такого, і в значній мірі залежать від застосовуваних лікарських засобів; (ii) тіазиди та тіазидоподібні діуретики (хлорталідон та індапамід), бета-блокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину можуть адекватно знижувати АТ, а також значно знижувати ризик серцево-судинної захворюваності та смертності. Таким чином, ці препарати рекомендуються для початку та продовження антигіпертензивної терапії в якості монотерапії або у комбінації.

Бета-блокатори, як препарати першого вибору в антигіпертензивній терапії, були поставлені під сумнів у минулому десятилітті. В останньому метааналізі 147 рандомізованих випробувань [394] повідомляється про лише невелику значущість бета-блокаторів у профілактиці інсульту (зниження на 17%, у порівнянні з іншими препаратами на 29%), але такий же ефект відзначений щодо інших препаратів у профілактиці коронарних подій і серцевої недостатності та більш високу ефективність у порівнянні з іншими препаратами у пацієнтів з недавніми коронарними подіями. Ці дані узгоджуються з поздовжнім дослідженням діабету у Великобританії (UKPDS). [426] Вони також узгоджуються з даними великого обсерваційного дослідження пацієнтів, які отримували різні схемами антигіпертензивних засобів впродовж більш тривалого періоду, ніж у рандомізованих випробуваннях, у яких ССЗ не були вище на терапії атенололом порівняно з іншими антигіпертензивними засобами. [405]

Проте, оскільки бета-блокатори викликають збільшення маси тіла, мають несприятливий вплив на ліпідний обмін [395] та збільшення (у порівнянні з іншими препаратами) вперше виявленого ЦД, вони не бажані у пацієнтів з АГ з множинними метаболічними ФР (наприклад, абдомінальним ожирінням, підвищенням рівня глюкози натще та порушенням толерантності до глюкози), станами, які збільшують ймовірність виникнення ЦД. Це також стосується тiazидних діуретиків, здатних викликати дисліпідемію та розвиток ЦД, особливо при застосуванні високих доз. У випробуваннях тiazиди, часто призначені в комбінації з бета-блокаторами, показують відносно підвищення вперше виявленого ЦД, в результаті чого складно визначити, який із препаратів більше вплинув на цей процес. Проте, це може не відноситися до бета-блокаторів, які мають виражений судинорозширювальний ефект, таких як карведілол і небіволлол, які мають менш виражений або взагалі не мають дисметаболічного ефекту, а також знижують ймовірність виникнення ЦД у порівнянні з іншими бета-блокаторами. Крім того, все ще не ясно, чи медикаментозний діабет має такий же самий негативний прогноз, як і діабет природного походження.

Випробування, які оцінюють помірні кінцеві точки, виявили інші відмінності у застосуванні різних гіпотензивних препаратів або сполук. Інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину особливо ефективні у зниженні гіпертрофії лівого шлуночка, включаючи фіброзний компонент. Вони також досить ефективні у зниженні мікроальбумінурії та протеїнурії, збереженні функції нирок і затримки розвитку термінальної стадії захворювання нирок. Крім того, антагоністи кальцію, зокрема, уповільнюють прогресування гіпертрофії сонних артерій та атеросклерозу.

Докази щодо користі інших класів препаратів більш обмежені. Альфа-1-блокатори центральної дії [агоністи α_2 -адренорецепторів та агоністи рецепторів імідазоліну] (II), препарати антиальдостерону ефективно знижують АТ. Проте, немає достовірних даних здатності цих препаратів зменшувати ССЗ та смертність при АГ. Однак, всі ці препарати, часто застосовуються в якості додаткової терапії з доведеним серцево-судинним захистом і, отже, можуть застосовуватися для комбінованого лікування.

Аліскірен, який пригнічує дію реніну та про-реніну на їх специфічні рецептори, ефективно знижує АТ при гіпертензії [427] і має антипротеїнуричний ефект. Проте, його вплив на ССЗ та смертність досі не доведено, в цьому напрямку ведеться низка досліджень.

Вартість препарату не повинна домінувати над ефективністю, переносимістю та безпекою для пацієнта. Слід віддавати перевагу препаратам з 24-годинною ефективністю. Спрощення лікування підвищує дотримання лікування, а 24-годинний контроль АТ є прогностично важливим на додаток до "офісного" контролю АТ. Препарати тривалої дії також мінімізують варіабельність АТ, що може забезпечити захист проти прогресування ураження органів-мішеней та розвиток серцево-судинних подій.

4.7.9.3. Комбіноване лікування.

Комбінована терапія потребує контролю АТ у більшості пацієнтів. Крім того, препарати іншого класу слід розглядати в якості рекомендованої стратегії лікування, якщо початкова терапія повинна бути відмінена через побічні ефекти або відсутність зниження АТ. Додаткове зниження АТ від комбінації препаратів двох різних класів приблизно у п'ять разів ефективніше, ніж подвоєння дози одного. [428] Комбінація двох препаратів також може пропонуватися для початку лікування, особливо у пацієнтів високого ризику, у яких бажаний ранній контроль АТ. Фіксовані дози спростять лікування і, таким чином, можуть поліпшити дотримання пацієнтами. У дослідженні були отримані хороші результати при поєднанні сечогінних засобів з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину або антагоністами кальцію. [429, 430]

Незважаючи на доведену ефективність у дослідженні, комбінація бета-блокатор/діуретик сприяє розвитку діабету і тому її слід уникати, якщо їх призначення не є необхідним з інших причин. Комбінація інгібітора АПФ та блокатора рецепторів ангіотензину пов'язана з постійним

збільшенням серйозних побічних ефектів. [431] У низці досліджень очікують підтвердження користі у пацієнтів з нефропатією з протеїнурією (через кращий антипротеїнуричний ефект).

Коментар робочої групи:

*У 2013 році вийшла оновлена версія КН з АГ Європейського товариства з гіпертензії і Європейського товариства кардіологів: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension .- 2013.- Vol. 31.- № 7.- P. 1281 -1357. В КН ESH/ESC 2013 року **вперше визначена комбінація препаратів, яку не рекомендують використовувати – інгібітори АПФ + Блокатори рецепторів ангіотензину II** – що було обґрунтовано результатами дослідження ONTARGET.*

У 15-20% пацієнтів з гіпертензією необхідна комбінація трьох препаратів для досягнення цільового АТ. Найбільш раціонально поєднання блокатора РАС, антагоніста кальцію і діуретика в ефективних дозах.

4.7.9.4. Цільовий артеріальний тиск

Існує достатньо доказів, щоб рекомендувати зниження систолічного АТ (<140 і діастолічного АТ <90 мм рт.ст.) у всіх пацієнтів з гіпертензією. Відсутні докази лише у пацієнтів похилого віку з гіпертензією, у яких зниження систолічного АТ до 140 мм рт.ст. не було розглянуто у рандомізованих дослідженнях.

Докази випробувань не підтверджують рекомендації попередніх досліджень [401] щодо досягнення нижчого цільового систолічного АТ (130 мм рт.ст.) у пацієнтів з ЦД та пацієнтів з найвищим серцево-судинним ризиком (попередні серцево-судинні події). Ретроспективні аналізи великих випробувань (наприклад, ONTARGET, INVEST і VALUE), хоча і обмежених порівнянням нерандомізованих груп, показали, що у пацієнтів з гіпертензією високого ступеня ризику не може бути ніяких переваг і навіть виникають ускладнення при зниженні систолічного АТ нижче 130 мм рт.ст., крім, можливо, інсульту. Не може бути виключений феномен J-кривої щодо досягнення систолічного АТ нижче 130 мм рт.ст. [432]

Незважаючи на очевидні обмеження та слабкі докази, дані ретроспективного аналізу свідчать про поступове зниження серцево-судинних подій при поступовому зниженні систолічного АТ до ~ 120 мм рт.ст. та діастолічного АТ до ~ 75 мм рт.ст., [412] хоча додаткова користь при низьких значеннях АТ досить обмежена.

Виходячи з поточних даних, рекомендовано знижувати систолічний/ діастолічний АТ до 130-139 / 80-85 мм рт.ст. і, можливо близько до нижчих значень в цьому діапазоні у всіх пацієнтів з гіпертензією. Бажано отримати більш критичні докази рандомізованих досліджень.

Коментар робочої групи:

*У КН 2013 року ESH/ESC рекомендується єдиний цільовий рівень систолічного АТ (<140 мм рт.ст.) для всіх пацієнтів з АГ, незалежно від рівня ризику. Ці зміни обумовлені відсутністю достатньої доказової бази щодо переваг досягнення більш низького рівня АТ (PREVENT, ACTION та PEACE.). Цільовий рівень діастолічного АТ становить **90 мм рт.ст.** та нижче у всіх пацієнтів, за винятком хворих на ЦД, у яких рекомендується дотримуватись значення у **85 мм рт. ст.** та нижче.*

4.7.9.5. Гіпертонія при особливих станах

Цукровий діабет (див. Розділ 4.8)

У пацієнтів з ЦД антигіпертензивна терапія повинна бути розпочата при АТ \geq 140/90 мм рт.ст. Початок лікування при високому-нормальному діапазоні АТ на даний час не достатньо підтверджено результатами досліджень.

Метааналіз проведених досліджень показує, що при ЦД усі основні класи антигіпертензивних препаратів захищають від серцево-судинних ускладнень, ймовірно, через

зниження АТ як такого. Таким чином, усі вони застосовуються в лікуванні. Для зниження АТ при діабеті ефективна комбінована терапія. Блокатори РАС (інгібітори АПФ/блокатори рецепторів ангіотензину) завжди повинні включатися, оскільки доведено їх захисний ефект початку або прогресування нефропатії.

Гіпертензія у людей похилого віку

Великі метааналізи підтверджують, що лікування гіпертензії у пацієнтів *похилого віку* досить корисне. Користь від лікування пацієнтів віком > 65 років не менша, ніж у більш молодих пацієнтів.

Твердження, що класи антигіпертензивних препаратів значно відрізняються щодо їх здатності зниження АТ і серцево-судинного захисту як у пацієнтів молодшого віку, так і пацієнтів похилого віку, не було доведено. Таким чином, вибір препарату не повинен керуватися віком. Тіазидні діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину і бета-блокатори можуть розглядатися для початку та продовження лікування в осіб похилого віку.

В осіб похилого віку результати випробувань розглядалися лише у пацієнтів з систолічним АТ ≥ 160 мм рт.ст., та немає досліджень, де було досягнуто середній систолічний АТ <140 мм рт.ст. Таким чином, необхідні дослідження з низькими показниками АТ на початку і досягненні ще більш низьких показників при терапії.

Згідно з даними досліджень, антигіпертензивна терапія у пацієнтів віком ≥ 80 років також має свої переваги. У 80-річних пацієнтів лікування гіпертензії слід починати з монотерапії і, якщо необхідно, додавати другий препарат. Оскільки пацієнти в дослідженні гіпертензії у людей дуже похилого віку (HYVET) були в основному в хорошому стані, [433] у якій мірі дані HYVET можуть бути перенесені на більш тендітних вісімдесятирічних, залишається неясним. Рішення щодо лікування повинно прийматися індивідуально, пацієнти повинні ретельно контролюватися під час лікування, а також необхідно вимірювати АТ у положенні стоячи.

Коментар робочої групи:

У КН 2013 року ESH/ESC рекомендується диференційований підхід до призначенням антигіпертензивної терапії людям похилого та старечого віку. Цій категорії хворих антигіпертензивна терапія призначається у випадку, коли систолічний АТ становить 160 мм рт.ст. та вище. Можна призначати антигіпертензивні препарати також у випадку, коли систолічний АТ знаходиться у межах 140-159 мм рт.ст. – за умови, якщо така терапія добре переноситься. Пацієнтам, яким антигіпертензивна терапія була призначена до досягнення ними 80-річного віку рекомендується продовжувати прийом препаратів.

4.7.9.6. Тривалість лікування.

Взагалі, антигіпертензивна терапія повинна продовжуватися довічно. Відміна антигіпертензивної терапії у хворих з ГХ призведе до рівнів АТ, які були до початку лікування.

4.7.9.7. Гіполіпідемічна терапія.

У всіх пацієнтів з АГ до встановлених ССЗ або ЦД 2 типу або, за оцінками 10-річного ризику розвитку кардіоваскулярної смертності $\geq 5\%$ (на основі шкали SCORE) слід розглядати призначення статинів, див. розділ 4.9.

4.7.9.8. Антитромбоцитарна терапія

Антиагреганти, зокрема, низькі дози аспірину, слід призначати пацієнтам з АГ та серцево-судинними подіями в анамнезі. Аспірин може також розглядатися у пацієнтів з гіпертензією без ССЗ в анамнезі, зі зниженою функцією нирок або з високим серцево-судинним ризиком. У пацієнтів, які отримують аспірин, особлива увага завжди має бути приділена підвищеній можливості кровотеч, зокрема, з шлунково-кишкового тракту.

Решта прогалини у доказовій базі:

- Чи усім пацієнтам з АГ 1 ступеня призначати антигіпертензивну терапію, у тому числі, коли їх загальний серцево-судинний ризик низький або помірний?
- Чи призначати літнім людям з АГ 1 ступеня антигіпертензивну терапію і, чи повинен у них бути цільовий АТ <140/90 мм рт.ст.?
- Чи слід починати антигіпертензивну терапію у пацієнтів з ЦД або з цереброваскулярними і серцево-судинними подіями в анамнезі при нормально високому АТ; і чи повинен цільовий АТ бути <130/80 мм рт.ст. у цих пацієнтів?
- Які найнижчі безпечні показники АТ при різних клінічних станах?
- Чи здатна модифікація способу життя знижувати АТ, а також чи може знизити модифікація способу життя захворюваність та смертність при АГ?

4.8. Цілі лікування у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Основні тези

- Ретельний контроль гіперглікемії при ЦД знижує ризик мікросудинних ускладнень і, меншою мірою, ризик ССЗ.
- Інтенсивне лікування підвищеного АТ у пацієнтів з ЦД знижує ризик макро- та мікросудинних ускладнень.
- Для досягнення цільових показників, як правило, потрібна комбінація кількох антигіпертензивних препаратів.

Коментар робочої групи:

В Україні медична допомога хворим на ЦД регламентується УКПМД «Цукровий діабет II типу», який затверджено наказом МОЗ України від 21 грудня 2012 року № 1118.

4.8.1. Вступ

ССЗ є провідною причиною захворюваності та смертності у людей з ЦД. Агресивний контроль АГ та зниження рівня холестерину за допомогою статинів знижує ризик серцево-судинних подій і є переконливі докази того, що поліпшення глікемічного контролю значно знижує ризик розвитку діабетичних мікросудинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії і нейропатії). Хоча наявні дані вказують на зв'язок між підвищенням рівня глікемії і серцево-судинними подіями, до недавнього часу було мало доказів того, що жорсткий контроль глікемії може знизити частоту серцево-судинних кінцевих точок

Рекомендації щодо цукрового діабету

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Пацієнтам з ЦД для профілактики ССЗ рекомендований цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну < 7,0% (<53 ммоль/моль).	I	A	Сильний	434, 435
Для зменшення серцево-судинного ризику хворим з ЦД рекомендується призначати статини.	I	A	Сильний	166, 436
Гіпоглікемії та надмірного збільшення маси тіла слід уникати, а у пацієнтів з супутніми захворюваннями необхідний індивідуальний підхід (як у відношенні цільового рівня глюкози, так і у виборі препарату).	I	B	Сильний	435, 437, 438
Метформін при хорошій переносимості та відсутності протипоказань потрібно назначати у якості терапії першої лінії.	IIa	B	Сильний	439

Подальше зниження ГГ до <6,5% (<48 ммоль/моль) (мінімально можливе) може бути корисним при постановці діагнозу. У пацієнтів з тривалим діабетом досягнення цього рівня може знизити ризик мікросудинних ускладнень.	Шь	В	Слабкий	435
АТ при ЦД рекомендується <140/85 мм рт.ст.	І	А	Сильний	440, 441
Цільовий рівень ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л, у пацієнтів без атеросклерозу ЗХС може бути <4,5 ммоль/л, у пацієнтів з ЦД з дуже високим ризиком ССЗ ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (з використанням більш високих доз статинів).	Шь	В	Слабкий	442
Антитромбоцитарна терапія аспірином не рекомендується у пацієнтів з діабетом, у яких немає клінічних проявів атеросклерозу.	Ш	А	Сильний	443

4.8.2. Докази щодо рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань при діабеті

За винятком контролю глюкози, профілактика ССЗ проводиться за тими ж загальними принципами, як і в осіб без діабету. Багатофакторний підхід до лікування і досягнення низьких рівнів АТ та низьких показників ЛПНЩ і ЗХС, особливо важливо у хворих на ЦД. Типовий пацієнт з ЦД 2 типу має декілька серцево-судинних ФР, кожен з яких має розглядатися відповідно до існуючих рекомендацій.

4.8.3. Контроль рівня глюкози

У дослідженні UKPDS оцінювався вплив поліпшення метаболічного контролю на ризик розвитку ІХС та інших серцево-судинних подій. [434, 439] Дослідження показало 16% зниження ризику інфаркту міокарда, що не було статистично значущим ($p=0,052$), при різниці у глікозильованому гемоглобіні (HbA1c) у 0,9%, яка була отримана у групах інтенсивного і традиційного лікування. Середній рівень HbA1c у групі інтенсивного лікування склав 7,0% (53 ммоль/моль). У пацієнтів з надмірною вагою, які отримували метформін, було відзначено значне зниження ризику інфаркту міокарда ($P < 0,01$).

Більшість пацієнтів у UKPDS перебували під наглядом ще 10 років після закінчення дослідження. [444] У зв'язку з тим, що раніше призначене лікування не було продовжено, показники глікемії в обох групах швидко зійшлися. У групі інтенсивного лікування спостерігалось 17% зниження відносного ризику смерті, пов'язаного з діабетом ($p = 0,01$), 15% зниження ризику інфаркту міокарда ($P=0,01$) та 13% зниження ризику смерті від будь-якої причини ($P=0,007$). Це так званий ефект “спадщини” у пацієнтів, які отримували метформін, що проявився в зниженні серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами на звичайній терапії. Подібні ранні ефекти “спадщини” були помічені у пацієнтів з ЦД 1 типу при інтенсивному глікемічному контролі у дослідженнях DCCT/EDIC. [445]

4.8.4. Цільовий рівень глюкози.

