

Препоръки на ESC 2021 за превенция на сърдечно-съдови заболявания в клиничната практика

Разработено от Работната група за превенция на сърдечно-съдови заболявания в клиничната практика с представители на Европейското кардиологично дружество и 12 медицински дружества

Със специален принос на Европейската асоциация по превантивна кардиология (EAPC)

Автори/Членове на работната група: Frank L.J. Visseren* (Председател) (Нидерландия), François Mach* (Председател) (Швейцария), Yvo M. Smulders† (Координатор на работната група) (Нидерландия), David Carballo† (Координатор на работната група) (Швейцария), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Maria Bäck (Швеция), Athanasios Benetos⁸ (Франция), Alessandro Biffi^{7,10} (Италия), José-Manuel Boavida⁹ (Португалия), Davide Capodanno (Италия), Bernard Cosyns (Белгия), Carolyn Crawford (Северна Ирландия), Constantinos H. Davos (Гърция), Ileana Desormais (Франция), Emanuele Di Angelantonio (Великобритания), Oscar H. Franco (Швейцария), Sigrun Halvorsen (Норвегия), F.D. Richard Hobbs¹³ (Великобритания), Monika Hollander (Нидерландия), Ewa A. Jankowska (Полша), Matthias Michal¹¹ (Германия), Simona Sacco⁶ (Италия), Naveed Sattar (Великобритания), Lale Tokgozoglu² (Турция), Serena Tonstad (Норвегия), Konstantinos P. Tsoufis⁵ (Гърция), Ineke van Dis³ (Нидерландия), Isabelle C. van Gelder (Нидерландия), Christoph Wanner⁴ (Германия), Bryan Williams (Великобритания), ESC Scientific Document Group

* Автори-кореспонденти: Двамата председатели са допринесли еднакво за документа.

Frank Visseren, Department of Vascular Medicine, University Medical Center Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Netherlands. Tel: +31 (0)88 7557324, E-mail: F.L.J.Visseren@umcutrecht.nl

François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, Perret-Gentil 4, 1211 Geneva, Switzerland. Tel: +41 (0)22 372 71 92, E-mail: francois.mach@hcuge.ch

† Двамата координатори на работната група са допринесли еднакво за документа

Принадлежност на авторите/членовете на работната група: изброени в Информация за авторите.

Комитет по препоръки за клиничната практика на ESC (CPG): изброени в Приложениято.

Субспециални общности на ESC, участвали в разработването на този документ:

Асоциации: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA). Съвети: Council on Valvular Heart Disease.

Работни групи: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy.

Пациентски форум

Съдържанието на тези Препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC), се публикува само за лично и образователно ползване. Не се разрешава търговска употреба. Никоя част от Препоръките на ESC не може да бъде превеждана или възпроизвеждана под каквато и да е форма без писмено разрешение от ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмено искане до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представят вижданията на ESC и бяха създадени след внимателно съобразяване с научните и медицински познания и доказателствата налични към момента на публикуването им. ESC не носи отговорност в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между Препоръките на ESC и всякакви други официални насоки или препоръки, издадени от съответните органи за обществено здравеопазване, по-специално във връзка с добрата употреба на здравни грижи или терапевтични стратегии. Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC при упражняване на своята клинична преценка, както и при определянето и прилагането на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; въпреки това, препоръките на ESC не отменят по никакъв начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения с оглед на здравословното състояние на всеки пациент и след консултация с този пациент и, когато е уместно и/или необходимо, с болногледача на пациента. Насоките на ESC не освобождават здравните специалисти и от пълно и внимателно разглеждане на съответните официални актуализирани препоръки или насоки, издадени от компетентните органи за обществено здравеопазване, за да управляват случая на всеки пациент в светлината на научно приетите данни в съответствие с техните съответни етични и професионални задължения. Отговорност на здравния специалист е и да провери приложимите правила и разпоредби, свързани с лекарствата и медицинските изделия по време на предписването.

Тази статия е публикувана съвместно с разрешение в *European Heart Journal* и *European Journal of Preventive Cardiology*. © Европейското кардиологично дружество 2021. Всички права запазени. Статиите са идентични, с изключение на незначителни стилистични и правописни разлики съответни на стила на всяко списание. При цитиране на тази статия може да се използва който и да е от двата цитата. За разрешения, моля, изпратете имейл до journals.permissions@oup.com.