Три останні дослідження були проведені для підтвердження, що при більш низькому цільовому рівні HbA1c можуть знижуватися серцево-судинні події. [435,438,446] У дослідженні ACCORD, > 10 000 пацієнтів з ЦД 2 типу і з ССЗ в анамнезі або додатковими серцево-судинними ФР були рандомізовані у групу інтенсивної терапії з цільовим HbA1c <6,0% (42 ммоль/моль) або у групу стандартного глікемічного контролю (цільовий HbA1c 7,0-7,9%, 53-63 ммоль/моль). В групі інтенсивної терапії HbA1c знизився швидко, у середньому до 6,7% (50 ммоль/моль) впродовж 4 місяців і до 6,4% (46 ммоль/моль) впродовж 1 року. Дослідження

було достроково припинено на 3,5 роки раніше у зв'язку з істотним збільшенням загальної смертності у групі інтенсивної терапії: 257 проти 203 ($p = 0,04$) – смертність від будь-яких причин, і 135 проти 94 ($P=0,02$) – смертність від серцево-судинних причин. У групі інтенсивної терапії було значно більше випадків гіпоглікемії, які вимагали надання допомоги, та збільшення ваги. Причина гірших результатів у групі інтенсивного лікування не ясна, але можливо вона пов'язана з гіпоглікемією.

У дослідження ADVANCE було рандомізовано > 11000 пацієнтів з ЦД 2 типу у групу стандартного або інтенсивного контролю глюкози. [435] Цільовий рівень HbA1c становив 6,5% (48 ммоль/моль) (на 0,5% вище, ніж у ACCORD). Кінцевий середній рівень HbA1c був аналогічний рівню HbA1c в дослідженні ACCORD, але в ADVANCE зниження рівня HbA1c у групі інтенсивного контролю було досягнуто повільніше, із середнім HbA1c 7% (53 ммоль/моль) за 6 місяців і за ~ 36 місяців не досягли кінцевого значення 6,5% (48 ммоль/моль). У групі інтенсивного контролю значно скоротилася загальна кількість важких макросудинних подій (смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт) та основних мікросудинних подій (поява або прогресуюча нефропатія та ретинопатія), але лише зниження мікросудинних подій було статистично значущим. Збільшення ваги та гіпоглікемія були менш частими, ніж у дослідженні ACCORD.

У невеликому дослідженні VADT був досягнутий середній рівень HbA1c – 6,9% (52 ммоль/моль) в групі інтенсивного контролю в порівнянні з 8,4% (68 ммоль/моль) в групі стандартного контролю. [438] У групах не було ніякого істотного розходження в первинних кінцевих точках або смертності від усіх причин.

4.8.5. Метааналіз і систематичний огляд

Метааналіз інтенсивного контролю глюкози, в тому числі даних UKPDS, проспективного клінічного дослідження макросудинних подій з піоглітазоном (PROactive), ACCORD, ADVANCE, і VADT [447] показали значне зниження випадків нефатального інфаркту міокарда та ІХС, але без впливу на інсульт і загальну смертність. Цей аналіз може бути підданий критиці, оскільки у дослідженні PROactive порівнювали піоглітазон з плацебо, а не досліджували інтенсивний контроль глюкози. [448] Останні метааналізи вивчали дослідження з порівняння інтенсивного глікемічного контролю зі звичайним. Сюди увійшли дослідження UKPDS, ACCORD, ADVANCE, і VADT; дослідження PROactive включено не було. [449] Були отримані аналогічні результати – значне зниження ІХС та кардіоваскулярних подій, але без зменшення серцево-судинної та загальної смертності. Схожі результати були в іншому огляді з такими ж даними. [450]

4.8.6. Артеріальний тиск

АГ частіше зустрічається у пацієнтів з ЦД 2 типу у порівнянні із загальною популяцією. Вплив зниження АТ на ризик розвитку ССЗ вивчався в дослідженнях, які включали пацієнтів з і без діабету, і велика частина існуючих доказів заснована на аналізі цих комбінованих досліджень. Наприклад, в дослідженнях SHEP і Syst-Eur, як правило, ефект лікування кращий у пацієнтів з ЦД, ніж у групах без діабету. У дослідженні HOT, в якому порівнювалися різні цільові рівні діастолічного АТ, показано ефективне зниження ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД у порівнянні з пацієнтами без діабету від більш агресивного лікування АГ (цільовий діастолічний АТ 80 мм рт.ст.). [440]

У субдослідженні UKPDS пацієнти з гіпертензією були рандомізовані у групи інтенсивної (середній АТ 144/82 мм рт.ст.) або менш інтенсивної антигіпертензивної терапії. [441] При зниженні систолічного АТ на 10 мм рт.ст. і діастолічного АТ на 5 мм рт.ст. виявлено значне (на 44%) зниження ризику розвитку інсульту і не значне (на 21%) зниження ризику інфаркту міокарда. Моніторинг після проведення дослідження UKPDS не показав хороших результатів (тобто інтенсивний контроль АТ повинен зберігатися для подальшого позитивного ефекту). [426] У дослідженні ADVANCE, зниження АТ до середнього 135/75 мм рт.ст. показало подальше скорочення ризику серцево-судинних подій та загальної смертності. [397]

У пацієнтів з діабетом антигіпертензивна терапія повинна починатися при АТ $\geq 140/85$ мм рт.ст.

Коментар робочої групи:

Зважаючи на важливу роль ЦД в розвитку ССЗ, у 2013 році Європейським товариством кардіологів в співпраці з Європейським товариством по дослідженню діабету розроблені «Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases». В КН узагальнені терапевтичні цілі у пацієнтів з ЦД або порушеною толерантністю до глюкози та ІХС

Таблиця. Рекомендовані терапевтичні цілі у пацієнтів з ЦД або порушеною толерантністю до глюкози та ІХС	
Показник	Цільовий рівень
АТ (мм рт. ст.) У випадку нефропатії	<140/85 Систолічний тиск <130
Контроль глікемії HbA1c (%) ²	Загалом < 7,0% (53 ммоль/моль) В індивідуальних випадках <6,5-6,9% (48-52 ммоль/моль)
Ліпідний профіль, ммоль/л (мг/дл): –ХС ЛПНЩ	Пацієнти дуже високого ризику < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) або зниження ХС ЛПНЩ принаймі на 50% Пацієнти високого ризику < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл)
Антитромбоцитарна терапія	Пацієнти з ІХС та ЦД – АСК 75-160 мг/добу
Куріння	Обов'язкове припинення; пасивне куріння – ні
Фізична активність	Від помірної до значної ≥ 150 хвилин/тиждень
Вага тіла:	Прагнути стабілізації ваги у пацієнтів з ЦД та надлишковою масою тіла або ожирінням за рахунок балансу калорій. Зниження ваги тіла у хворих з ПТГ з метою профілактики розвитку ЦД 2 типу.
Дієтичні рекомендації: Вживання жирів (% від загальної калорійності добового раціону) Загалом Насичені Мононенасичені жирні кислоти Дієтична клітковина	< 35% < 10% > 10% > 40 г/добу (або 20 г/1000 Ккал/добу)

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

Традиційно рекомендований цільовий систолічний АТ при ЦД (<130 мм рт.ст.) ґрунтується на епідеміологічних доказах, а не на даних рандомізованих досліджень і його було дуже важко досягти у більшості пацієнтів. У недавньому дослідженні ACCORD [451] перевіряли гіпотезу, що цільовий систолічний АТ <120 мм рт.ст. має додаткову користь у зниженні серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД 2 типу при досягненні цільового систолічного АТ <120 мм рт.ст. Але не було ніяких поліпшень щодо первинної кінцевої точки з невеликим зниженням інсультів, вторинної кінцевої точки, і збільшенням побічних ефектів при низькому цільовому АТ.

Метааналіз наявних досліджень показує, що при ЦД усі основні класи антигіпертензивних препаратів захищають від серцево-судинних ускладнень, ймовірно, через ефект зниження АТ як такого. Таким чином, всі ці препарати можуть бути розглянуті у цій групі пацієнтів.

Комбіноване лікування, зазвичай, необхідне для ефективного зниження АТ при ЦД. Інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину завжди повинні бути включені до

терапії у зв'язку з доведеними захисними ефектами щодо початку або прогресування нефропатії.

Коментар робочої групи:

Велику увагу впровадженню стратегій профілактики ССЗ у різних країнах світу приділяє ВООЗ. Зокрема, в 2013 році ВООЗ були опубліковані рекомендації «Профілактика та боротьба з неінфекційними захворюваннями: рекомендації для служб первинної медико-санітарної допомоги в країнах з низьким рівнем матеріальних ресурсів».

Протокол 1 «Профілактика інфаркту міокарда, інсультів і захворювань нирок за допомогою інтегрованого лікування діабету і гіпертензії» включає рекомендації для лікарів і з питань консультування пацієнтів.

Поради пацієнтам і членам їх сімей ПЕРШИЙ ВІЗИТ

- Уникайте споживання кухонної солі і зменшіть споживання солоних харчових продуктів, таких як маринади, солоні риба, їжа швидкого приготування, продукти, піддані обробці, банкові консерви і бульйонні кубики
- Регулярно контролюйте рівень глюкози в крові, АТ, аналіз сечі

Специфічні рекомендації для пацієнтів з ЦД

- Рекомендувати пацієнтам з надмірною вагою знизити вагу, зменшуючи споживання їжі
- Порадити всім пацієнтам надавати перевагу продуктам з низьким глікемічним індексом (наприклад, боби, сочевиця, овес і несолодкі фрукти) в якості джерела вуглеводів у своєму раціоні
- Якщо ви приймаєте ліки у зв'язку з СД, які можуть викликати надмірне зниження рівня глюкози в крові, носіть з собою цукор або цукерки
- Якщо у вас СД, офтальмолог повинен обстежити вас з метою виявлення очного захворювання (діабетична ретинопатія) при виявленні – спостереження, і потім – кожні два роки або в терміни, рекомендовані офтальмологом
- Уникайте прогулянок босоніж
- Мийте ноги в теплій воді і витирайте досуха, ретельно між пальцями
- Забороняється обрізати мозолі або бородавки і не обробляйте їх хімічними речовинами
- Оглядайте ваші стопи кожен день, і, якщо виявите проблему або пошкодження, зверніться до вашого лікаря

ДРУГИЙ ВІЗИТ ПОВТОРЕННЯ

- Задайте питання:
- Чи з'явилися нові симптоми?
- Чи виконуєте Ви поради лікаря, що стосуються куріння і споживання алкоголю, фізичної активності,
- Дія 2. Оцінка (Фізикальне обстеження)
- Дія 3. Оцінити ризик серцево-судинних захворювань
- Дія 4. Направити до фахівця в разі необхідності
- Дія 5. Консультувати усіх і лікувати відповідно до протоколу

4.8.7. Дисліпідемія

Дослідження HPS продемонструвало, що лікування симвастатином в дозі 40 мг знижує ризик ІХС та інсульту у хворих на ЦД та осіб без діабету без інфаркту міокарда або стенокардії. [436] Ефект лікування не залежав від базового рівня холестерину, хоча абсолютний ризик і лікувальний ефект збільшується зі збільшенням концентрації холестерину. Дослідження

CARDS пацієнтів з ЦД 2 типу без клінічних проявів ССЗ також показало зниження холестерину при прийомі аторвастатину у дозі 10 мг, що зменшило ризик ІХС та інсульту. [166] Метааналіз підтвердив переваги гіполіпідемічної статинотерапії у порівнянні з плацебо у пацієнтів з діабетом. [452]

Аналіз підгрупи інтенсивної статинотерапії (аторвастатин 80 мг) в дослідженні TNT, за участі 1501 пацієнта з ЦД, у порівнянні з підгрупою стандартної статинотерапії (аторвастатин 10 мг), показав зниження ризику первинних подій, цереброваскулярних подій та всіх серцево-судинних подій. [442]

Необхідна рання інтенсивна профілактика з застосуванням гіполіпідемічних препаратів, незалежно від базального рівня ЛПНЩ та спрямована на нижчий цільовий рівень ліпідів, особливо у пацієнтів з ЦД 2 типу. У пацієнтів з ЦД 2 типу, та наявністю ССЗ або ХЗН і одного або декількох інших ФР розвитку ССЗ оптимальний рівень холестерину ЛПНЩ повинен бути <1,8 ммоль/л (~ 70 мг/дл). Проте, слід підкреслити, що у пацієнтів з ЦД 2 типу ЛПНЩ часто залишаються у межах норми або помірно підвищені. Один з основних ФР розвитку ССЗ, діабетична дисліпідемія, характеризується гіпертригліцеридемією та низьким рівнем ХС ЛПВЩ. Результати досліджень з вивчення можливих переваг зниження рівня ліпідів за допомогою фібрів при ЦД суперечливі.

4.8.8. Антитромботична терапія

Пацієнти з ЦД 1 або 2 типу мають підвищену схильність до тромбоутворення. Метааналіз досліджень показав переваги антитромботичної терапії у пацієнтів з ЦД з клінічно підтвердженою ІХС, цереброваскулярними або іншими формами атеротромботичних захворювань. [453] Було проаналізовано дані ~ 4500 пацієнтів з ЦД і зроблено висновок, що призначення антиагрегантів (в основному аспірину призвело до значного (на 25%) зниження ризику серцево-судинних подій.

Роль аспірину в первинній профілактиці залишається недоведеною. Дослідження НОТ показало, що прийом 75 мг аспірину надалі знижує ризик основних серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД і добре контролюваною гіпертензією. Але не фатальні великі кровотечі значно частіше зустрічалися серед пацієнтів, які отримували аспірин. [440] Подальший аналіз досліджень антитромботичної терапії продемонстрував незначне (на 7%) зниження ризику серцево-судинних подій у пацієнтів високого ризику через наявність ЦД. [454] Недавній метааналіз шести РКВ не виявив статистично значущого зниження ризику основних серцево-судинних подій або смертності від усіх причин при прийомі аспірину, у порівнянні з плацебо або без прийому аспірину у людей з діабетом і без раніше діагностованих ССЗ. [443] Аспірин значно знижує ризик розвитку інфаркту міокарда у чоловіків, але не у жінок. Докази, що стосуються шкоди, були суперечливими.

4.8.9. Мікроальбумінурія та мультифакторні втручання

Мікроальбумінурія (екскреція альбуміну з сечею від 30 до 300 мг/добу) прогнозує розвиток діабетичної нефропатії у пацієнтів з ЦД 1 або 2 типу, а наявність явної протеїнурії (> 300 мг/добу) зазвичай вказує на ураження ниркової паренхіми. Низка досліджень повідомляють, що у пацієнтів з і без діабету при наявності АГ, мікроальбумінурія, навіть нижче сучасних порогових значень, є предиктором ССЗ; а деякі дослідження повідомляли про тривалий взаємозв'язок між серцево-судинною/не серцево-судинною смертністю та співвідношенням білка/креатиніну в сечі. Мікроальбумінурія визначається в зразках сечі (збір добової або нічної сечі не рекомендується у зв'язку з неточністю збору зразків сечі) за індексом екскреції альбуміну і креатиніну. Пацієнтам з мікроальбумінурією і протеїнурією слід призначити інгібітори АПФ або блокатори ангіотензину II, незалежно від базового АД.

У дослідження Steno-2 були включені 160 пацієнтів високого ризику з ЦД 2 типу та мікроальбумінурією, які були рандомізовані до групи традиційного лікування, як це передбачено у загальній практиці, та до групи інтенсивного мультифакторного втручання, яке включало контроль рівня глюкози, статини, призначення інгібіторів АПФ і інших

антигіпертензивних препаратів, аспірину, модифікацію способу життя (припинення куріння, підвищення фізичної активності, дієтотерапія). [455] Група інтенсивного багатофакторного втручання продемонструвала значне зниження мікросудинних ускладнень після 4 років лікування і значне (на 53%) зниження ризику макросудинних ускладнень після 8 років лікування. [455] Ще через 5 років спостерігалось значне зниження кардіоваскулярної смертності. [456] Таким чином, у групі високого ризику поліфармакологічне мультифакторне втручання необхідне для отримання максимального зниження ризиків.

Найбільш важлива нова інформація.

- Цільовий рівень HbA1c при лікуванні було підвищено від <6,5% до <7,0%.
- Аспірин більше не рекомендується для первинної профілактики у пацієнтів з ЦД.

Решта прогалин у доказовій базі:

- Найбільш відповідного способу досягнення цільового рівня HbA1c без надмірного збільшення маси тіла або гіпоглікемії не було знайдено.
- У даний час в клінічних дослідженнях вивчаються можлива серцево-судинна користь від нових протидіабетичних препаратів з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії, таких як інгібітори дипептидил пептидази-4, які не впливають на підвищення маси тіла, або агоністи рецепторів глюкагон-подібного пептиду 1, які пов'язані зі зниженням маси тіла.

4.9. Ліпіди

Основні тези

- Підвищення рівня холестерину плазми та ХС ЛПНЩ є ФР розвитку ССЗ.
- Гіпертригліцеридемія та низький рівень ХС ЛПВЩ є незалежними ФР розвитку ССЗ.
- Застосування статинів має корисний ефект на результати атеросклеротичних ССЗ.

4.9.1. Вступ

Генетичні і патологічні дослідження, так само як обсерваційні та інтервенційні дослідження довели вирішальну роль дисліпідемії, особливо гіперхолестеринемії у розвитку серцево-судинної патології. Підвищення рівня ХС ЛПВЩ надає захисний ефект, тоді як підвищення рівня ЛПНЩ і ліпопротеїнів дуже низької щільності надає атерогенний ефект. Хіломікрони і ліпопротеїни дуже низької щільності – не атерогенні, але висока концентрація цих багатих тригліцидами ліпопротеїнів може бути причиною гострого панкреатиту.