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

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

• **BAYER** • **Pfizer** • **NOVARTIS** • **teva** • **Boehringer Ingelheim** • **AstraZeneca** • **sopharma** •

Рецензенти на документите: Guy De Backer (CPG координатор на рецензиите) (Белгия), Vera Regitz-Zagrosek (CPG координатор на рецензиите) (Германия), Anne Hege Aamodt⁶ (Норвегия), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Christian Albus¹¹ (Германия), Riccardo Asteggiano (Италия), Magnus Bäck (Швеция), Michael A. Borger (Германия), Carlos Brotons¹³ (Испания), Jelena Čelutkienė (Литва), Renata Cifkova (Чехия), Maja Cikes (Хърватия), Francesco Cosentino (Италия), Nikolaos Dagres (Германия), Tine De Backer (Белгия), Dirk De Bacquer (Белгия), Victoria Delgado (Нидерландия), Hester Den Ruijter (Нидерландия), Paul Dendale (Белгия), Heinz Drexel (Австрия), Volkmar Falk (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Brian A. Ference (Великобритания), Jean Ferrières (Франция), Marc Ferrini (Франция), Miles Fisher¹ (Великобритания), Danilo Fliser⁴ (Германия), Zlatko Fras (Словения), Dan Gaita³ (Румъния), Simona Giampaoli (Италия), Stephan Gielen (Германия), Ian Graham (Ирландия), Catriona Jennings (Ирландия), Torben Jorgensen (Дания), Alexandra Kautzky-Willer¹² (Австрия), Maryam Kavousi (Нидерландия), Wolfgang Koenig (Германия), Aleksandra Konradi (Русия), Dipak Kotecha (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), Madalena Lettino (Италия), Basil S. Lewis (Израел), Ales Linhart (Чехия), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), Konstantinos Makrilakis⁹ (Гърция), Giuseppe Mancini⁵ (Италия), Pedro Marques-Vidal (Швейцария), John William McEvoy (Ирландия), Paul McGreavy (Великобритания), Bela Merkely (Унгария), Lis Neubeck (Великобритания), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Joep Perk (Швеция), Steffen E. Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Piepoli (Италия), Nana Goar Pogossova (Русия), Eva Irene Bossano Prescott (Дания), Kausik K. Ray² (Великобритания), Zeljko Reiner (Хърватия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Lars Rydén (Швеция), Evgeny Shlyakhto (Русия), Marta Sitges (Испания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Isabella Sudano (Швейцария), Monica Tiberi^{7,10} (Италия), Rhian M. Touyz (Великобритания), Andrea Ungar⁸ (Италия), W.M. Monique Verschuren (Нидерландия), Olov Wiklund (Швеция), David Wood (Обединено кралство/Ирландия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Всички експерти, участващи в разработването на тези насоки, са подали декларации за интерес. Те са събрани в доклад и публикувани в допълнителен документ едновременно с препоръките. Докладът е достъпен и на уебсайта на ESC www.escardio.org/guidelines.

Сътруднически и подкрепящи дружества: ¹ European Association for the Study of Diabetes (EASD); ² European Atherosclerosis Society (EAS); ³ European Heart Network (EHN); ⁴ European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA); ⁵ European Society of Hypertension (ESH); ⁶ European Stroke Organization (ESO); ⁷ European Federation of Sports Medicine Association (EFSMA); ⁸ European Geriatric Medicine Society (EuGMS); ⁹ International Diabetes Federation Europe (IDF Europe); ¹⁰ International Federation of Sport Medicine (FIMS); ¹¹ International Society of Behavioural Medicine (ISBM); ¹² International Society of Gender Medicine (IGM); ¹³ World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA) Europe.

Редактор: проф. д-р Нина Гочева – член на Организационния комитет на Дружество на кардиолозите в България, главен редактор на списание „Българска кардиология“.

Публикувано онлайн преди отпечатването на 30 август 2021 г.