Коментар робочої групи:

Дисліпідемія – поширений ФР серед населення України. Результати двох незалежних стандартизованих обстежень мешканців м. Києва, віком від 18 до 64 років, проведених ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» з інтервалом у 30 років (2079 та 2091 особа відповідно), свідчать про високу поширеність гіперхолестеринемії, яку виявлено у 46% осіб чоловічої статі та 61% жіночої. Показано, що з віком частота гіперхолестеринемії зростає в осіб обох статей: у віковій групі 55-64 роки цей ФР виявляється майже в 3 рази частіше, ніж серед осіб, віком 18-24 роки. Навіть у молодому віці підвищений рівень ЗХС виявляється у кожної п'ятої особи чоловічої статі та кожної третьої жінки. Результати досліджень свідчать про високий середній рівень ЗХС в українській популяції: $5,2 \pm 0,03$ ммоль/л в осіб чоловічої статі і $5,7 \pm 0,04$ ммоль/л у жіночої. При цьому важливо зауважити, що, за результатами повторного дослідження, середній рівень ЗХС в жіночій популяції зріс з $4,8 \pm 0,04$ ммоль/л до $5,7 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,0001$) і суттєво не змінився у чоловіків. Підвищений рівень тригліцидів визначається у 11% осіб чоловічої статі та у 8% жіночої. За результатами повторного обстеження виявлено достовірне зростання рівня тригліцидів в осіб жіночої статі – з $1,1 \pm 0,02$ до $1,3 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$) та зниження – в осіб чоловічої статі – від $1,3 \pm 0,02$ ммоль/л до $1,2 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$). Негативна динаміка визначена і щодо середніх значень ХС ЛПВЩ: у чоловічій популяції цей показник зменшився від $1,4 \pm 0,02$ ммоль/л до $1,3 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,0001$) і у жіночій – від $1,6 \pm 0,02$ ммоль/л до $1,2 \pm$

0,01 ммоль/л ($p < 0,0001$). Надзвичайно актуальним питанням є низький рівень проведення обстежень для виявлення порушень ліпідного обміну серед жителів України. За результатами поштових опитувань, проведених співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», лише 22% міських мешканців хоча б 1 раз на рік визначають рівень ЗХС в крові, а 44% населення ніколи в житті не проводили такого дослідження, причому, ця ситуація лишається практично незмінною впродовж останніх 10 років. Результати анонімного опитування лікарів (1373 особи, серед яких переважна більшість за фахом — кардіологи, терапевти та сімейні лікарі) показали, що 48% з них ніколи в житті не визначали рівень ЗХС. Аналогічну відповідь надало 30% опитаних лікарів-кардіологів.

4.9.2. Холестерин ліпопротеїнів низької щільності

Велика частина холестерину плазми крові транспортується у складі ЛПНЩ і у фізіологічних умовах. Існує виражений взаємозв'язок між рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ та ризиком ССЗ. [457] Це характерно для пацієнтів обох статей як без ІХС, так і з встановленим діагнозом ІХС.

Докази того, що зниження ХС ЛПНЩ в плазмі зменшує ризик ССЗ однозначні; результати епідеміологічних досліджень, а також випробувань з ангіографічними або клінічними кінцевими точками підтверджують, що зниження ХС ЛПНЩ повинен бути першочерговим в профілактиці ССЗ. [42]

Метааналізи багатьох досліджень показують чітке дозозалежне співвідношення між зниженням ХС ЛПНЩ та ризиком ССЗ. На кожен 1,0 ммоль/л зниження ЛПНЩ припадає 20-25% зниження смертності від ССЗ та нефатального інфаркту міокарда. Пізніші дослідження підтвердили, що зниження рівня ХС ЛПНЩ $\leq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) пов'язане з найнижчим ризиком повторних серцево-судинних подій в популяції з вторинною профілактикою. [459] Отже, в осіб високого ризику цільовий рівень ХС ЛПНЩ повинен бути 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або зниження на $\geq 50\%$ від початкового рівня ХС ЛПНЩ.

Рекомендації щодо ведення гіперліпідемії

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Рекомендовані цільові рівні ЗХС < 5 ммоль/л (менше ~ 190 мг/дл) у плазмі та ЛПНЩ < 3 ммоль/л (менше ~ 115 мг/дл) в осіб з низьким або помірним ризиком.	I	A	Сильний	457,458
Пацієнтам з високим ризиком ССЗ рекомендується цільовий рівень ЛПНЩ $< 2,5$ ммоль/л (менше ~ 100 мг/дл).	I	A	Сильний	459-461
Пацієнтам з дуже високим ризиком ССЗ цільовий рівень ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (менше ~ 70 мг/дл) або зниження ЛПНЩ на $\geq 50\%$, якщо цільовий рівень не може бути досягнутий.	I	A	Сильний	459, 462, 463
Усі пацієнти з сімейною гіперхолестеринемією повинні бути визнані, як пацієнти високого ризику та у них повинна бути призначена гіполіпідемічна терапія.	I	A	Сильний	464, 465
У пацієнтів с ГКС лікуванням статинами у високих дозах повинно початися ще у стаціонарі.	I	A	Сильний	466-468

Профілактика негеморагічного інсульту: лікування статинами повинно початися у всіх пацієнтів з встановленим атеросклерозом та у пацієнтів з високим ризиком розвитку ССЗ. Пацієнтам з ішемічним інсультом в анамнезі повинні бути призначені статини.	I	A	Сильний	469, 470
Оклюзія артерій нижніх кінцівок та сонних артерій є еквівалентом ризику ІХС з призначенням гіполіпідемічної терапії.	I	A	Сильний	471, 472
У пацієнтів з дисліпідемією після трансплантації статини потрібно розглядати як препарати першої лінії.	Па	B	Сильний	473
ХЗН (II-V стадії, ШКФ <90 мл/хв/1,73 м ²) визнане еквівалентном ІХС та цільовий рівень ЛПНЩ у цих пацієнтів повинен бути адаптований до ступеня ниркової недостатності.	Па	C	Сильний	474

4.9.3. Аполіпопротеїн В

Оскільки рівень аполіпопротеїну В (основний апопротеїн атерогенних ліпопротеїнів) часто визначався в дослідженнях паралельно з рівнем ХС ЛПНЩ, аполіпопротеїн В може бути замінений на ХС ЛПНЩ [475], але він не додає до оцінки ризику. Грунтуючись на наявних доказах, можна зробити висновок, що аполіпопротеїн В є аналогічним ЛПНЩ маркером ризику, і кращим маркером ефективності гіполіпідемічної терапії. [476] Так само це більш надійний в методологічному плані лабораторний маркер, порівняно з ХС ЛПНЩ, особливо у пацієнтів з гіпертригліцеридемією, і лабораторії можуть досить легко і відносно недорого надати стандартизований вимір аполіпопротеїну В. Проте, в даний час аполіпопротеїн В не визначається у більшості лабораторій. Рівень apoB повинен бути <80 і <100 мг/дл в осіб з дуже високим або високим ризиком ССЗ відповідно.

4.9.4. Тригліцериди

Гіпертригліцеридемія є важливим незалежним ФР розвитку ССЗ, але взаємозв'язок не такий сильний, як при гіперхолестеринемії. [55] Ризик більш виражений при помірному підвищенні рівня гіпертригліцеридемії, ніж при дуже високому підвищенні рівня тригліцеридів (>10 ммоль/л або ~900 мг/дл), що, в свою чергу, є ФР панкреатиту. Проте, немає рандомізованих досліджень, які представляють докази підвищення цільових рівнів тригліцеридів.

В даний час цільовим рівнем тригліцеридів натще залишається >1,7 ммоль/л (~150 мг/дл), але концентрація ≤ 1,7 ммоль/л не є заснованим на доказах цільовим рівнем для призначення терапії. Існують докази, що рівень тригліцеридів після їжі може бути більш чутливим предиктором серцево-судинної патології. [477] Проте, через відсутність стандартизації визначення рівнів тригліцеридів не натще не рекомендується.

4.9.5. Холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)

Низька концентрація ХС ЛПВЩ незалежно асоціюється з більш високим ризиком ССЗ, проте ХС ЛПВЩ також включено до нової шкали SCORE. [478] Поєднання помірно підвищеного рівня тригліцеридів і низького рівня ЛПВЩ дуже поширене у пацієнтів з ЦД 2 типу, абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, низькою фізичною активністю. Це є частиною картини аномальних рівнів ліпопротеїнів плазми, які характеризуються триадою:

підвищенням рівнів тригліцеридів, наявністю невеликих щільних і дуже атерогенних частинок ЛПНЩ і низьких концентрацій ХС ЛПВЩ. Низькі концентрації ХС ЛПВЩ можуть навіть підвищувати гіперхолестеринемію (у зв'язку з високою концентрацією ХС ЛПНЩ) як ФР розвитку ССЗ. [479]

Проте до цих пір немає достатньо доказів щодо будь-якого рівня ХС ЛПВЩ, який би був цільовим рівнем для терапії, хоча зниження ЛПВЩ нижче $<1,0$ ммоль/л (~ 40 мг/дл) у чоловіків і $<1,2$ ммоль/л (~ 45 мг/дл) у жінок може розглядатися як маркер підвищеного ризику ССЗ.

4.9.6. Ліпопротеїн (а)

Ліпопротеїн (а) – це ліпопротеїн низької щільності, до якого приєднаний додатковий ліпопротеїн, який називається аполіпопротеїн (а). Висока концентрація Аро (а) пов'язана з підвищенням кардіоваскулярного ризику, ризику ішемічного інсульту, хоча не було проведено досліджень, що підтвердили б зниження кардіоваскулярного ризику при зниженні Аро (а) [480], отже цільові рівні Аро (а) так само не підтверджені доказовими даними.

4.9.7. Співвідношення аполіпопротеїн В/аполіпопротеїн А1

Аполіпопротеїн А1 – головний аполіпопротеїн ЛПВЩ. Поза сумнівами, що співвідношення аполіпопротеїну В / аполіпопротеїну А1 – один з найбільш сильних маркерів ризику. [475,481] Проте, до цих пір не ясно, чи повинен цей показник використовуватися в терапевтичних цілях. Визначення рівня ліпопротеїнів не доступно усім клініцистам Європи, та є більш дорогим методом, ніж рутинне дослідження ліпідного спектру, та не вносить кардинально нової інформації і його використання не рекомендується для широкого застосування.

4.9.8. Розрахункові значення ліпопротеїнів

Холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ХС ЛПНЩ може бути вимірний безпосередньо, але зазвичай його рівень обчислюється за допомогою формули Фрідвольда. [482]

В ммоль/л: $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{тригліцериди})$;

В мг/дл: $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,2 \times \text{тригліцериди})$

Розрахунок дійсний лише, коли концентрація тригліцеридів $<4,5$ ммоль/л (400 мг/дл), оскільки співвідношення тригліцериди/холестерин прогресивно збільшується у тригліцерид-несучих ліпопротеїнах дуже низької щільності і хіломікрон при вираженому зростанні тригліцеридемії.

Холестерин ліпопротеїнів не високої щільності

Холестерин ліпопротеїнів не високої щільності включає холестерин в ЛПВЩ, холестерин ліпопротеїнів проміжної щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності. Холестерин ліпопротеїнів не високої щільності прогнозує ризик ССЗ, як і ХС ЛПНЩ або навіть краще. [483] Рівні ЛПНЩ можуть бути переведені в рівні ХС не-ЛПВЩ шляхом додавання $0,8$ ммоль (30 мг/л). Обчислений шляхом простого віднімання рівня ХС ЛПВЩ від ЗХС, ХС не-ЛПВЩ, на відміну від ХС ЛПНЩ, не вимагає, щоб концентрація тригліцеридів була $< 4,5$ ммоль/л (~ 400 мг/дл). Проте, пряме, а не розрахункове вимірювання, все-таки більш точне, особливо у пацієнтів з високим рівнем тригліцеридів після їжі. Як і аполіпопротеїн В, холестерин ліпопротеїнів не низької щільності, дозволяє судити про концентрацію атерогенних ліпопротеїнів у плазмі, але більш доступний, ніж визначення аполіпопротеїну В і аполіпопротеїну А1.

4.9.9. Виключення вторинної дисліпідемії

Перед початком лікування, особливо медикаментозного, необхідно виключити наявність дисліпідемії, вторинної до різних станів, оскільки лікування основного захворювання поліпшує

гіперліпідемію і інша гіполіпідемічна терапія не потрібна. Особливо це стосується гіпотиреоїдизму.

Вторинна дисліпідемія також зустрічається при зловживанні алкоголем, діабеті, синдромі Іценко-Кушинга, хворобах нирок і печінки, при застосуванні деяких медикаментів (кортикостероїдів, ізотретиноїну і етретінату, циклоспорину). Пацієнти, які можуть мати генетично обумовлену дисліпідемію, наприклад сімейну гіперхолестеринемію, повинні отримати спеціалізовану консультацію, включаючи молекулярну генетичну діагностику.

Таблиця 16. Стратегії втручання в залежності від загального серцево-судинного ризику та рівнів ЛПНЩ

Загальний ризик ССЗ (SCORE) %	Рівні ЛПНЩ-С				
	<70 мг/дл <1,8 ммоль/л	70 до<100 мг/дл 1,8 до<2,5 ммоль/л	100 до <155 мг/дл 2,5 до <4,0 ммоль/л	155 до <190 мг/дл 4,0 до<4,9 ммоль/л	>190 мг/дл >4,9 ммоль/л
<1	Без втручання	Без втручання	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя, розглядати лікування, якщо не піддається контролю
Клас/рівень	I/C	I/C	I/C	I/C	II/A
≥1 до <5	Зміна способу життя	Зміна способу життя	Зміна способу життя, розглядати лікування, якщо не піддається контролю	Зміна способу життя, розглядати лікування, якщо не піддається контролю	Зміна способу життя, розглядати лікування, якщо не піддається контролю
Клас/рівень	I/C	I/C	II/A	II/A	I/A
>5 to <10, або високий ризик	Зміна способу життя, розглядати лікування	Зміна способу життя, розглядати лікування	Зміна способу життя, розглядати лікування негайно	Зміна способу життя, розглядати лікування негайно	Зміна способу життя, розглядати лікування негайно
Клас/рівень	II/A	II/A	II/A	I/A	I/A
≥10 або дуже високий ризик	Зміна способу життя	Зміна способу життя, розглядати лікування, негайно	Зміна способу життя, розглядати лікування негайно	Зміна способу життя, розглядати лікування негайно	Зміна способу життя, розглядати лікування негайно
Клас/рівень	II/A	II/A	I/A	I/A	I/A

4.9.10. Кого слід лікувати і які цілі?

Загалом, ЗХС плазми повинен бути <5 ммоль/л (~190 мг/дл), і ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (~115 мг/дл). В осіб високого серцево-судинного ризику терапевтичні цілі повинні бути нижчими (див. нижче).

Найбільший пріоритет щодо лікування віддається пацієнтам з ССЗ, незалежно від їх рівнів ліпідів. [484] Цільовий рівень холестерину у пацієнтів дуже високого ризику ССЗ ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (менше ~70 мг/дл) або ≥50% зниження ХС ЛПНЩ від початкового, коли цільовий рівень не може бути досягнутий.

У пацієнтів високого ризику ССЗ слід розглядати цільовий рівень ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л (менше ніж ~100 мг/дл).

В осіб середнього ризику ССЗ (за шкалою SCORE рівень ризику ≥1 до <5%), цільовий рівень ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л (менше ~115 мг/дл).

У безсимптомних осіб першим етапом є оцінка серцево-судинного ризику та ідентифікація тих компонентів ризику, які можуть бути модифіковані. [42] Оцінка ризику повинна

переглядатися з 5-річним інтервалом, якщо серцево-судинний ризик низький і/або немає істотних змін щодо оцінки великих ФР.

Оцінка загального ризику недоцільна у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією, оскільки ЗХС >8 ммоль/л (~ 320 мг/дл) і ХС ЛПНЩ >6 ммоль/л (~ 240 мг/дл), з визначенням, ставить таких пацієнтів у групу високого загального ризику ССЗ. Сімейна гіперхолестеринемія є успадкованим станом з поширеністю ~ 1 на 500 осіб європейського походження (гетерозиготні), в основі якого лежить мутація гену рецептора ЛПНЩ і характеризується дуже високим рівнем холестерину (зазвичай 5-10 ммоль/л або ~ 200 -400 мг/дл). [42]

Успіх гіполіпідемічної терапії залежить від рівня початкового ризику, чим більше ризик, тим більш виражена ефективність. (Таблиця 16). Не спостерігається відмінностей в ефективності терапії між жінками та чоловіками, різними віковими групами, навіть і віці 75 років, хоча успіх гіполіпідемічної терапії у здорових жінок не доведений. [485]

Хоча низький рівень ЛПВЩ є незалежним ФР розвитку ССЗ, немає певних цільових терапевтичних рівнів, загальноприйнята концентрація $<1,0$ ммоль/л (~ 40 мг/дл) у чоловіків і $<1,2$ ммоль/л (~ 45 мг/дл) у жінок. Відповідно, рівень тригліцеридів натще повинен бути $>1,7$ ммоль/л (~ 150 мг/дл).

4.9.11. Пацієнти з захворюваннями периферичних артерій

Облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок і захворювання сонних артерій є станами, еквівалентними серцево-судинним ФР і цим пацієнтам рекомендується гіполіпідемічна терапія, не залежно від рівня ліпідів у плазмі. [472,486] Проте, збільшення товщини КІМ не є показанням до гіполіпідемічної терапії у пацієнтів з відсутністю візуалізації атеросклеротичних бляшок, недоведеною ІХС або відсутністю інших ФРизику. Хоча аневризма черевного відділу аорти також є станом, еквівалентним серцево-судинним ФР, немає даних, які підтверджують, що статинотерапія у цих випадках призводить до зниження периопераційної серцево-судинної захворюваності та летальності у таких пацієнтів. [220,487] Користь гіполіпідемічної терапії при атеросклерозі інших артерій (наприклад, ниркових) необхідно довести. [488]

4.9.12. Профілактика інсульту

Протилежно більш раннім дослідженням, останні дослідження показали, що високий рівень холестерину є ФР ішемічного, але не геморагічного інсульту. [489] Великі дослідження ефективності статинів продемонстрували значне зниження частоти інсультів у пацієнтів з серцево-судинною патологією, в основному, завдяки зниженню частоти ішемічних інсультів. [469] Підвищення концентрації тригліцеридів і ХС ЛПНЩ також асоціювалося зі збільшенням рівня негеморагічних інсультів. [490,491] Таким чином, пацієнти з ішемічною цереброваскулярною хворобою вимагають такої ж уваги щодо контролю ліпідів плазми крові, як і пацієнти з ІХС. З метою профілактики інсульту терапія статинами повинна бути розпочата в усіх пацієнтів з доведеним атеросклеротичним ураженням судин і у пацієнтів високого ризику для запобігання розвитку та прогресування ІХС. Після цереброваскулярних подій, статини мають призначатися пацієнтам з не кардіоеMBOLічним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою для запобігання подальших серцево-судинних подій, але з урахуванням ризику геморагічного інсульту, якщо немає очевидного атеросклеротичного ураження судин або високого серцево-судинного ризику.