Ключови думи Препоръки • превенция • персонализирани • популация • рисковата оценка • доживотен риск • доживотна полза • управление на риска • споделено вземане на решение • поетапен подход • хранене • тютюнопушене • здравословен начин на живот • психо-социални фактори • кръвно налягане • липиди • диабет • пушене • замърсяване на въздуха • изменението на климата

Съдържание

Съкращения и акроними	6	3.2.1.1. Холестерол	17
1. Предисловие.....	8	3.2.1.2. Кръвно налягане.....	17
2. Въведение	9	3.2.1.3. Пушене на цигари.....	18
2.1. Определение и мотивировка.....	9	3.2.1.4. Захарен диабет.....	18
2.2. Развитие.....	11	3.2.1.5. Затлъстяване.....	18
2.3. Ефективност на разходите.....	11	3.2.2. Пол и полава принадлежност и тяхното влияние върху здравето.....	18
2.4. Какво ново?.....	11	3.2.3. Класификация на риска от сърдечно-съдови заболявания.....	18
3. Рискови фактори и клинични състояния.....	11	3.2.3.1. Поетапен подход към лечението на рисковите фактори и интензификацията на лечението.....	20
3.1. Таргетна популация за оценка на риска от сърдечно-съдови заболявания.....	11	3.2.3.2. Оценка на риска при видимо здрави лица.....	24
3.2. Рискови фактори и класификация на риска.....	12		
3.2.1. Рискови фактори.....	12		

3.2.3.3.	Превеждане на риска от сърдечно-съдови заболявания към праговете за лечение.....	25	3.4.11.	Не-алкохолна мастна чернодробна болест.....	41
3.2.3.4.	Оценка на риска и лечение на рисковите фактори при видимо здрави хора на възраст 50-69 години.....	25	3.4.12.	Полово-специфични състояния.....	42
3.2.3.5.	Оценка на риска и оценка на лечението на рисковите фактори при видимо здрави хора на възраст ≥ 70 години.....	26	3.4.12.1.	Акушерски състояния.....	42
3.2.3.6.	Оценка на риска и лечение на рисковите фактори при видимо здрави хора на възраст <50 години.....	26	3.4.12.2.	Неакушерски състояния.....	42
3.2.3.7.	Оценка на риска и лечение на рискови фактори при пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване.....	29	3.4.12.3.	Еректилна дисфункция.....	42
3.2.3.8.	Оценка на риска и лечение на рискови фактори при лица със захарен диабет тип 2.....	31	4.	Рискови фактори и интервенции на индивидуално ниво.....	42
3.2.3.9.	Оценка на риска и лечение на рисковите фактори при лица със захарен диабет тип 1.....	31	4.1.	Препоръки за лечение: класове, оценки и свобода на избор.....	42
3.2.4.	Комуникация на риска от сърдечно-съдови заболявания.....	32	4.2.	Оптимизиране на управлението на сърдечно-съдовия риск.....	44
3.3.	Потенциални модификатори на риска.....	32	4.2.1.	Цели на комуникацията между клиницист и пациент.....	44
3.3.1.	Психо-социални фактори.....	33	4.2.2.	Как да подобрим мотивацията?.....	44
3.3.2.	Етническа принадлежност.....	33	4.2.3.	Оптимизиране на придържането към лекарствата.....	44
3.3.3.	Изобразяване.....	34	4.2.4.	Цели на лечението.....	44
3.3.3.1.	Коронарен артериален калций.....	34	4.3.	Оптимизиране на начина на живот.....	44
3.3.3.2.	Контрастна компютър-томографска коронарна ангиография.....	34	4.3.1.	Физическа активност и упражнения.....	44
3.3.3.3.	Каротиден ултразвук.....	34	4.3.1.1.	Предписание за физическа активност.....	44
3.3.3.4.	Артериална ригидност.....	34	4.3.1.2.	Аеробна физическа активност.....	45
3.3.3.5.	Глезенно-брахиален индекс.....	34	4.3.1.3.	Упражнение за съпротивление.....	45
3.3.3.6.	Ехокардиография.....	34	4.3.1.4.	Заседнал начин на живот.....	45
3.3.4.	Уязвимост.....	34	4.3.2.	Хранене и алкохол.....	45
3.3.5.	Фамилна анамнеза.....	35	4.3.2.1.	Мастни киселини.....	46
3.3.6.	Генетика.....	35	4.3.2.2.	Минерали и витамини.....	46
3.3.7.	Социално-икономически детерминанти.....	35	4.3.2.3.	Фибри.....	46
3.3.8.	Излагане на околната среда.....	35	4.3.2.4.	Специфични храни и групи храни.....	47
3.3.9.	Биомаркери в кръвта или урината.....	35	4.3.2.4.1.	Плодове, зеленчуци и варива.....	47
3.3.10.	Телесен състав.....	36	4.3.2.4.2.	Ядки.....	47
3.3.10.1.	Кой индекс на затлъстяване е най-добрият предиктор за сърдечно-съдов риск?.....	36	4.3.2.4.3.	Месо.....	47
3.3.10.2.	Ре-класификация на риска.....	36	4.3.2.4.4.	Риба и добавки от рибено масло.....	47
3.3.10.3.	Оценка на рисковите фактори и риска от сърдечно-съдови заболявания при хора със затлъстяване.....	37	4.3.2.4.5.	Алкохолни напитки.....	47
3.4.	Клинични състояния.....	37	4.3.2.4.6.	Безалкохолни напитки и захар.....	48
3.4.1.	Хронична бъбречна болест.....	37	4.3.2.4.7.	Кафе.....	48
3.4.2.	Предсърдно мъждене.....	37	4.3.2.4.8.	Функционални храни.....	48
3.4.3.	Сърдечна недостатъчност.....	39	4.3.2.4.9.	Диетични модели.....	48
3.4.4.	Рак.....	39	4.3.3.	Телесно тегло и състав.....	48
3.4.4.1.	Диагностика и скрининг.....	39	4.3.3.1.	Цели и начини на лечение.....	48
3.4.4.2.	Превенция на кардиотоксичност и сърдечно-съдови рискови фактори.....	39	4.3.3.2.	Диети за отслабване.....	48
3.4.5.	Хронична обструктивна белодробна болест.....	39	4.4.	Психично здраве и психо-социални интервенции.....	49
3.4.6.	Възпалителни състояния.....	40	4.5.	Интервенция при тютюнопушене.....	50
3.4.7.	Инфекции (човешки имунодефицитен вирус, инфлуенца, периодонтит).....	40	4.5.1.	Спиране на тютюнопушенето.....	50
3.4.8.	Мигрена.....	41	4.5.2.	Базирани на доказателства лекарствени интервенции.....	50
3.4.9.	Нарушения на съня и обструктивна сънна апнея.....	41	4.5.2.1.	Електронни цигари.....	50
3.4.10.	Психични разстройства.....	41	4.6.	Липиди.....	52
			4.6.1.	Измерване на липиди и липопротеини.....	52
			4.6.1.1.	Измервания на гладно спрямо не на гладно.....	52
			4.6.1.2.	Измерване на липопротеинов холестерол с ниска плътност.....	52
			4.6.1.3.	Липопротеинов холестерол без висока плътност.....	52
			4.6.1.4.	Аполипопротеин В.....	52
			4.6.2.	Определяне на липидни цели.....	52
			4.6.2.1.	Цели на липопротеиновия холестерол с ниска плътност.....	52
			4.6.2.2.	Липопротеини, богати на триглицериди и техните остатъци.....	54
			4.6.2.3.	Липопротеинов холестерол с висока плътност.....	54
			4.6.3.	Стратегии за контрол на дислипидемията.....	55