4.9.13. Пацієнти з хронічним захворюванням нирок (ХЗН)

ХЗН характеризується поєднанням дисліпідемії (високий рівень тригліцеридів з високим рівнем ХС ЛПНЩ та низьким рівнем ЛПВЩ). [492] Мікроальбумінурія є ФР розвитку ССЗ, який поступово збільшується від нормальної ШКФ до термінальної стадії хвороби нирок. ХЗН (II-V стадії, тобто ШКФ нижче 90 мл/хв/1,73 м²) вважається відомим серцево-судинним ФР, цільовий рівень ЛПНЩ у цих пацієнтів повинен бути адаптований до ступеня ниркової недостатності. [42]

Доза статинів повинна призначатися залежно від ШКФ. Терапія статинами має сприятливий ефект на результати ССЗ при II та III стадіях ХЗН і уповільнює зниження ниркової функції. [493]

4.9.14. Пацієнти після трансплантації

Дисліпідемія характерна для пацієнтів після трансплантації органів у зв'язку з комбінацією факторів через низку факторів, пов'язаних з основним захворюванням, способом життя, лікуванням, включаючи імуносупресивну терапію. Керування ризиками ССЗ є пріоритетним у цих пацієнтів, їм призначають фармакотерапію. Статини рекомендуються в якості препаратів першої лінії.

Починати потрібно з низьких доз з поступовою титрацією та урахуванням можливої взаємодії між ліками, особливо при призначенні циклоспорину. Пацієнтам з непереносимістю статинів або тим, у яких спостерігається значна дисліпідемія і високий резидуальний ризик, не дивлячись на прийом максимально переносимої дози статинів, може бути призначена альтернативна або додаткова терапія: езетиміб у пацієнтів з переважним підвищенням ХС ЛПНЩ, фіbrates (у комбінації зі статинами) або ніацин при вираженій гіпертригліцеридемії та/або низьких рівнях ЛПВЩ. [494]

4.9.15. Пацієнти з гострим коронарним синдромом (ГКС)

Усім пацієнтам з ГКС повинні призначатися високі дози статинів якомога раніше протягом госпітального періоду з цільовим рівнем ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (~70 мг/дл). [466,467] Рання фармакотерапія повинна комбінуватися з ефективними змінами способу життя, зокрема, особлива увага приділяється дотриманню дієти після виписування зі стаціонару. Ліпіди крові повинні контролюватися через 4-6 тижнів після ГКС для того, щоб визначити, чи були досягнуті цільові показники з подальшою корекцією дози.

4.9.16. Препарати

Доступні у даний час ліпідознижуючі препарати включають інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (статини), фіbrates, секвестранти жовчних кислот (аніонообмінні смоли), ніацин (нікотинова кислота), селективні інгібітори абсорбції холестерину (наприклад езетиміб).

Завдяки зниженню ЛПНЩ, статини, знижують серцево-судинну захворюваність смертність, а також потребу втручань на коронарних артеріях. [166,436] Статини в дозах, які ефективно (на 50% і більше) знижують рівень ХС ЛПНЩ, призупиняють прогресування, а за деякими даними можуть навіть призводити до регресу коронарного атеросклерозу. [495] Тому вони повинні використовуватися як препарати першого вибору у пацієнтів з гіперхолестеринемією або комбінованою гіперліпідемією.

Підвищення активності печінкових ферментів плазми відбувається досить рідко і носить в більшості випадків зворотний характер. У 5-10% пацієнтів, які приймають статини, розвивається міопатія, але рабдоміоліз зустрічається в поодиноких випадках. Ризик міопатії може бути мінімізований шляхом виявлення потенційно уразливих пацієнтів та/або призначення комбінації статинів зі специфічними препаратами (Таблиця 17). Оскільки статини призначаються на довготривалій основі, можливі взаємодії з іншими лікарськими засобами заслуговують особливої безперервної уваги, бо багато пацієнтів отримують фармакотерапію супутніх захворювань. [496]

У цілому, терапія статинами характеризується досить надійним профілем безпеки, і більш ранні припущення про те, що гіполіпідемічна терапія може служити причиною збільшення рівня не серцево-судинної смертності (наприклад, від раку, суїцидів, депресії) або психічних порушень, не підтвердилися. Існують дані, що підвищення рівня глюкози крові і рівня HbA1, тобто підвищення ризику ЦД 2 типу, можуть мати можливий негативний вплив довгострокової терапії статинами, але користь від застосування статинів значно переважає ризику у більшості пацієнтів [497,498]

Коментар робочої групи:

Заходи з доведеною ефективністю щодо призначення статинів (2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults)

<i>Відсутність аргументів «за» або «проти» використання «цільових» рівнів ХС ЛПВЩ або ХС не-ЛПВЩ</i>	
<i>Призначення терапії статинами в режимі «високої інтенсивності» особам, молодшим за 75 років з ССЗ за умови відсутності протипоказів</i>	<i>I A</i>
<i>При наявності протипоказів або непереносимості терапії «високої інтенсивності» альтернативою є призначення терапії «середньої інтенсивності»</i>	<i>I A</i>
<i>Особам з ССЗ, старше 75 років при необхідності призначення терапії статинами, розглянути аспекти «користь/ризик». Якщо терапія була призначена раніше – продовжити її по досягненню 75-річного віку</i>	<i>II A</i>
<i>Первинна профілактика – особи від 21 року, рівень ХС ЛПНЩ $\geq 4,9$ ммоль/л</i>	
<i>Оцінити вірогідність вторинної дисліпідемії в осіб, у яких рівень ХС ЛПНЩ перевищує 4,9 ммоль/л, тригліцеридів – 5,6 ммоль/л</i>	<i>I B</i>
<i>Рекомендується призначати статини особам від 21 року, у яких рівень ХС ЛПНЩ перевищує 4,9 ммоль/л без визначення рівня ризику. Перевага надається терапії «високої інтенсивності», при непереносимості – максимально можлива доза статинів.</i>	<i>I B</i>
<i>В осіб від 21 року, у яких рівень ХС ЛПНЩ перевищує 4,9 ммоль/л, рекомендується досягати зниження його рівня мінімум на 50%</i>	<i>IIa B</i>
<i>В осіб від 21 року, у яких рівень ХС ЛПНЩ перевищує 4,9 ммоль/л, після призначення терапії статинами у режимі «високої інтенсивності» рекомендується розглянути доцільність призначення інших ліпідознижуючих препаратів – з урахуванням переносимості, взаємодії препаратів та побажань пацієнта</i>	<i>IIb C</i>
<i>Первинна профілактика особи з ЦД, рівень ХС ЛПНЩ – 1,8-4,9 ммоль/л</i>	
<i>Особам віком 40-75 років з ЦД рекомендується призначити або продовжити прийом статинів у режимі «середньої інтенсивності»</i>	<i>IA</i>
<i>Особам віком 40-75 років з ЦД та дуже високим ризиком (Додаток 2 – +1 або більше ФР або УОМ), рекомендується призначити або продовжити прийом статинів у режимі «інтенсивного лікування» за умови відсутності протипоказів</i>	<i>IIa B</i>
<i>В осіб, чий вік становить менше 40 або більше 75 років, питання щодо призначення, продовження прийому або зміни дози статинів вирішується індивідуально (взаємодія лікарських препаратів, очікувана позитивна дія, побажання пацієнта)</i>	<i>IIa C</i>
<i>Первинна профілактика особи без ЦД, рівень ХС ЛПНЩ – 1,8-4,9 ммоль/л</i>	
<i>Питання призначення статинів за відсутності ССЗ вирішується за результатами визначення рівня ризику. Пацієнтам з дуже високим ризиком (SCORE $\geq 10\%$) – обов'язково, у разі високого ризику – при значенні рівня ХС ЛПНЩ 2,5 ммоль/л та більше.</i>	<i>I B</i>
<i>Призначення статинів особам 40-75 років без ССЗ без ЦД чий ризик перевищує 7,5% у режимі високої або помірної інтенсивності</i>	<i>IA</i>

<i>Особам даної категорії, чий ризик становить від 5 до 7,5% – доцільно призначати статини у режимі помірної інтенсивності</i>	<i>IIa B</i>
<i>До початку терапії статинами цієї категорії пацієнтів рекомендується обговорити з ними позитивні та негативні аспекти лікування та прийняти рішення щодо призначення статинів з урахуванням його думки</i>	<i>IIa C</i>
<i>У пацієнтів, чий рівень ХС ЛПНЩ не перевищує 4,9 ммоль/л, яким за результатами оцінки ризику за допомогою стандартизованих підходів не показана терапія статинами, можна розглянути наявність додаткових ФР *Обговорення з пацієнтом позитивних та негативних аспектів лікування, прийняття рішення з урахуванням його побажань.</i>	<i>IIb C</i>
Пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю III-IV NYHA та пацієнтам на гемодіалізі – статини не призначають	

* перелік додаткових ФР: ХС ЛПНЩ становить 4,1 ммоль/л або більше або інші ознаки сімейної гіперліпідемії, обтяжений сімейний анамнез щодо ССЗ, індекс Агатстона становить 300 та більше або 75 та більше персантілей, індекс «гомилка-плече» менше 0,9, рівень високочутливого СРП більше 2 мг/л. Можливо – інші ФР.

Терапія препаратами інших груп: селективні інгібітори абсорбції холестерину не застосовуються в якості монотерапії для зниження рівня ХС ЛПНЩ. Секвестранти жовчних кислот також знижують концентрацію ХС ЛПНЩ, мають тенденцію до зниження тригліцеридів. Фібрати і ніацин застосовуються первинно для зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівня ЛПВЩ, тоді як риб'ячий жир (омега-3 ненасичені жирні кислоти) в дозуванні 2-4 г/добу застосовується для зниження рівня тригліцеридів. [479,499] Коли рівень тригліцеридів перевищує 10 ммоль/л (900 мг/дл), для запобігання панкреатиту слід домагатися зниження рівня не тільки медикаментозно, а й завдяки стриманості у вживанні алкоголю, лікуванні діабету інсуліном, відмови від терапії естрогенами тощо. У рідкісних випадках при вираженій первинній гіпертригліцеридемії необхідно повне припинення вживання алкоголю, суворе утримання від вживання жирів як тваринного, так і рослинного походження. Фібрати – препарати вибору у цих пацієнтів, і призначення омега-3 ненасичених жирних кислот рекомендується на додаток при недостатньому зниженні рівня тригліцеридів.

Таблиця 17. Препарати, які можуть збільшувати ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу при застосуванні одночасно зі статинами

Циклоспорин, такролім
Макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин)
Протигрибкові препарати групи азолів (ітраконазол, кетоконазол, флуконазол)
Антагоністи кальцію (мібефрадил, дилтіазем, верапаміл)
Нефазодон
Інгібітори протеази ВІЛ (ампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір)
Силденафіл
Інші - Дигоксин, ніацин, фібрати (особливо гемфіброзіл)

4.9.17. Комбінація препаратів

У пацієнтів з дисліпідемією, особливо з встановленим діагнозом ІХС, діабетом, або у безсимптомних осіб високого ризику, не завжди вдається досягти терапевтичних цілей. Тому виникає необхідність у призначенні комбінованої терапії. Для більш вираженого зниження ХС ЛПНЩ рекомендується комбінація статинів і секвестрантів жирних кислот, або статинів і езетемібу. Інша перевага комбінованої терапії полягає в можливості застосування статинів у нижчих дозах, що дозволяє уникнути можливих побічних ефектів. Проте, статини мають призначатися в максимально переносимих дозах для досягнення цільового рівня зниження холестерину перед призначенням комбінованої терапії. [500]

Комбінація ніацину і статинів збільшує рівень ХС ЛПВЩ і знижує рівень тригліцеридів краще, ніж застосування цих препаратів окремо, але відчуття припливів є основним побічним ефектом ніацину, який може бути причиною низької прихильності. Додавання ларопіранту до ніацину може допомогти у зменшенні вираженості цього побічного ефекту. Фібрати, особливо фенофібрат, можуть бути корисні не лише щодо зниження підвищеної концентрації тригліцеридів і підвищення низької концентрації ХС ЛПВЩ, але можуть також сприяти зниженню ХС ЛПНЩ у випадку доповнення до призначення статинів. У разі призначення цієї комбінації слід уникати призначення інших препаратів, що метаболізуються за допомогою системи цитохром Р450. Фібрати повинні переважно призначатися вранці, а статини ввечері для того, щоб уникнути збігів пікових концентрацій і запобігти можливому розвитку міопатії. Пацієнти повинні бути проінструктовані щодо можливого розвитку міопатії, незважаючи на те, що цей побічний ефект зустрічається досить рідко. Не рекомендовано спільне застосування гемфіброзилу і статинів. У випадку, коли цільові показники ліпідного спектру не можуть бути досягнуті навіть при призначенні максимальних доз комбінованої терапії, пацієнти все одно повинні продовжувати прийом препаратів для поліпшення ліпідного обміну. У таких пацієнтів особливу увагу слід приділити іншим ФР для того, щоб знизити загальний ризик.

4.9.18. Аферез ЛПНЩ

У рідкісних випадках пацієнти з вираженою гіперхолестеринемією, особливо особи з гомозиготним варіантом сімейної гіперхолестеринемії, вимагають спеціальної оцінки для можливого проведення аферезу ЛПНЩ. При необхідності використання цієї дорогої але ефективної технології, ЛПНЩ видаляються з плазми в процесі екстракорпоральної циркуляції раз на тиждень або через тиждень.

Найбільш важлива нова інформація.

- Контроль концентрації ХС ЛПНЩ рекомендований для скринінгової оцінки ліпідного обміну для оцінки ризику та контролю терапії
- Контроль ХС ЛПВЩ так само рекомендований як чутливий ФР, але немає рекомендованих цільових рівнів для терапії.

Решта прогалини у доказовій базі:

- Немає статистично достовірних даних про те, що рівень тригліцеридів або ХС ЛПВЩ повинен прийматися до уваги як цільовий у терапії для зниження серцево-судинного ризику.
- Немає статистично достовірної інформації, чи призведе зниження ліпопротеїну (а) на фоні терапії статинами до зниження серцево-судинного ризику.
- Визначення ліпопротеїнів не високої щільності має перевагу над розрахунковим визначенням рівня ХС ЛПНЩ, але немає даних щодо практичного застосування.
- Існує недостатньо доказів щодо того, що деякі зміни в дієті в поєднанні з медикаментозною терапією можуть знижувати серцево-судинний ризик.
- Немає достатньо доказів, які підтверджують, що комбінована гіполіпідемічна терапія знижує ризик серцево-судинних подій і смертності.

4.10. Антитромбоцитарна терапія

4.10.1. Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів без підвищення серцево-судинного ризику

Первинна профілактика у пацієнтів без підвищеного серцево-судинного ризику досліджувалася при тривалому призначенні аспірину порівняно з контролем в систематичному огляді шести досліджень, які включали 95 000 пацієнтів. Зниження ризику серйозних судинних подій 0,57% до 0,51% на рік було встановлено робочою групою з питань запобігання тромбозу Antithrombotic Trialists 'Collaboration. [507] Це зниження ризику на 12% відбувалося в основному через зниження нефатальних інфарктів міокарду. Спостерігалось незначне збільшення частоти геморагічних інсультів та зниження частоти ішемічних інсультів. Ефект щодо ішемічних інсультів не є статистично значущим. Спостерігалось збільшення частоти важких шлунково-кишкових та позчерепних кровотеч на 0,03% на рік. Ризик смертності від ССЗ не змінився на фоні застосування аспірину. Отже, аспірин не може бути рекомендований для первинної профілактики через ризик збільшення важких кровотеч. У пацієнтів з множинними ФР клопідогрель не показав переваги порівняно з аспірином у випробуванні Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance (CHARISMA). [514]

4.10.2. Антитромбоцитарна терапія у пацієнтів з підвищеним серцево-судинним або цереброваскулярним ризиком

У випадках гострої церебральної ішемії аспірин знижує ризик нових судинних подій впродовж 2-4 тижнів (ВР 0,78, 95% ДІ 0,76-0,80) завдяки запобіганню чотирьох повторних інсультів і п'яти смертей від судинних проблем на 1000 пацієнтів, які отримали лікування. [515]

Після епізоду гострої коронарної ішемії (нестабільної стенокардії, інфаркта міокарда без підйому сегмента ST [NSTEMI], інфаркта міокарда з підйомом сегмента ST [STEMI]) подвійна антитромбоцитарна терапія, яка включала клопідогрель і аспірин, показала зниження ризику інфаркту міокарда, інсульту, смертності через 14 днів з 10,1% до 9,2% (P=0,002) при інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST [випробування Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)] [504] і з 6,4% до 4,5% (P=0,03) впродовж понад 8 місяців у пацієнтів з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST [Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)]. [505]

У пацієнтів з ГКС, у яких планувалося застосування ранньої інвазивної стратегії, подвійна антитромбоцитарна терапія з застосуванням інгібіторів P2Y12 (тікагрелор або прасугрель) на додаток до аспірину була більш ефективною, ніж з застосуванням клопідогрелю і аспірину. При призначенні тікагрелора впродовж 12 місяців частота кінцевих точок, які включали смерть від судинних причин, інфаркт міокарду або інсульт, була 9,8% порівняно з 11,7% у тих пацієнтів, які отримували клопідогрель (СР 0,84, 95% ДІ 0,77-0,92; P=0,001). Не було виявлено значущої різниці у частоті важких кровотеч між двома групами. [501-503]

При призначенні прасугрела первинні точки ефективності були у 9,9% пацієнтів порівняно з пацієнтами, які приймали клопідогрель (СР 0,81, 95% ДІ 0,73-0,90; P=0,001). Ризик важких кровотеч збільшувався на фоні застосування прасугрела. [501]

Аспірин є найбільш вивченим препаратом, який застосовується для довгострокової вторинної профілактики після інфаркту міокарда, інсульту або ураженні периферичних артерій. У метааналізах 16 випробувань, які включали 17 000 пацієнтів, було виявлено, що призначення аспірину асоціювалося з серйозними судинними подіями у 6,7% пацієнтів на рік у порівнянні з 8,2% пацієнтів у групі контролю. Загальний ризик інсульту був 2,08% на рік проти 2,59% (P=0,002) і коронарних подій 4,3% на рік проти 5,3% (P=0,0001). Призначення аспірину асоціювалося з 10% зниженням загальної смертності (ВР 0,90, 95% ДІ 0,82-0,99), і також асоціювалося зі значним збільшенням частоти важких кровотеч, проте, успіх застосування аспірину переважував ризик кровотечі.

Рекомендації щодо антитромботичної терапії

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
При ГКС та протягом наступних 12 місяців, подвійна антитромбоцитарна терапія інгібітором P2Y12 (тикагрелор або прасугрель) і аспірином рекомендується при відсутності протипоказань (наприклад, надмірний ризик кровотеч)	I	B	Сильний	501–503
Пацієнтам, які не можуть отримувати тикагрелор або прасугрель рекомендується клопідогрель (600 мг -навантажувальна доза, 75 мг – добова доза)	I	A	Сильний	504, 505
Через 12 місяців після інфаркта міокарда для вторинної профілактики рекомендується аспірин	I	A	Сильний	506, 507
Пацієнтам з не-кардіоеMBOLІчною транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом для вторинної профілактики рекомендується чи дигіпіридадол + аспірин (АСК), чи клопідогрель.	I	A	Сильний	508–511
У випадку непереносимості дигіпіридадолу (головний біль) або клопідогрелю, рекомендується аспірин (АСК).	I	A	Сильний	506, 507
Для пацієнтів з не-кардіоеMBOLІчними церебральними ішемічними подіями, антикоагулянти не мають переваг у порівнянні з аспірином (АСК) та не рекомендуються.	III	B	Слабкий	512, 513
Аспірин (АСК) або клопідогрель не рекомендується в осіб без серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, через підвищений ризик кровотеч	III	B	Слабкий	507

У пацієнтів з інфарктом міокарда, інсультом або хворобою периферичних артерій в анамнезі клопідогрель досліджувався у порівнянні з аспірином у випробуванні Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE), [509] яке показало незначну перевагу клопідогрелю, частота серйозних судинних подій була 5,32% на рік при застосуванні клопідогрелю проти 5,83% при застосуванні аспірину (P=0,043). Кровотечі були трохи частіше при застосуванні аспірину.

Подвійна антитромбоцитарна терапія клопідогрелем плюс аспірин порівняно з клопідогрелем у пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою та ішемічним інсультом асоціювалася зі збільшенням важких кровотеч у випробуванні Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Ischaemic Stroke (MATCH), [510] і не рекомендується при церебральній ішемії.

У пацієнтів з попереднім некардіоеMBOLІчним ішемічним інсультом подвійна антитромбоцитарна терапія дигіпіридаолом і аспірином показала перевагу перед аспірином. [511] У таких пацієнтів пероральні антагоністи вітаміну К не показали переваги перед монотерапією аспірином, але їх застосування асоціювалося з вищим ризиком кровотеч. [512,513]

У пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом пряме порівняння дигіпіридадолу плюс аспірин з клопідогрелем моно [508] показало аналогічну частоту повторних інсультів, включаючи геморагічний інсульт (916 проти 898; СР 1,01, 95% ДІ 0,92-1,11). Спостерігалася більша частота важких геморагічних подій на фоні комбінації дигіпіридадолу і аспірину (4,1% проти 3,6%). Смерть від інсульту, інфаркту міокарда, судинних подій траплялася у 13,1% в обох групах. Обидві схеми можуть вважатися еквівалентними.

4.10.3. Антитромботична терапія при фібриляції передсердь

Інсульт є найбільш серйозним ускладненням фібриляції передсердь. ФП часто залишається нерозпізнаною і нелікованою патологією, яка є причиною гострого ішемічного інсульту. Рекомендації з антитромботичної терапії ґрунтуються на наявності у пацієнта ФР інсульту і тромбоемболії, і ми звертаємося до останніх рекомендацій ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь Європейського товариства кардіологів. [516,517]

Найбільш важлива нова інформація:

- У пацієнтів з ГКС подвійна антитромбоцитарна терапія: інгібітор P2Y12 плюс аспірин має перевагу в порівнянні з клопідогрелем плюс аспірин.

Решта прогалин в доказах

- Досвід довготривалого застосування нових антитромбоцитарних препаратів обмежений.

4.11. Дотримання

Основні тези

- Дотримання медикаментозної терапії у пацієнтів високого ризику і пацієнтів з ІХС залишається досить низьким.

- Деякі види втручань є ефективними в поліпшенні дотримання лікування. Кілька інтервенційних втручань ефективні в прихильності пацієнта.

Рекомендації щодо дотримання лікування

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Необхідно оцінювати дотримання пацієнтами лікування та виявляти причини недотримання рекомендацій з метою проведення подальших втручань, направлених на індивідуальні потреби пацієнта.	I	A	Сильний	518–520
В клінічній практиці вимоги зниження дози до найнижчих прийнятних рекомендуються до низького прийняттого рівня. Крім того, мають проводитися повторні моніторинги та зворотний зв'язок. У випадку постійного недотримання рекомендацій при можливості необхідно проведення декількох сеансів втручань або комбіновані поведінкові втручання.	IIa	A	Сильний	520

4.11.1. Чому пацієнти не дотримуються призначеної терапії?

Велика кількість досліджень показали, що дотримання прийому медикаментів пацієнтами високого ризику і пацієнтами з ІХС є низьким, що є причиною гірших результатів і більш високої вартості лікування. Наприклад, через місяць після ГІМ 25-30% пацієнтів припиняють прийом принаймні одного препарату. Через рік тільки 50% пацієнтів постійно приймають статини, бета-блокатори, антигіпертензивну терапію. [518,519]

Причини низького дотримання призначеного лікування різні. Як представлено в таблиці 18, за оцінками ВООЗ є 5 категорій потенційних причин недотримання лікування, включаючи причини, пов'язані з системою охорони здоров'я, станом, пацієнтом, терапією та соціально-економічними факторами. [518]

Недотримання медикаментозного лікування, пов'язане з вартістю ліків, є актуальною проблемою в багатьох системах охорони здоров'я, особливо у групі літніх пацієнтів з низьким

соціально-економічним статусом. Наприклад, дотримання гіполіпідемічної терапії серед американських ветеранів знижується з підвищенням доплати. Навіть імплементація Medicare Part D для витрат на основні потреби не може зменшити недотримання, пов'язане з вартістю ліків серед самих важкохворих бенефіціарів. Депресія також подвоює ризик недотримання лікування, навіть після контролю щодо віку, етнічної приналежності, освіти, соціальної підтримки і визначення серйозності хвороби серця. [522]

Таблиця 18. Причини недотримання лікуванні згідно з ВООЗ

Категорія недотримання	Приклад
Система охорони здоров'я	Низька якість співпраці медперсоналу та пацієнта; погані знання про препарати та/або погане дотримання рекомендацій; погана комунікація (наприклад, обмежені, складні або заплутані рекомендації), відсутність доступу до послуг охорони здоров'я, відсутність послідовності надання медичної допомоги.
Стан	Безсимптомна хронічна хвороба (недостатньо явних ознак); супутні психічні розлади (наприклад, депресія).
Пацієнт	Фізичні порушення (наприклад, проблеми з зором або порушеннями руху); когнітивні порушення, психологічні/поведінкові фактори (наприклад, відсутність мотивації, низька самоефективність, імпульсивність); молодий вік.
Терапія	Складність схеми, побічні ефекти.
Соціально-економічні	Низька грамотність, висока вартість ліків, недостатня соціальна підтримка.

Причини недотримання терапії мають тенденцію накопичуватися, наприклад, більш складні схеми лікування можуть бути важливими в осіб з безсимптомним захворюванням або з множинними ФР, у яких відсутня мотивація і чітке розуміння терапевтичної схеми. Ця ситуація ставить високі вимоги до клініциста, який повинен давати чіткі рекомендації пацієнту для забезпечення довготривалої допомоги. [519] Проте, клініцисти не завжди доносять до пацієнтів ключові моменти медикаментозної терапії (наприклад, можливі побічні ефекти, тривалість прийому ліків, режим та особливості застосування). [523] Отже, існує необхідність проводити тренінги для клініцистів щодо виявлення факторів недотримання лікування та їх подолання.

Недавні систематичні огляди показали, що деякі типи втручань є ефективними у поліпшенні дотримання лікування при хронічних станах, проте, їх вплив на дотримання був різним, а отже, і різні кінцеві точки. [520] Вимоги лише зниження доз призвели до вираженого ефекту (величина ефекту 0,89-1,20), але інші втручання, такі як повторний моніторинг і зворотний зв'язок (величина ефекту 0,27-1,2), інформація мультисеансів (величина ефекту 0,35-1,13) та комбіновані поведінкові втручання (величина ефекту 0,43-1,20) показали ефекти ефективності від низької до сильної. [520]

У клінічній практиці клініцист повинен оцінювати дотримання медикаментозної терапії, виявляти причини можливого низького дотримання і сприяти зміцненню дотримання згідно зі встановленими принципами (Табл. 19).

На додаток, оскільки дотримання лікування на фоні плацебо також поліпшує виживаність [524], лікарі повинні знати, що дотримання медикаментозного лікування може відобразити краще загальне ставлення до здоров'я. Проте, необхідно вживати заходи для поліпшення дотримання лікування та здорового способу життя в цілому (див. Розділ 4.1).

Потреби у зниженні дози у пацієнтів високого ризику ССЗ можна запобігти шляхом призначення комбінованої терапії у складі однієї таблетки 'політаблетки'. [525,526] Недавно

проведене рандомізоване випробування II фази в осіб середнього віку без ІХС продемонструвало, що призначення комбінованої терапії в одній таблетці 'полікапсулі' обумовлювало зниження множинних ФР. [527]

Таблиця 19. Рекомендації щодо підвищення дотримання лікування

• Забезпечити чіткі рекомендації щодо переваг та можливих побічних ефектів препарату, тривалість у строках прийому
• Розглянути звички та переваги пацієнтів
• Зменшити дозу до самого низького можливого рівня
• Цікавитись у пацієнтів, як препарат діє на них, та обговорювати можливі причини недотримання (наприклад, побічні ефекти, скарги).
• Здійснення повторного моніторингу та зворотного зв'язку
• У випадку браку часу, коли це необхідно та можливо, залучати асистентів-лікарів та/або медичних сестер
• У випадку постійного недотримання лікарських рекомендацій, запропонувати багатосеансні або комбіновані поведінкові втручання

Найбільш важлива нова інформація

- Докази свідчать, що потреби у зниженні дози є найбільш ефективним підходом у досягненні кращого дотримання медикаментозної терапії.

Решта прогаліни у доказовій базі:

- Існують обмежені докази стосовно того, які втручання є найбільш ефективними у різних групах пацієнтів (залежно від віку, статі, економічного статусу).

- Призначення комбінованої терапії в одній таблетці у клінічній практиці вимагає подальшого вивчення.

5. Де повинні впроваджуватися програми профілактики?

Основні тези

- Серцево-судинні захворювання є головною причиною смертності як серед чоловіків, так і серед жінок, які часто можуть бути попереджені.

Рекомендації щодо проведення профілактичних заходів

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Профілактика серцево-судинних захворювань повинна входити у повсякденне життя кожного, починаючи з раннього дитинства та впродовж дорослого життя та старіння.	Іа	В	Сильний	528

Вступ

Як було зазначено в розділі 2, запобігання ІХС – підхід усього життя, який в ідеалі повинен починатися з освіти молодих батьків, продовжуватися у дошкільному віці та у старших класах школи. Протягом цих періодів повинні бути сформовані переваги здорового харчування,

радість і задоволення від фізичної активності, не пов'язаної з тим, що це може запобігти розвитку хвороби. У віці 11-12 років або навіть раніше, залежно від оточення, слід пропагувати здоровий спосіб життя без куріння.

У дорослих, залежно від системи охорони здоров'я, можливі різні варіанти програм профілактики ризику ССЗ: програми фізичної активності під керівництвом медсестер в громаді, превентивна робота лікарів загальної практики, практикуючих кардіологів, госпітальні та соціальні програми.

Крім того, очевидна необхідність відповідної законодавчої активності, такої як обмеження використання транс-жирів, захист людей, які не палять від пасивного куріння, обмеження випуску тютюнових виробів, програми недержавних організацій та медичної спільноти з підвищення обізнаності щодо ФР, які можуть надати істотну підтримку в боротьбі за здоров'я населення.

Після виникнення серцево-судинних подій профілактичні заходи ССЗ довели свою важливість і економічну ефективність в структурі програми реабілітації.

Усі ці програми є важливими компонентами запобігання ССЗ, але для поліпшення стану здоров'я населення мало покладатися лише на систему охорони здоров'я, як зазначили Brown і O'Connor: 'Ми повинні створити здорові громади та інкорпорувати профілактику в наше повсякденне життя. [529]

Найбільш важлива нова інформація

- Заборона на куріння у громадських місцях призводить до зменшення частоти інфаркту міокарда.

5.1. Профілактика ССЗ в закладах первинної медичної допомоги: роль медсестер **Основні тези**

- Програми, координовані медсестрами, ефективні у різних сферах практики

Рекомендації зі скоординованої допомоги медсестер

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Програми профілактики, які ведуть медичні сестри, повинні бути добре інтегровані у систему охорони здоров'я.	Па	В	Сильний	35, 530, 531

Моделі медичної допомоги медсестрами вивчалися в декількох рандомізованих випробуваннях вторинної профілактики та показали значний позитивний вплив на ФР, толерантність до фізичного навантаження, контроль рівня глюкози, дотримання медикаментозної терапії, разом зі зниженням серцево-судинних подій та смертності, регресом коронарного атеросклерозу, сприйняттям пацієнтами поняття здоров'я, порівняно з групою пацієнтів, яким надавалася звичайна медична допомога. [530,531] Інші дослідження продемонстрували ефективність роботи медсестер закладів первинної медичної допомоги у вторинній, у порівнянні з первинною профілактикою. [532-534]

5.1.1. Програми, координовані медсестрами ефективні у різних системах охорони здоров'я

У випробуванні EUROACTION, яке досліджувало пацієнтів з ІХС, а також з високим ризиком ССЗ з восьми країн, була оцінена програма мультидисциплінарної профілактики, координована медсестрами як у лікарнях, так і у закладах первинної медичної допомоги. [35] Використовувався сімейний підхід, спрямований зміни щодо більш здорового способу життя, фізичної активності з більш ефективним контролем таких ФР, як АТ у пацієнтів у групі втручання порівняно з пацієнтами в групі звичайної медичної допомоги. Особливим акцентом програми була демонстрація здійсненності цього типу програми в лікарнях і в загальній

практиці, поза спеціалізованими центрами та у восьми різних системах охорони здоров'я в Європі.

Відмінності є в ступені ефективності різних програм під керівництвом медсестер, які могли б відображати неадекватні дози втручання, невідповідність в компонентах втручання або відсутність спеціальних знань, а також неминучі труднощі в досягненні значущих змін в деяких факторах. Моделі медичної допомоги медсестрами, які були більш інтенсивними з більш тривалим контактом, показали найбільш успішні результати, в тому числі регресію атеросклерозу і зниження серцевих подій. [535] Випробування EUROACTION включало вісім зустрічей з мультидисциплінарною командою і відвідування групових занять впродовж 16-тижневого періоду; інші дослідження оцінювали втручання більш короткої тривалості.

5.1.2. Тісний контакт необхідний для зміни способу життя

Стратегії встановлення змін у поведінці та здоровому способі життя, виявлені у різних випробуваннях, включали індивідуальну оцінку, повідомлення про ризики, спільне прийняття рішення, залучення сім'ї, визначення цілей, індивідуальне та групове навчання та мотиваційне опитування. Оскільки інтенсивність, тривалість та компоненти втручання в цих випробуваннях різні, оптимальна "доза" контакту або найбільш ефективні і економічно ефективні компоненти, необхідні для досягнення довгострокових результатів, не відомі або як вони можуть варіюватися залежно від особливостей пацієнта. Тип і тривалість навчання з проведення втручань для медсестер, а також залучення міждисциплінарної команди різні в цих випробуваннях. Успіх втручання, незважаючи на ці відмінності, підтримує основну концепцію, що більш стійкий контакт необхідний для досягнення змін в способі життя і поліпшення дотримання лікування. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, оптимальний формат втручань, необхідних для досягнення стійкого зниження ризику і можливості титрувати і адаптувати для людей з різними ризиками і потребами охорони здоров'я в різних закладах охорони здоров'я і громади. Хоча є докази того, що ці моделі, ймовірно, економічно ефективні, [536,537] вони потребують подальшої оцінки, також більш складним завданням є повідомити пацієнту про ризики і зміну поведінки з метою первинної профілактики.

Недавній консенсусний документ Preventive Cardiovascular Nurses Association, the Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), і Cardiovascular Nursing Council of the АНА випустив заклик до дії для медсестер щодо більшої активності в профілактиці ССЗ.[531] В цьому документі представлено огляд необхідності профілактики в усьому світі, програми, координовані медсестрами, підтверджені доказами, профілактику впродовж усього життя, багаторівневу політику та політику охорони здоров'я та підготовку медсестер, яка включає активну роль медсестер у профілактиці ССЗ.

Докази свідчать, що програми, керовані медсестрою або мультидисциплінарні програми з профілактики, координовані медсестрою більш ефективні, ніж звичайне лікування у зниженні ризику серцево-судинних захворювань і можуть бути адаптовані до різних медичних закладів. Медсестри складають більшу частину робочої сили охорони здоров'я і їх освітня підготовка в багатьох країнах зосереджена на пацієнті в центрі уваги та консультуванні, комунікації та досягненні поведінкових змін, які необхідні для профілактичних програм. Медсестри також розглядаються громадськістю як джерела інформації та допомоги, які заслуговують на довіру і їх роль, як правило, полягає в координації медичної допомоги та у співпраці з постачальниками медичної допомоги. Однією з проблем в Європі щодо цього типу програм є неоднорідність різних систем охорони здоров'я, а також неоднорідність сестринської освіти і практики в різних країнах, і прийняття ролі медсестер, яка виходить за рамки менш автономних традиційних ролей. Проте, потреба в ефективних профілактичних програмах є незаперечною, і практика показує, що медсестри можуть успішно вести або координувати такі схеми в різних закладах охорони здоров'я.