4.6.3.1.	Стратегии за контрол на холестерола на липопротеините с ниска плътност.....	55
4.6.3.1.1.	Диета и промени в начина на живот.....	55
4.6.3.1.2.	Лекарства за лечение на дислипидемии.....	55
4.6.3.1.3.	Статини.....	55
4.6.3.1.3.1.	Странични ефекти, взаимодействия и придържане към статинова терапия.....	56
4.6.3.1.4.	Инхибитори на холестероловата абсорбция (езетимиб).....	56
4.6.3.1.5.	Инхибитори на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.....	56
4.6.3.2.	Стратегии за контрол на плазмените триглицериди.....	56
4.6.3.2.1.	Фибрати.....	56
4.6.4.	Важни групи.....	56
4.6.4.1.	Жени.....	56
4.6.4.2.	По-стари пациенти (≥70 години).....	56
4.6.4.3.	Захарен диабет.....	57
4.6.4.4.	Хронична бъбречна болест.....	58
4.6.4.5.	Фамилна хиперхолестеролемия.....	58
4.7.	Кръвно налягане.....	58
4.7.1.	Дефиниция и класификация на хипертонията.....	59
4.7.2.	Измерване на артериалното налягане.....	59
4.7.2.1.	Измерване на офисното артериално налягане.....	59
4.7.2.2.	Случайно автоматизирано измерване на офисното артериално налягане.....	59
4.7.2.3.	Амбулаторно мониториране на артериалното налягане.....	60
4.7.2.4.	Домашно мониториране на кръвното налягане.....	60
4.7.3.	Скрининг и диагностика на хипертонията.....	60
4.7.3.1.	Хипертония на бялата престилка и маскирана хипертония.....	60
4.7.4.	Клинична оценка и рискова стратификация при пациенти с хипертония.....	61
4.7.5.	Лечение на хипертония.....	62
4.7.5.1.	Интервенции в начина на живот за понижаване на кръвното налягане и/или намаляване на сърдечно-съдовия риск.....	62
4.7.5.2.	Започване на медикаментозно лечение.....	62
4.7.5.3.	Таргетни цели при лечение на артериалното налягане.....	62
4.7.5.3.1.	Таргетни стойности на АН при амбулаторно и домашно мониториране на артериалното налягане.....	65
4.7.5.4.	Медикаментозно лечение на хипертония.....	65
4.7.6.	Резистентна хипертония.....	65
4.7.7.	Лечение на хипертония при жени.....	65
4.7.8.	Продължителност на лечението и проследяване.....	65
4.8.	Захарен диабет.....	65
4.8.1.	Ключови концепции за рискови фактори и по-нови парадигми.....	66
4.8.1.1.	Интервенция в начина на живот.....	66
4.8.1.2.	Гликемичен контрол.....	67
4.8.1.3.	По-нови лекарствени класове при захарен диабет: ползи за сърдечно-съдовите заболявания.....	67
4.8.2.	Захарен диабет тип 1.....	68
4.9.	Антитромботична терапия.....	68

4.9.1.	Антитромботична терапия при лица без атеросклеротично заболяване.....	68
4.9.2.	Антитромботична терапия при лица с установено атеросклеротично заболяване.....	68
4.9.3.	Инхибитори на протонната помпа.....	68
4.10.	Противовъзпалителна терапия.....	69
4.11.	Програми за сърдечна рехабилитация и превенция.....	69
5.	Поведение при интервенции на популационно ниво.....	70
5.1.	Подходи на популационно ниво за превенция на сърдечно-съдовите заболявания.....	70
5.2.	Интервенции върху специфични рискови фактори на популационно ниво.....	71
5.2.1.	Физическа активност.....	71
5.2.2.	Диета.....	71
5.2.3.	Пушене и употреба на тютюн.....	71
5.2.4.	Алкохол.....	71
5.3.	Околна среда, замърсяване на въздуха и климатична промяна.....	71
5.3.1.	Климатична промяна.....	72
5.4.	Последици за политиката на общественото здраве и застъпничеството на правителствено и неправителствено ниво.....	72
6.	Управление на риска от специфични сърдечно-съдови заболявания.....	72
6.1.	Коронарна артериална болест.....	72
6.2.	Сърдечна недостатъчност.....	73
6.3.	Мозъчно-съдови болести.....	74
6.4.	Артериална болест на долните крайници.....	75
6.5.	Хронична бъбречна болест.....	76
6.6.	Предсърдно мъждене.....	76
6.7.	Мултиморбидност.....	77
7.	Ключови послания.....	77
8.	Пропуски в доказателствата.....	81
9.	Послания „Какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките.....	83
10.	Качествени индикатори.....	88
11.	Допълнителни данни.....	88
12.	Информация за авторите.....	88
13.	Приложение.....	89
14.	Източници.....	90