Найбільш важлива нова інформація:

Координовані медсестрою мультидисциплінарні профілактичні програми більш ефективні, у порівнянні зі звичайним лікуванням у зниженні ризику ССЗ у більшості закладів охорони здоров'я.

Решта прогалини у доказовій базі:

- Оптимальна (і найбільш економічно ефективна) інтенсивність і тривалість окремих компонентів втручання повинна бути встановлена, щоб досягти тривалого зниження ризику у пацієнтів високого ризику ССЗ або з судинною патологією.
- Необхідні подальші дослідження для виявлення знань і методів, необхідних для розробки ефективних програм профілактики.

5.2. Профілактика ССЗ в загальній практиці

Основні тези

- Скринінг на ФР розвитку ССЗ, включаючи ліпідний профіль, повинен проводитися у чоловіків ≥ 40 років і у жінок ≥ 50 років або у постменопаузі. [42]
- Лікарі загальної практики є ключовими фігурами в ініціюванні, координуванні, забезпеченні довготривалої профілактики ССЗ. [538] У більшості країн Європи лікарі загальної практики забезпечують 90% загальної кількості консультацій та обсягу державної медичної допомоги (профілактика, скринінг, моніторинг хронічних захворювань та їх лікування). У разі профілактики ССЗ вони відіграють важливу роль в індивідуальній оцінці ризику в осіб без встановленого ССЗ та необхідності подальшого втручання на основі оцінки їх індивідуального ризику.

5.2.1. Виявлення осіб з ризиком

Незважаючи на значну захворюваність на ССЗ, значна кількість пацієнтів залишаються без діагнозу і не отримують лікування. Навіть серед пацієнтів з уже діагностованою патологією існують прогалини в терапії. Так, серед пацієнтів, які отримують гіполіпідемічну терапію, у 43% не досягається цільовий рівень ЗХС (4,5 ммоль/л, 175 мг/дл) в Європі, [5] в той час, як у США не досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ 64% пацієнтів. [539] Існує питання недостатнього лікування і незначне поліпшення інших ФР розвитку ССЗ, таких як куріння, високий АТ та ожиріння. [540]

Первинна профілактика ССЗ знаходиться навіть у гіршому стані через додаткові труднощі у виявленні осіб високого ризику ССЗ, які могли б отримати користь від профілактичної терапії. Розрахунок загального ризику ССЗ включає заміну "класичної" класифікації за принципом так/ні, наявність/відсутність, поняттям континууму з ризиком розвитку ССЗ, наприклад, SCORE (див. Розділ 3.1.3). Більшість наявних способів розрахунку профілактики ризику ССЗ фокусуються на коротко терміновому (5 або 10 років) ризику і, тому неминуче з більшою ймовірністю класифікувати літніх пацієнтів до групи високого ризику, а молодих до групи низького ризику. Розробка методів розрахунку довічного ризику необхідна для виявлення ступеня ризику, не залежно від віку пацієнта. Розрахунок відносного ризику, на протизагу абсолютного ризику є іншим варіантом в обговоренні ризику ССЗ у молодих пацієнтів.

5.2.2. Використання шкал ризику у клінічній практиці

Велика кількість досліджень вивчали використання принципів профілактики і розрахунку ризику клінічними лікарями первинної допомоги. Опитування, проведене ESC в шести європейських країнах показує, чому лікарі покладаються на їх власний досвід щодо профілактики і лікування ІХС: хоча більшість кардіологів та лікарів (85%) знають, що вони повинні оцінити ризик ССЗ на основі поєднанні всіх ФР розвитку ССЗ, 62% лікарів використовували суб'єктивні методи оцінки ризику, а не за допомогою калькуляторів ризику. [541] Найбільш поширені бар'єри в імплементації були уряд або місцеві політики в охороні здоров'я (40%), дотримання лікування пацієнтом (36%) і брак часу (23%). Пропозиції з поліпшення імплементації включали розробку чітких, простих у використанні і простих настанов (46% запропонованих; 23% спонтанних) і фінансові стимули (24% спонтанних).

Хоча інтуїтивна оцінка ризику, яка ґрунтується на досвіді лікаря, зазвичай призводить до недооцінки реального ризику ССЗ: лікарі (110 загальних практиків і 29 інтернів) оцінювали ризик ССЗ як менш серйозний, ніж зазначається в рекомендаціях настанови ВООЗ – Міжнародного товариства з гіпертензії. [542,543] Крім того, лікарі менше хотіли призначати антигіпертензивні препарати пацієнтам, які відповідали настанові.

5.2.3. Перешкоди у впровадженні рутинної оцінки ризику ССЗ

На додаток до обмеження використання оцінки ризику лікарі визначили деякі інші причини недостатнього впровадження оцінки ризику. Опитування серед лікарів загальної практики та терапевтів у двох областях Швеції показало, що 74% лікарів ніколи або зрідка користуються принципами профілактики ССЗ, [544], оскільки є побоювання надмірного спрощення оцінки ризику (58%) або зловживанням медикаментозної терапії (54%). Більше половини клініцистів (57%) вважають, що цифрова інформація, якою рекомендується користуватися з метою організації профілактики, частіше марна в прийнятті рішень в клінічній практиці. [544] У голландському дослідженні з визначення використання таблиць ризику, як ключового компонента оцінки ступеня ризику для первинної профілактики, було виявлено, що знання клініцистів таблиць ризику та вміння донести цю інформацію до пацієнта, впливає на імплементацію принципів профілактики. [545]

Пацієнти можуть не зовсім розуміти значущість таблиць і того, як ризик пов'язаний з розвитком захворювання. [546] Розробка методів навчання пацієнтів може допомогти розвитку розуміння цих моментів і може так само привести до зміцнення взаємодії взаємовідносин лікар-пацієнт. Обмеження часу рутинної консультації пацієнта є широко відомим бар'єром досягнення оптимальної оцінки ризику ССЗ. [545,547]

Клініцисти також стурбовані з приводу недооцінки ризику в популяціях, що може призводити до помилкового призначення терапії. [545,547] Результати Норвезького дослідження показують, що використання Європейської шкали оцінки ризику SCORE може призвести до подвоєння кількості осіб, яким необхідні препарати для первинної профілактики ССЗ. [548] До групи ризику з більшою ймовірністю відносяться чоловіки і літні особи, яким з найбільшою ймовірністю слід призначати гіполіпідемічну терапію. Збільшення кількості пацієнтів, які отримують препарати може призвести до збільшення витрат на охорону здоров'я. Проте, моделювання стратегій за ефективністю використання ресурсів і виявлення 70% ССЗ у Великобританії визначило, що визначення пріоритетності пацієнтів за оцінками ризику ССЗ може скоротити витрати на охорону здоров'я на £ 45000 в порівнянні зі стратегією первинної профілактики діабету і гіпертензії. [547]

5.2.4. Методи поліпшення обізнаності та імплементації шкали ризику

Підвищення обізнаності щодо оцінки загального ризику необхідно пацієнтам, надавачам медичних послуг (лікарям відповідних спеціальностей), платникам і політикам, в тому числі через пресу. Передбачувана індивідуальна користь є ключовим фактором для багатьох пацієнтів. Поліпшення впровадження оцінки ризику можна досягти двома підходами: стимуляція та комп'ютеризація.

Стимуляція довела свою ефективність у Великобританії, де система якості та результатів (Quality and Outcomes Framework (QOF)) зв'язала ефективність первинної профілактики з кінцевими точками, які характеризують рівень охорони здоров'я. [549]

Комп'ютеризація може відбуватися трьома шляхами і в ідеалі повинна включати всі три. Самооцінка індивідуального ризику може проводитися пацієнтом самостійно в режимі онлайн, з використанням шкал ризику, таких як SCORE. Оцінка ризику онлайн може використовуватися залежно від присутності або відсутності даних щодо рівня холестерину, вимірювання АТ. Недоліком цього методу оцінки ризику є необхідність високої вмотивованості та вміння пацієнтів користуватися комп'ютером.

Оцінка пацієнтів високого ризику може відбуватися шляхом використання існуючих клінічних популяційних даних, шляхом створення переліку осіб з найбільш імовірно високим

ризиком ССЗ, зниженням витрат на медичну допомогу шляхом запрошення таких пацієнтів. Цей підхід вимагає формування надійної бази даних і значної фінансової підтримки, проте він включає усіх пацієнтів та забезпечує раціональний підхід щодо виявлення пацієнтів, які з найбільшою ймовірністю потребують призначення терапії в пріоритетному порядку.

Нарешті, вбудований калькулятор ризику ССЗ автоматично розраховує ризик на основі даних отриманих з електронних даних пацієнта. Наприклад, у Новій Зеландії, поліпшення системи первинної допомоги було успішним, збільшивши виявлення ризику з 4,7% до 53,5% впродовж 12 місяців (n=6570); [550] інтеграція системи веб-підтримки (PREDICT-CVD) в первинну допомогу призвела до поліпшення підтвердження ризику ССЗ в чотири рази у практиці первинної медичної допомоги, що включає 3564 пацієнтів. [551] Недоліком цього підходу є необхідність мати електронні дані, а також того факту, що дані часто відсутні і немає єдиного методу оцінки.

5.2.5. Поліпшення управління факторами ризику

Хоча загальна практика у більшості країн відіграє унікальну роль в скринінгу та ідентифікації пацієнтів, яким необхідна первинна профілактика ССЗ, первинна практика відіграє важливу роль у моніторингу та спостереженні за тими пацієнтами, які визначені в групу високого ризику і потребують втручання. Імплементація стратегій з кращого розуміння порад щодо зміни способу життя та терапевтичних втручань є загальною як для первинної, так і для вторинної медичної допомоги.

Найбільш важлива нова інформація

- Існує кілька бар'єрів для впровадження профілактики, пов'язаної з ризиком: оцінка ризику займає час, спрощує складну ситуацію, може призвести до надмірного призначення ліків.
- Ресурси, витрачені на оцінку ризику, знижують майбутні витрати на охорону здоров'я.

Решта прогалени у доказовій базі

- Застосування оцінки ризику в загальній практиці в порівнянні лікуванням окремих ФР не показало зменшення серйозних подій.
- Використання оцінки ризику на основі електронних даних пацієнтів є перспективним, але вимагає подальшого вивчення в загальній практиці.

5.3. Профілактика ССЗ: роль кардіолога

Основні тези:

- Практикуючий кардіолог повинен бути консультантом у тих випадках, коли є сумніви з приводу використання профілактичного лікування або, коли звичайні профілактичні заходи важко застосувати. [82,437,552]
- Практикуючий кардіолог повинен враховувати рекомендації після виписування пацієнта зі стаціонару після серцево-судинних подій або втручань. [82,437,552]

5.3.1. Роль кардіолога в загальній практиці як консультанта

Кардіологи, які працюють поза стінами стаціонару, вносять значний вклад в профілактику ССЗ, виступаючи в ролі консультантів для лікарів загальної практики та загальних терапевтів. Практикуючі кардіологи відіграють ключову роль в оцінці пацієнтів, які мають серцево-судинні проблеми, які направлені лікарем закладу первинної медичної допомоги. Ретельне обстеження практикуючим кардіологом включає оцінку толерантності до фізичного навантаження, оцінку структури та функції серця шляхом проведення ехокардіографії, оцінку преклінічного атеросклерозу за допомогою УЗД судин. Це часто істотно змінює сприйняття того, до якої категорії ризику відноситься пацієнт в бік більш серйозної групи ризику.

Хоча виявлення і основне лікування ФР і рекомендації щодо зміни способу життя є завданням лікаря загальної практики або терапевта, практикуючий кардіолог консультує в спірних ситуаціях призначення профілактичної терапії, коли звичайні методи профілактики важко застосовні (у випадках нікотинової залежності, резистентного ожиріння, побічних ефектів, недостатній ефективності медикаментозної терапії).

Консультація кардіолога необхідна при підборі замісної гормональної терапії у пацієнтів з симптомами і високим ризиком ССЗ, при призначенні антиагрегантної терапії у пацієнтів після ПКВ з потребою призначення додаткових пероральних антикоагулянтів (в т.ч. у випадках хронічної ФП або у пацієнтів з механічними протезами клапанів серця).

5.3.2. Впровадження доказової медицини

Кардіолог – це лікар, який на основі існуючих настанов, разом з пацієнтом переглядає рекомендації, які були дані при виписуванні пацієнта із стаціонару після серцево-судинних подій і в подальшому подальші стратегії лікування пацієнта. Кардіолог також допомагає пацієнтові слідувати рекомендаціям, надаючи необхідну письмову інформацію щодо цілей, термінів, режиму терапії. [82,552] Цей підхід має істотний вплив на середньострокові прогнози. [250,437]

Більш високий рівень медичної допомоги, заснований на настановах і виконанні усіх необхідних заходів, пов'язаний з більш вираженим впливом на профілактику і повторні події. [82,437]

5.3.3. Поліпшення рівня охорони здоров'я за допомогою ведення електронної медичної документації

Поширення використання електронної медичної документації може мати позитивний вплив на профілактику ССЗ на рівні практикуючого кардіолога. Можливість більш повного виявлення пацієнтів з ФР, можливі проблеми медичної допомоги, контроль рівня втручання щодо зниження ризику, через задані інтервали можуть призвести до кращих результатів. Існує взаємозв'язок між точністю документації і якістю допомоги та дотримання настанов. [437]

Найбільш важлива нова інформація

- Чим вищий рівень медичної допомоги, заснованої на настановах, тим більший вплив на профілактику і повторні події.

Решта прогалени у доказовій базі:

- Позитивний вплив ведення електронної документації з профілактики ССЗ через поліпшену комунікацію між різними постачальними вимагає подальшого дослідження. Повинні бути зважені всі «за і проти» щодо можливої втрати контролю над конфіденційністю інформації

5.4. Програми самопомоги, засновані на первинній допомозі

У багатьох країнах існують спеціальні спільноти, що підтримують розвиток програм самопомоги для кардіологічних пацієнтів, та організують групи самопомоги. Більшість з цих програм організовані самими пацієнтами з ССЗ, незалежно від наявності інфаркта міокарда, ПКВ, АКШ або застійної серцевої недостатності в анамнезі. Інформація про лікування на основі настанов важлива для цих пацієнтів, щоб отримати оптимальну підтримуючу терапію, оскільки існує загальна тенденція відмови від неї протягом 6 місяців після виписування зі стаціонару після перенесеного інфаркту міокарда, ПКВ, АКШ. [250] Регулярні курси фізичних вправ з тижневим або двотижневим інтервалом під контролем фізіотерапевта або самостійно допомагають усвідомленню важливості підтримки належної фізичної форми. З іншого боку, наростаюча стенокардія на фоні фізичних вправ більш високого рівня, в порівнянні зі звичайною щоденною може служити сигналом необхідності консультації кардіолога.

Рекомендації з програм самопомоги

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Пацієнти з ССЗ можуть брати участь у програмах самопомоги для підвищення або підтримки усвідомлення щодо необхідності управління ФР у підтримці фізичної форми або ретельному самоконтролі прийому пероральних антикоагулянтів.	Па	В	Сильний	553

У групах самопомоги пацієнтів із застійною серцевою недостатністю особлива увага приділяється контролю ваги з застосуванням відповідних діуретиків, фізичної активності низького рівня, включаючи дозоване фізичне навантаження, з метою підтримки м'язової сили шляхом тренування окремих груп м'язів з метою запобігання перевтоми. Всі ці заходи можуть також пропонуватися в структурованих програмах серцево-судинної реабілітації. [205]

Пацієнти з ФП або після заміни клапанів на механічні протези, які вимагають довічного застосування пероральних антикоагулянтів, повинні бути навчені основним принципам цього лікування; вони можуть бути також навчені визначати (вдома) INR з тижневим інтервалом і відповідним індивідуальним підбором дози антагоніста вітаміну К з метою досягнення цільового рівня, щоб запобігти кровотечі або тромбо-емболітичним подіям. Хоча не було різниці у важких кінцевих точках, такі програми призводять до поліпшення якості життя, більшої незалежності пацієнта. [553] Крім того, після механічної заміни клапана пацієнти можуть мати проблеми з необхідністю проведення інших хірургічних процедур, таких як операція на передміхуровій залозі, протезування тазостегнових або колінних суглобів, онкологічні операції, видалення зубів та інші хірургічні процедури, коли необхідне застосування периопераційної антикоагуляції, а також рекомендацій з профілактики бактеріального ендокардиту.

Журнали, орієнтовані на пацієнтів, які видаються відповідними кардіологічними фондами, сприяють обізнаності пацієнтів про необхідність оптимального лікування, здорового способу життя для того, щоб контролювати ФР або поліпшувати важливі фактори здоров'я: відмова від паління, збільшення рівня регулярної фізичної активності, дотримання середземноморської дієти. [554] Також, нові розробки в лікуванні пацієнтів або побічних ефектів ліків, таких як статини, інгібітори тромбоцитів і амідарону обговорюються. Сама ідея програм самопомоги спрямована на збільшення відповідальності пацієнтів у досягненні оптимального лікування та зробити пацієнта більш освіченим партнером при консультуванні. Програми самопомоги формують частину соціальної мережі, яка служить в якості платформи для взаємної підтримки та для обміну ідеями та спілкування між пацієнтами з однаковою хворобою. Вони можуть поліпшити і полегшити медичне управління і поліпшити якість життя пацієнтів, які допомагають один одному управляти їх захворюванням в повсякденному житті.

Найбільш важлива нова інформація

- Групи самопомоги сприяють підвищенню незалежності та поліпшенню якості життя

Решта прогаліни у доказовій базі:

- На даний момент немає рандомізованих досліджень з оцінки ефективності роботи груп самопомоги щодо контролю важких кінцевих точок.