Таблицы на препоръките

Препоръки за оценка на риска от ССЗ.....	17
Препоръки за изчисляване на риска от ССЗ.....	31
Препоръка за комуникиране на риска от ССЗ.....	32
Препоръки за модификаторите на риска от ССЗ.....	32
Препоръки за риск от сърдечно-съдови заболявания, свързани със замърсяване на въздуха.....	35
Препоръки за оценка на сърдечно-съдовите заболявания при специфични клинични състояния.....	36
Препоръки за физическа активност.....	44
Препоръки за хранене и алкохол.....	46
Препоръки за телесното тегло.....	48
Препоръки за психично здраве и психо-социални интервенции на индивидуално ниво.....	49
Препоръки за интервенционни стратегии върху тютюнопушенето.....	50

Препоръка за целите при липопротеин-холестерола с ниска плътност.....	52
Препоръки за фармакологично понижаване на липопротеиновия холестерол с ниска плътност при лица под 70 години (за препоръките за лица на възраст ≥ 70 години, вижте съответните таблици с препоръки).....	55
Препоръки за медикаментозно лечение на пациенти с хипертриглицеридемия.....	57
Препоръки за лечение на дислипидемии при по-възрастни хора (≥ 70 години).....	57
Препоръки за лечение на дислипидемии при захарен диабет.....	57
Препоръки за лечение на липидите при пациенти с умерена до тежка хронична бъбречна болест (Инициатива за качество на резултатите от бъбречните заболявания, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 3–5 стадий).....	58
Резюме на препоръките за клинично лечение на хипертония.....	58
Препоръки за лечение на пациенти със захарен диабет.....	65
Препоръки за анти тромботична терапия.....	68
Препоръка за противовъзпалителна терапия.....	69
Препоръки за сърдечна рехабилитация.....	69
Препоръки за поведение при интервенции на популационно ниво.....	70
Препоръки за пациенти с коронарна артериална болест.....	72
Препоръки за фармакологични и нефармакологични интервенции при пациенти със симптомна (клас II–IV на Нюйоркската сърдечна асоциация) сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (левокамерна фракция на изтласкване $< 40\%$) с доказани ползи за клиничния изход, включително сърдечно-съдова морбидност и смъртност.....	73
Препоръки при пациенти с мозъчно-съдова болест.....	75
Препоръки при пациенти с артериална болест на долните крайници: най-добра медицинска терапия.....	75
Препоръки при пациенти с хронична бъбречна болест: най-добра медицинска терапия.....	76
Препоръки за интервенции в начина на живот и управление на рисковите фактори и съпътстващите заболявания при пациенти с предсърдно мъждене.....	76

Списък на таблиците

Таблица 1. Класове на препоръките.....	9
Таблица 2. Нива на доказателственост.....	9
Таблица 3. Нови препоръки и нови и ревизирани концепции.....	12
Таблица 4. Категории пациенти и асоцииран риск от сърдечно-съдови заболявания.....	19
Таблица 5. Категории на риска от сърдечно-съдови заболявания на базата на SCORE2 и SCORE-OP при видимо здрави лица, съответно на възрастта.....	25
Таблица 6. Цели на лечението за различни категории пациенти.....	43
Таблица 7. Класификация на интензивността на физическата активност и примери за абсолютни и относителни нива на интензивност.....	45

Таблица 8. Характеристики на здравословното хранене.....	46
Таблица 9. „Много кратък съвет“ за спиране на тютюнопушенето.....	50
Таблица 10. Съответстващи нива на липопротеинов холестерол с невисока плътност и аполипопротеин В за често използваните прицелни нива на липопротеинов холестерол с ниска плътност.....	52
Таблица 11. Диагностични критерии на Dutch Lipid Clinic Network за фамилна хиперхолестеролемия.....	58
Таблица 12. Категории за конвенционално измерено седящо офисно артериално налягане.....	60
Таблица 13. Дефиниции за хипертония, според офисното, амбулаторното и домашното артериално налягане.....	60
Таблица 14. Съображения при измерване на артериалното налягане.....	60
Таблица 15. Показания за домашно мониториране на артериалното налягане или амбулаторно мониториране на артериалното налягане.....	61
Таблица 16. Рутинни тестове при пациенти с хипертония.....	62
Таблица 17. Характеристики на пациента, които предизвикват подозрение за вторична хипертония.....	62
Таблица 18. Препоръчителни целеви диапазони на офисното артериално налягане. Първата стъпка във всички групи е намаляване на систолното артериално налягане < 140 mmHg.....	64