5.5. Лікарняні програми: лікарняні послуги

5.5.1. Рекомендації пацієнту при виписуванні зі стаціонару, необхідні для оптимальної терапії, повинні ґрунтуватися на доказах

Настанови з ведення хвороби після серцево-судинних подій рекомендують лікування, направлене на мінімізацію ризику подальших серцево-судинних подій. Проте, лише близько половини усіх пацієнтів було виписано зі стаціонару з оптимальною схемою медикаментозної

терапії (у дослідженні брали участь 5353 пацієнтів з ГІМ), з урахуванням стандартів настанови. [555]

Рекомендації щодо програм в стаціонарі.

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Для мінімізації побічних ефектів усі пацієнти з ССЗ повинні бути виписані зі стаціонару з чіткими рекомендаціями щодо лікування на основі настанови.	I	B	Сильна	250, 555

Відсоток пацієнтів, виписаних на оптимальній медикаментозній терапії, може коливатися між пацієнтами з різними діагнозами молодого і похилого віку і статі, різним видом втручань і процедур; [556] пацієнти, виписані на менш оптимальній схемі терапії, мали найгірший річний прогноз. [555] У національній програмі АНА-'Get with the Guidelines'-медикаментозне лікування при виписуванні з впливом на прогноз було частиною програми оцінки, яка включала інгібітори АПФ, аспірин, бета-блокатори, і гіполіпідемічну терапію, а також поради відмови від куріння та консультації. Повне (100%) дотримання було високим у пацієнтів з ПКВ (71,5%), далі йдуть пацієнти з АКШ (65,1%), потім пацієнти без втручання (62,1%). Мультифакторний аналіз, заснований на 14 клінічних факторах, підтвердив, що найкращі показники дотримання були у пацієнтів після ПКВ, на другому місці були пацієнти після АКШ, і найгірші – у пацієнтів без втручань. [556] Нова настанова ESC надає перелік необхідних заходів після виписування зі стаціонару, щоб гарантувати, що модифікація ФР, зміна способу життя були рекомендовані всім пацієнтам з діагнозом ГКС, включаючи рекомендацію включення у програми профілактики ССЗ і реабілітації. [557]

5.5.2. Важливість систематичного поліпшення програм

Впровадження інтенсивних освітніх і орієнтованих на процес ініціатив з поліпшення якості програм на основі настанови American College of Cardiology/АНА 2001 року з вторинної профілактики [558] призвело до значного поліпшення показників дотримання прийому аспірину, інгібіторів АПФ, гіполіпідемічної терапії, утримання від куріння та дотримання дієти. [559]

Програма поліпшення якості низької інтенсивності в рандомізованому національному дослідженні 458 лікарень за участі пацієнтів після АКШ включала контрольні переліки, матеріали з активації пацієнтів і освітні матеріали, в яких підкреслювалась важливість вторинної медикаментозної профілактики та зміни способу життя. Значне поліпшення спостерігалось у показниках вторинної профілактики з кращим дотриманням рекомендацій настанови в усіх підгрупах пацієнтів, особливо у жінок і літніх людей, існуючі попередні прогалини в терапії були практично усунуті, спостерігалось поліпшення в застосуванні гіполіпідемічної терапії, інгібіторів АПФ, відмови від куріння. Виявилось, що була крива у навчанні впродовж двох років, спостерігалось збільшення дотримання рекомендацій настанови клініцистами при виписуванні пацієнтів зі стаціонару. [560]

Таким чином, структуровані програми з впровадження терапії, відповідно до настанови при виписуванні з лікарні, мають бути запропоновані для досягнення максимально можливого відсотка пацієнтів на лікуванні, відповідно до рекомендацій настанови, як передумови належного дотримання схем лікування в довгостроковій перспективі.

Найбільш важлива нова інформація.

- Впровадження програм поліпшення якості допомоги призводить до оптимізації рекомендацій при виписуванні зі стаціонару.

Решта прогалини у доказовій базі:

- Усе ще немає доказів, що зусилля, направлені на оптимальне лікування при виписуванні зі стаціонару, призводять до найкращих показників вторинної профілактики та зниження ризику серцево-судинних подій.
- Відповідно посилене втручання може бути необхідне.

5.6. Госпітальні програми: спеціалізовані центри профілактики

Після серцево-судинних подій тривале дотримання призначеного лікування має таке ж важливе значення, як і поліпшення способу життя, щоб зменшити ризик повторних ішемічних подій. У рандомізованих дослідженнях з структурованими схемами лікування і частим спостереженням після ГКС дотримання лікування досить високе, а частота подій низька. [561]

Рекомендації для спеціалізованих центрів профілактики.

Рекомендації	Клас	Рівень	Ступінь	Рекомендації
Усі пацієнти, які потребують госпіталізації або інвазивних втручань після гострої ішемічної події для покращення прогнозу повинні приймати участь у програмах реабілітації, шляхом зміни способу життя, звичок та підвищення дотримання лікування.	Па	B	Сильний	205, 250

5.6.1. Центри серцевої реабілітації допомагають у поліпшенні стилю життя

При традиційному лікуванні дотримання рекомендацій зі способу життя і схем лікування починає знижуватися впродовж 6 місяців після виписування з лікарні. Дотримання поведінкових рекомендацій (дієта, фізичні вправи і відмова від куріння) після ГКС асоціювалося з істотно меншим ризиком повторних серцево-судинних подій в порівнянні з не дотриманням. [250] Серцева реабілітації після серцево-судинних подій або втручання в спеціалізованих центрах допомагає підтримувати дотримання оптимальної програми лікування шляхом навчання пацієнта, неодноразово підкреслюючи важливість дотримання запропонованого лікування і рекомендацій зі способу життя.

5.6.2. Серцево-судинна реабілітація економічно ефективна

Серцево-судинна реабілітація вважається економічно ефективним втручанням після гострих коронарних подій, покращує прогноз шляхом зниження повторних госпіталізацій і, таким чином, зменшує витрати на охорону здоров'я, призводить до збільшення тривалості життя. [562] Серцево-судинна реабілітація після серцево-судинних подій відноситься до рекомендацій класу I ESC, АНА та American College of Cardiology. [139,205,563,564]

Хоча ключові компоненти та цілі серцево-судинної реабілітації стандартизовані і задокументовані у відповідних регламентуючих документах, [205] структура і тип відділень серцево-судинної реабілітації відрізняються у різних країнах. Традиції системи охорони здоров'я та витрати на охорону здоров'я відіграють ключову роль. У ряді європейських країн програма реабілітації включає 2-3 тижневе перебування пацієнта в стаціонарних умовах, коли він знаходиться поза своїм звичайним оточенням, в ідеалізованих умовах, з усіма необхідними медикаментами і навчанням здоровому способу життя з подальшим продовженням навчання в амбулаторних умовах, коли він занурений у звичайне домашнє середовище. Інші країни віддають перевагу реабілітації в амбулаторних умовах, де пацієнт один раз або двічі на тиждень протягом декількох місяців бере участь у заняттях з реабілітації, спрямованих на зміну способу життя у своєму звичному оточенні, в тому числі і після повернення до роботи.

Було проведено 3-річне мультицентрове РКВ з порівняння довготривалого посиленого, мультифакторного освітнього та поведінкового втручання під контролем кардіолога у

порівнянні зі стандартною програмою кардіологічної реабілітації (стаціонарної або амбулаторної) після інфаркту міокарда в центрах кардіологічної реабілітації. Втручання виявилось ефективним щодо ФР та збільшення дотримання медикаментозної терапії зі значним поліпшенням здорового способу життя (фізична активність, дієта, психологічний стрес, маса тіла). Зниження показників важких кінцевих точок також спостерігалось при інтенсивній програмі: зниження частоти смертності від ССЗ, нефатального інфаркту міокарда, інсульту на 33% ($P=0,02$), та смертності від ССЗ плюс нефатального інфаркту міокарда на 36% ($P=0,02$), загальної смертності на 21% ($P=$ не значуще). [565]

5.6.3. Проблеми кардіологічної реабілітації: жіноча стаття та супутні захворювання

Очікувані результати всіх втручань кардіологічної реабілітації – це поліпшена клінічна стабільність і контроль симптомів, зменшення загального кардіологічного ризику, краще дотримання фармакологічних рекомендації та кращий профіль поведінки щодо здоров'я все це веде до поліпшення якості життя і поліпшення прогнозу. Проте, необхідні довготривалі зусилля за межами початкової стадії для підтримки дотримання медикаментозного лікування і здорового способу життя.

Особливі труднощі в реабілітації спостерігаються у жінок та пацієнтів похилого віку. [205,566] а також у пацієнтів зі специфічними супутніми захворюваннями, такими як транзиторна ішемічна атака або інсульт, хронічна обструктивна хвороба легень, хронічна ниркова недостатність. Новим викликом всій Європі є задоволення потреб етнічні меншини іноді з різними культурними цінностями і недостатнім знанням мови країни, де вони проживають. Успіх реабілітації та вторинної профілактики залежить від рівня індивідуальної допомоги та підтримки з ретельною клінічною оцінкою на додаток до серцево-судинної функції, включаючи психологічну оцінку та оцінку супутніх захворювань.

5.6.4. Повторні заняття поліпшують дотримання

Велике обсерваційне дослідження дійшло висновку, що кількість реабілітаційних сеансів (тобто, тривалість та інтенсивність втручань і мотивація учасників) корелювали з кращим прогнозом. [67] Це було підтверджено результатами дослідження Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI (GOSPEL), в якому довготривале втручання було більш ефективним, порівняно з короткотривалим. [565]

Для довготривалих результатів не мало особливого значення, чи проводилася реабілітація в стаціонарних умовах або ж амбулаторно, набагато більше значення мали тривалість програми, освітній рівень, мотивація пацієнтів. [205]

Рівень залучення пацієнтів у такі програми досить низький: у Європі лише 30% пацієнтів, яким показана реабілітація, беруть участь в таких програмах з істотними відмінностями між країнами. [5] Хоча кардіологічна реабілітація економічно ефективна з перспектив для громади, більшою проблемою в майбутньому буде підвищення рівня участі пацієнтів по всій Європі.

Найбільш важлива нова інформація.

- Кардіологічна реабілітація економічно ефективна щодо зниження ризику серцево-судинних подій.

Решта прогалини у доказовій базі:

- Оптимальна тривалість програм кардіологічної реабілітації залишається неясною.

5.7. Програми неурядових організацій

Основні тези

- Неурядові організації є важливими партнерами працівників охорони здоров'я у розвитку профілактичної кардіології.

ЕНН – неурядова європейська організація з координаційним центром у Брюсселі, до складу якої входять підрозділи з 26 країн. ЕНН відіграє провідну роль у профілактиці, особливо захворювань серця та інсульту шляхом пропаганди, створення мереж, освіти та підтримки

пацієнтів, так вони більше не будуть основною причиною передчасної смерті та інвалідності в Європі. [568]

Для досягнення своєї мети ЕНН присвячує свою діяльність зміні європейської політики на користь здорового способу життя, створення взаємозв'язків між організаціями, які займаються зміцненням серцево-судинного здоров'я, обробці та поширенню інформації, яка стосується проблем здоров'я серцево-судинної системи і зміцнення членства.

ЕНН працює через експертні групи, робота яких сфокусована на проблемах здорового харчування, політиці тютюнокуріння, професійного здоров'я, психологічних факторах та фізичній активності, як природній частині повсякденного життя.

ЕНН полегшує мережеву роботу серед організацій-членів, які активно підтримують кардіологічних пацієнтів та пацієнтів після інсульту.

Приблизно половина членів організацій підпадають під цю категорію. Організації кардіологічних пацієнтів забезпечують своїх учасників-пацієнтів можливістю отримання підтримки від пацієнтів з такими ж проблемами. Вони створюють інформацію для пацієнта у вигляді буклетів і веб-матеріали, і вони сприяють кардіологічній реабілітації.

5.8. Дії на європейському політичному рівні

Основні тези

- Статут європейської асоціації серця ознаменував початок нової ери політичного впливу на профілактичну кардіологію.

У 2002 Рада Європейської асоціації серця підкреслила важливість майбутньої участі в політиці охорони здоров'я, оголосивши стратегії для держав-членів знизити смертність від серцево-судинних захворювань на 40%. Було ясно, що для медичних працівників, щоб впливати на політику прийняття рішень на національному рівні та на рівні ЄС, необхідна тісна взаємодія з іншими неурядовими організаціями, в першу чергу з ЕНН, а так само з місцевими організаціями та ЄС. Робота розпочалася шляхом проведення точної експертизи і представлення тривожної статистики про величезну кількість і нерівномірність ССЗ в Європі, і в результаті був заклик до дії від держав-членів та Європейської комісії вирішувати проблему ССЗ.

За цією ініціативою слідувало партнерство під час головування Ірландії в РЄ в 2004 році. Був зроблений висновок, що більшості випадків ССЗ можна запобігти за допомогою зміни способу життя і правильного застосування існуючих ліків. Наступні висновки Ради ЄС з ССЗ були першою політичною заявою на рівні ЄС, визнаючи необхідність поліпшення здоров'я ССЗ в Європі. Успішне співробітництво під час головування Люксембургу, Австрії та Португалії разом з ЕНН проклало шлях до створення Європейської Хартії European Heart Health. Ця Хартія вступила в силу в червні 2007 року в Європейському парламенті і була схвалена Європейською комісією та ВООЗ по Європі. Це проклало шлях для Резолюції Європейського парламенту щодо заходів з боротьби з серцево-судинними захворюваннями, сильної політичної угоди щодо необхідності профілактики ССЗ в Європі. [568] Хартія окреслює універсальні мішені і цілі для профілактики ССЗ і окреслює дії, які повинні бути прийняті для того, щоб досягти цих цілей. Вона була переведена на 26 мов і офіційно прийнята 30 країнами-членами ЄС та іншими європейськими країнами. [6]

У наступний період ESC розуміє перспективу від політиків, які приймають рішення, що об'єднавши зусилля можна зробити голос більш сильним і впливовим. Для того, щоб домогтися успіху, треба було об'єднати різні науки, щоб передати одне повідомлення, корисне для всіх захворювань, представлених у групі. У червні 2009 року ESC запрошує медичні організації, які представляють діабет, респіраторні захворювання і рак, щоб відобразити загальні детермінанти здоров'я, визначити області з достатніми доказами, щоб підтримати рекомендації, і обговорити майбутню співпрацю. Були визначені чотири ФР як досить загальні для виправдання спільних дій: тютюн, харчування, споживання алкоголю і фізична активність. Таким чином, було встановлено Європейський альянс хронічних захворювань. Цей альянс в даний час включає 10 некомерційних європейських організацій, які представляють >100 000 професіоналів охорони

здоров'я. У ньому розглядаються всі основні неінфекційні хронічні захворювання, у тому числі серцево-судинні захворювання, інсульт, гіпертензія, ЦД, захворювання нирок, рак, респіраторні захворювання та захворювання печінки.[172] Альянс, який сприятиме контролю ФР населення, має потенціал великого впливу на здоров'я населення та економію коштів на охорону здоров'я.

На закінчення, автори настанови сподіваюся, що цей документ виступатиме за реальне партнерство між політиками, лікарями, суміжним персоналом в охороні здоров'я, науковими асоціаціями, кардіологічними фондами, волонтерськими організаціями, асоціації споживачів щодо сприяння і зміцнення здоров'я на рівні населення та первинної і профілактики ССЗ на клінічному рівні, використовуючи повний спектр доказів в медицині від експериментальних досліджень до спостереження в популяціях.

Література:

1. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk Estimation and the Prevention of Cardiovascular Disease. A National Clinical Guideline. 2007. Report No. 97. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
2. World Health Organization. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002. Report No. 916.
3. Last JM, ed. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
4. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, Hunink MG. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? *Arch Intern Med* 2010;170:27–40.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929–940.
6. O’Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2:S58–S60.
7. Woolf SH, Dickey LL. Differing perspectives on preventive care guidelines: a new look at the mammography controversy. *Am J Prev Med* 1999;17:260–268.
8. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858–861.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is ‘quality of evidence’ and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
11. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.
12. World Health Organization, Regional Office for Europe. The Prevention and Control of Major Cardiovascular Diseases. Report of a Conference. 1973. Report No. Euro 8214.
13. Mirzaei M, Truswell AS, Taylor R, Leeder SR. Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart* 2009;95:740–746.
14. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2008 edition.
15. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333–350.
16. Tunstall-Pedoe H (World Health Organization). MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>.
17. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2128–2132.
18. Vander Stichele C, De Bacquer D, De Henauw S, Vannoote P, Gevaert S, Populier N, De Boeck F, De Backer G. Is the decline in coronary attack rates leveling off in Flanders? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15 suppl 1:S1–S31.
19. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32–38.
20. Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, Mustard CA. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ* 2006;332:659–662.
21. Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;319:1403–1407.
22. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322–327; quiz 466–327.
23. Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens* 2003;16:549–555.
24. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28:1366–1372.
25. Doolan DM, Froelicher ES. Smoking cessation interventions and older adults. *Prog Cardiovasc Nurs* 2008;23:119–127.
26. Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet* 1997;349: 570; author reply 572–573.
27. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104:19–24.
28. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med* 2000;343:1772–1777.
29. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
30. Capewell S, O’Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752–753.

31. Di Chiara A, Vanuzzo D. Does surveillance impact on cardiovascular prevention? *Eur Heart J* 2009;30:1027–1029.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of Cardiovascular Disease: Costing Report. 2010. Nice Public Health Guidance 25. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13024/49325/49325.pdf>.
33. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
34. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–540.
35. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
36. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481–1501.
37. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancía G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglú L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1–113.
38. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–1331.
39. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554–572.
40. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199–270.
41. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
42. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Reviewers D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglú L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
43. Marmot M. Sustainable development and the social gradient in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2001;22:740–750.
44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Cats VM, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1–S10.
45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.

46. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462–1468.
47. Vartiainen E, Jousilahti P, Alftan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972–1997. *Int J Epidemiol* 2000;29:49–56.
48. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
49. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
50. Cooney M, Dudina A, Bacquer DD, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, Backer GD, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304–314.
51. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
52. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
53. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11–13.
54. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002;2:325–333.
55. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010;159:612–619 e613.
57. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate ischaemic heart disease sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70:49–55.
58. Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, Ducimetiere P. Relation of heart rate at rest and long-term (.20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 2009;103:279–283.
59. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisloff U. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease. *JAMA* 2011;306:2579–2587.
60. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–821.
61. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
62. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–1737.
63. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550–560.
64. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372: 807–816.
65. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
66. Wilson P, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell C. C-reactive protein reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92–97.
67. Ehrental DB, Jurkovicz C, Hoffman M, Kroelinger C, Weintraub W, Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, DeBacquer D, McGorrian CM, Dudina A, Graham IM, on behalf of the SCORE and FINRISK Investigators. Cardiovascular risk age: Concepts and practicalities. *Heart* 2012;98:941–946.
68. 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.
69. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. <http://apps.who.int/ghodata/>.
70. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:1–44.
71. Botkin JR. Informed consent for genetic research. *Curr Protoc Hum Genet* 2010; Chapter 1:Unit 1 16.

72. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, Ridker PM. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631–637.
73. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:129–135.
74. Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, Szegda K, Dotson WD. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med* 2010;12:228–235.
75. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, Hutten BA. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One* 2010;5:e9220.
76. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165–1172.
77. Rayner M, Allender S, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16 Suppl 2:S43–S47.
78. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
79. Schisterman EF, Whitcomb BW. Coronary age as a risk factor in the modified Framingham risk score. *BMC Med Imaging* 2004;4:1.
80. Weintraub WS, Diamond GA. Predicting cardiovascular events with coronary calcium scoring. *N Engl J Med* 2008;358:1394–1396.
81. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Sex matters: secular, geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001;323:541–545.
82. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011;123:1243–1262.
83. Hsia J, Rodabough RJ, Manson JE, Liu S, Freiberg MS, Graettinger W, Rosal MC, Cochrane B, Lloyd-Jones D, Robinson JG, Howard BV. Evaluation of the American Heart Association cardiovascular disease prevention guideline for women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:128–134.
84. Rollman BL, Belnap BH, LeMenager MS, Mazumdar S, Houck PR, Counihan PJ, Kapoor WN, Schulberg HC, Reynolds CF 3rd. Telephone-delivered collaborative care for treating post-CABG depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:2095–2103.
85. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L, Schwartz JE, Shimbo D, Medina V, Albanese G, Kronish I, Hegel M, Burg MM. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:600–608.
86. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363: 2611–2620.
87. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
88. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303:1159–1166.
89. Tonne C, Schwartz J, Mittleman M, Melly S, Suh H, Goldberg R. Long-term survival after acute myocardial infarction is lower in more deprived neighborhoods. *Circulation* 2005;111:3063–3070.
90. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619–2626.
91. Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297: 1063–1072.
92. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med* 2004;164:1514–1518.
93. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med* 2005;67:869–878.
94. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, Theorell T. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009;17:83–97.
95. De Vogli R, Ferrie JE, Chandola T, Kivimaki M, Marmot MG. Unfairness and health: evidence from the Whitehall II Study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:513–518.
96. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2007;69:509–513.
97. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women

- with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000;284:3008–3014.
98. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51–61.
99. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65: 201–210.
100. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763–2774.
101. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802–813.
102. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814–822.
103. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919–1924.
104. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J* 2000;21:1072–1080.
105. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1153–1160.
106. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med* 2009;71:798–804.
107. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62–71.
108. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2021–2027.
109. Szekely A, Balog P, Benko E, Breuer T, Szekely J, Kertai MD, Horkay F, Kopp MS, Thayer JF. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery—a 4-year follow-up study. *Psychosom Med* 2007;69:625–631.
110. Meyer T, Buss U, Herrmann-Lingen C. Role of cardiac disease severity in the predictive value of anxiety for all-cause mortality. *Psychosom Med* 2010;72:9–15.
111. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38–46.
112. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563–569.
113. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:936–946.
114. Denollet J, Gidron Y, Vrints CJ, Conraads VM. Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; 105:1555–1560.
115. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:546–557.
116. Wamala SP, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K. Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health* 1999;89:315–321.
117. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 2008;29:640–648.
118. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 637–651.
119. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, Ali S, Dowray S, Na B, Feldman MD, Schiller NB, Browner WS. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379–2388.
120. Steptoe A, Marmot M. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J* 2002;23:13–25.
121. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108:2–8.
122. Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Coupland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ* 2001;323:666–669.
123. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:75–79.
124. Thoms BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, Zuidersma M, Eze-Nliam C, Lima BB, Smith CG, Soderlund K, Ziegelstein RC. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2161–2171.

125. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169–1177.
126. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 132–140.
127. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007;166:867–879.
128. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Bona KH, Spence JD, Nygard O, Jamison R, Gaziano JM, Guarino P, Bennett D, Mir F, Peto R, Collins R. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170: 1622–1631.
129. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159–165.
130. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
131. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494.
132. Sramek A, Bosch JG, Reiber JH, Van Oostayen JA, Rosendaal FR. Ultrasound assessment of atherosclerotic vessel wall changes: reproducibility of intima-media thickness measurements in carotid and femoral arteries. *Invest Radiol* 2000;35: 699–706.
133. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621.
134. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873–883.
135. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993;270:465–469.
136. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97.
137. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009;95: 1607–1611.
138. Mollmann H, Liebetrau C, Nef HM, Hamm CW. The Swedish paradox: or is there really no gender difference in acute coronary syndromes? *Eur Heart J* 2011;32:3070–3072.
139. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O’Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
140. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2024–2035.
141. Achenbach S, Daniel WG. Noninvasive coronary angiography—an acceptable alternative? *N Engl J Med* 2001;345:1909–1910.
142. van Geuns RJ, Oudkerk M, Rensing BJ, Bongaerts AH, de Bruin HG, Wielopolski PA, van Ooijen P, de Feyter PJ, Serruys PW. Comparison of coronary imaging between magnetic resonance imaging and electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 2002;90:58–63.
143. Miao C, Chen S, Macedo R, Lai S, Liu K, Li D, Wasserman BA, Vogel-Claussen J, Lima JA, Bluemke DA. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1708–1715.
144. Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, Levin M, Dalmacy D, Fayad ZA, Badimon JJ, Harrington M, Harrington E, Fuster V. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2756–2761.
145. Kim WY, Stuber M, Bornert P, Kissinger KV, Manning WJ, Botnar RM. Threedimensional black-blood cardiac magnetic resonance coronary vessel wall imaging detects positive arterial remodeling in patients with nonsignificant coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:296–299.
146. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3rd, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of

- atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16–E22.
147. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002;89:757–760.
148. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 297–303.
149. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with ‘healthy’ subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;155:499–508.
150. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D’Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5–12.
151. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, Clouse ME, D’Agostino RB, Wilson PW, O’Donnell CJ. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:1189–1191.
152. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 2002;82:297–298; author reply 299.
153. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998;208:807–814.
154. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451–457.
155. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95: 1056–1060.
156. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1253–1260.
157. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1506–1511.
158. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–411.
159. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;23:1596–1603.
160. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32: 1986–1993, 1993a, 1993b.
161. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease—is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011;218: 263–271.
162. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505–511.
163. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848.
164. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004;45:333–337.
165. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121:357–365.
166. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
167. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O’Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352–360.
168. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1310–1314.
169. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle

- modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171: 1797–1803.
170. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
171. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322–1332.
172. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
173. McCullough PA, Jurkowitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007;167:1122–1129.
174. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
175. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328: 1230–1235.
176. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906–1914.
177. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910–1913.
178. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728–734.
179. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54–61.
180. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:699–709.
181. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802–1813.
182. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, McKinlay JB. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000;30:328–338.
183. Jackson G. Erectile dysfunction: a marker of silent coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2613–2614.
184. Araujo AB, Hall SA, Ganz P, Chiu GR, Rosen RC, Kupelian V, Travison TG, McKinlay JB. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 350–356.
185. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–1741.
186. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31: 1000–1006.
187. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJ, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:295–307.
188. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262–267.
189. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1837–1843.
190. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911–920.
191. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256–257.
192. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26: 5119–5125.
193. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:108–110.
194. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:587–598.
195. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999; 18:506–519.

196. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
197. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659–672.
198. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008;117:3109–3117.
199. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2972–2984.
200. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD002902.
201. Rollnick S, Butler CC, Kinnersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ* 2010;340:c1900.
202. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meiningner JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406–441.
203. US Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Washington, DC: US Department of Health & Human Services; 1996.
204. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675–2682.
205. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1–17.
206. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med* 2002;9:228–242.
207. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309: 901–911.
208. Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, Namboodin MM, Calle EE, Flanders WD, Adams SL, Heath CW. Age and the exposure–response relationships between cigarette smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implications for Prevention and Control. *Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8*. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1997. 383–413.
209. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920–926.
210. Lightwood JM, Glantz SA. Declines in acute myocardial infarction after smokefree laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation* 2009;120:1373–1379.
211. Center for Disease Control and Prevention. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease*. A Report of the Surgeon General. 2010. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
212. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000165.
213. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000146.
214. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004;328:217–219.
215. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043–1047.
216. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005;40: 756–764.
217. Giskes K, Kunst AE, Benach J, Borrell C, Costa G, Dahl E, Dalstra JA, Federico B, Helmert U, Judge K, Lahelma E, Moussa K, Ostergren PO, Platt S, Prattala R, Rasmussen NK, Mackenbach JP. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:395–401.
218. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med* 2006;3:279–291.
219. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79: 480–488.
220. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:702–706.
221. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation *TobReg*. *Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects,*

- Research Needs and Recommended Actions by Regulators. 2005.
222. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol* 2010;39:834–857.
223. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3060.
224. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973–980.
225. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006;27:386–392.
226. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 6:859–863.
227. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.
228. Armani C, Landini L Jr, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des* 2009;15: 1038–1053.
229. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5:276–292.
230. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:123–127.
231. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155.
232. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2001;156:109–117.
233. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 1998;14: 1129–1139.
234. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117–1119.
235. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1159–1167.
236. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction impaired endogenous fibrinolysis cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis myocardial infarction. *Circulation* 1999;99: 1411–1415.
237. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA, Boon NA. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936–1941.
238. Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth NA. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol* 1997;97: 208–213.
239. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996;93:1488–1492.
240. Weber C, Erl W, Weber PC. Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:621–628.
241. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. *Atherosclerosis* 2004; 172:259–265.
242. Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005;35: 186–193.
243. Moreno H Jr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, Blaschke TF. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol* 1998;275:H1040–H1045.
244. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:589–594.
245. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:348–358.
246. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792–1798.
247. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:429–441.
248. International Agency for Research on Cancer. Tobacco Control: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 11. Lyon: IARC; 2007.
249. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003041.
250. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events

- after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750–758.
251. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–239.
252. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446–452.
253. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Public Health Guidance 10. Smoking Cessation Services in Primary Care, Pharmacies, Local Authorities and Workplaces, Particularly for Manual Working Groups, Pregnant Women and Hard to Reach Communities. 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>.
254. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000165.
255. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:1950–1960.
256. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119–1127.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:565–572.
258. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
259. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006103.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221–229.
261. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006103.
262. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359–1366.
263. Hawkes N. Varenicline raises risk of heart problems, analysis indicates. *BMJ* 2011; 343:d4428.
264. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193–1200.
265. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000058.
266. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001007.
267. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD001292.
268. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD001188.
269. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000009.
270. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecercf JM, LeGrand P, Nestel P, Riserus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011;93:684–688.
271. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705–2711.
272. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601–1613.
273. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588–2593.
274. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320–326.
275. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613–619.
276. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189–1196.
277. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011.
278. Keys A. Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels. *Lancet* 1965;1: 318–319.
279. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535–546.
280. Stamler J. Diet–heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr* 2010;91:497–499.
281. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911–919.
282. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538–1542.
283. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S22–S33.

284. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761–770.
285. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH–Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
286. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599.
287. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: beneficial effects of potassium. *BMJ* 2001;323:497–501.
288. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017–2023.
289. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203–1212.
290. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: CD006612.
291. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Sleight P, Peto R, Collins R. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486–2494.
292. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
293. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855–865.
294. Abuannadi M, O’Keefe J. Give me sunshine: vitamin D cardiovascular health. *Prim Care Cardiovasc J* 2011;4:59–62.
295. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr* 2008;138:439–442.
296. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington DC: National Academies Press; 2002.
297. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
298. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885–1899.
299. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007;28:1683–1693.
300. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010; 121:1356–1364.
301. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1037–1042.
302. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861–864.
303. Schonfeld G. Plant sterols in atherosclerosis prevention. *Am J Clin Nutr* 2010;92: 3–4.
304. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovi S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year followup of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131–136.
305. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45:169–176.
306. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:239–246.
307. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009; 30:213–224.
308. Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:72–78.
309. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–692.
310. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
311. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/pdf/CommitteeReport.pdf>.
312. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular

- disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36: 1923–1929.
313. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:879–885.
314. US Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. 2008. <http://www.health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf>.
315. Margetts BM, Rogers E, Widhal K, Remaut de Winter AM, Zunft HJ. Relationship between attitudes to health, body weight and physical activity and level of physical activity in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr* 1999;2:97–103.
316. Afonso C, Graca P, Kearney JM, Gibney MJ, de Almeida MD. Physical activity in European seniors: attitudes, beliefs and levels. *J Nutr Health Aging* 2001;5: 226–229.
317. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proc Nutr Soc* 2005;64:359–362.
318. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F, Manios Y, Moschonis G, Savva S, Zaborskis A, Rito AI, Nanu M, Vignerova J, Caroli M, Ludvigsson J, Koch FS, Serra-Majem L, Szponar L, van Lenthe F, Brug J. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010;11:389–398.
319. Vanhees L, McGee HM, Dugmore LD, Schepers D, van Daele P. A representative study of cardiac rehabilitation activities in European Union Member States: the Carinex survey. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:264–272.
320. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the ‘old’ and ‘new’ European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011.
321. Durstine JL, Painter P, Franklin BA, Morgan D, Pitetti KH, Roberts SO. Physical activity for the chronically ill and disabled. *Sports Med* 2000;30:207–219.
322. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104: 1694–1740.
323. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci* 2008;13:424–432.
324. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009;39:797–812.
325. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:269–276.
326. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1171–H1193.
327. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 2009;39: 923–935.
328. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:754–761.
329. Tipton CM. ACSM’s Advanced Exercise Physiology. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
330. Franklin BA. Cardiovascular events associated with exercise. The risk–protection paradox. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:189–195; quiz 196–187.
331. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
332. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidbuchel H, Bjornstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18: 446–458.
333. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.
334. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002;106:666–671.
335. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2139–2143.
336. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.
337. O’Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439–1450.
338. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.

339. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009.
340. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, Timmis GC. Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902–906.
341. Scheinowitz M, Harpaz D. Safety of cardiac rehabilitation in a medically supervised, community-based program. *Cardiology* 2005;103:113–117.
342. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003331.
343. Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Ebrahim S, Liu Z, West R, Moxham T, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD002902.
344. Schneiderman N, Saab PG, Catellier DJ, Powell LH, DeBusk RF, Williams RB, Carney RM, Raczynski JM, Cowan MJ, Berkman LF, Kaufmann PG. Psychosocial treatment within sex by ethnicity subgroups in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease clinical trial. *Psychosom Med* 2004;66:475–483.
345. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792–798.
346. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, Youngblood M, Veith RC, Burg MM, Cornell C, Saab PG, Kaufmann PG, Czajkowski SM, Jaffe AS. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) study. *Psychosom Med* 2004;66:466–474.
347. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32–36.
348. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25–32.
349. Cossette S, Frasere-Smith N, Lesperance F. Clinical implications of a reduction in psychological distress on cardiac prognosis in patients participating in a psychosocial intervention program. *Psychosom Med* 2001;63:257–266.
350. Bjarnason-Wehrens B, Grande G, Loewel H, Voller H, Mittag O. Genderspecific issues in cardiac rehabilitation: do women with ischaemic heart disease need specially tailored programmes? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:163–171.
351. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3106–3116.
352. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367–379.
353. Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Rubin EH, Lustman PJ, Davila-Roman VG, Steinmeyer BC, Hogue CW Jr. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 387–396.
354. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McVivor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701–709.
355. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, Schins A, Tulner D, van den Berg MP, Ormel J. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190:460–466.
356. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lanctot KL. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2010;55:91–99.
357. 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.
358. 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.
359. Gidron Y, Davidson K, Bata I. The short-term effects of a hostility-reduction intervention on male coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18: 416–420.
360. 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.
361. Claesson M, Birgander LS, Lindahl B, Nasic S, Astrom M, Asplund K, Burell G. Women's hearts—stress management for women with ischemic heart disease: explanatory analyses of a randomized controlled trial. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:93–102.

362. 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.
363. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–1096.
364. 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, Willcox BJ, Wolk A, 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.
365. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, He J, Gupta PC, Ramadas K, Tsugane S, Irie F, Tamakoshi A, Gao YT, Wang R, Shu XO, Tsuji I, Kuriyama S, Tanaka H, Satoh H, Chen CJ, Yuan JM, Yoo KY, Ahsan H, Pan WH, Gu D, Pednekar MS, Sauvaget C, Sasazuki S, Sairenchi T, Yang G, Xiang YB, Nagai M, Suzuki T, Nishino Y, You SL, Koh WP, Park SK, Chen Y, Shen CY, Thornquist M, Feng Z, Kang D, Boffetta P, Potter JD. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med* 2011;364:719–729.
366. 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.
367. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:442–450.
368. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:222–226.
369. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925–1932.
370. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
371. 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.
372. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–2120.
373. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197–1209.
374. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894. 1998.
375. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1775–1781.
376. Freiberg MS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Lanier K, Wilson PW, Vasan RS. BMI vs. waist circumference for identifying vascular risk. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:463–469.
377. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366:1640–1649.
378. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007;29:115–128.
379. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, Wannamethee SG, Lawlor DA. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr* 2010;91:547–556.
380. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1339–1346.
381. Sebo P, Beer-Borst S, Haller DM, Bovier PA. Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity. *Prev Med* 2008;47:389–393.
382. Nadas J, Putz Z, Kolev G, Nagy S, Jermendy G. Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference. *Med Sci Monit* 2008;14:CR15–CR18.
383. Nordhamn K, Sodergren E, Olsson E, Karlstrom B, Vessby B, Berglund L. Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:652–657.
384. Kramer MS, Martin RM, Sterne JA, Shapiro S, Dahhou M, Platt RW. The double jeopardy of clustered

- measurement and cluster randomisation. *BMJ* 2009;339:b2900.
385. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution—a simple classification based on two circumference measurements. *Int J Obes* 1982;6:143–152.
386. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1998.
387. 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.
388. Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:817–821.