Списък на фигурите

Фигура 1. Централна илюстрация.....	10
Фигура 2. Примери за поетапен подход към стратификация на риска и варианти на лечение.....	20
Фигура 3. Системна оценка на коронарния риск 2 и Систематична оценка на коронарния риск 2 – Диаграми на риска при по-възрастни хора за фатални и нефатални (инфаркт на миокарда, инсулт) сърдечно-съдови заболявания.....	21
Фигура 4. Рискови региони на базата на нивата на сърдечно-съдова смъртност съгласно Световната здравна организация.....	24
Фигура 5. Схематично представяне на нарастващите 10-годишни прагове на риска от сърдечно-съдови заболявания през възрастовите групи.....	26
Фигура 6. Диаграма на риска от сърдечно-съдови заболявания и лечение на рисковите фактори при видимо здрави лица.....	27
Фигура 7. Блок-схема за лечение на сърдечно-съдовия риск и рисковите фактори при пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване.....	28
Фигура 8. Блок-схема за лечение на сърдечно-съдовия риск и рискови фактори при пациенти със захарен диабет тип 2.....	30
Фигура 9. Ролята на рисковите фактори и коморбидностите при предсърдно мъждене.....	38
Фигура 10. Прогнозна процентна промяна в риска от коронарна болест на сърцето, свързана с изокалорични замествания на наситените мазнини с други видове мазнини или въглехидрати.....	47

Фигура 11. Доживотната полза по отношение на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания има от спиране на тютюнопушенето при привидно здрави хора, на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, систолно кръвно налягане и липопротеин-холестерол без висока плътност	51
Фигура 12. Среден брой години без сърдечно-съдови заболявания, спечелени чрез намаляване с 1 mmol/L (40 mg/dL) на холестерола от липопротеините с ниска плътност при видимо здрави лица	53
Фигура 13. Очаквано намаляване на холестерола на липопротеините с ниска плътност при комбинирани терапии	54
Фигура 14. Скрининг и диагностика на хипертонията	61
Фигура 15. Полза за цял живот от понижаване на систолното кръвно налягане с 10 mmHg при видимо здрави хора, на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, настоящо пушене, систолно артериално налягане, липопротеин-холестерол с невисока плътност	63
Фигура 16. Основна лечебна стратегия при хипертония	64

Съкращения и акроними

HRmax	Процент на максималния пулс
ABC	Предсърдно мъждене По-добра Грижа Atrial fibrillation Better Care
ABI	Глезено-брахиален индекс
ABPM	Амбулаторно мониториране на артериалното налягане
ACCORD	Действие за контролиране на сърдечносъдовия риск при диабет
ACE	Ангиотензин-конвертиращ ензим
ACR	Съотношение албумин-креатинин
ОКС (ACS)	Остри коронарни синдроми
ADA	Американска диабетна асоциация
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicron-MR Controlled Evaluation Действие при диабет и съдови заболявания: контролирана оценка на preterAx и diamicron-MR
ПМ (AF)	предсърдно мъждене
ОМИ (AMI)	Остър миокарден инфаркт
ARB	Ангиотензин-рецепторен блокер
ARNI	Ангиотензин-рецепторен неприлизинов инхибитор
ASCEND A	Study of Cardiovascular Events in Diabetes Проучване на сърдечносъдовите събития при диабет
AC-CC3 (ASCVD)	Атеросклеротично сърдечносъдово заболяване
b.i.d.	Два пъти дневно
BMI	Индекс на телесната маса Body mass index
АН (BP)	кръвно (артериално) налягане
b.p.m.	удара в минута
КАК (CAC)	коронарен артериален калций
КАБ (CAD)	Коронарна артериална болест

CANTOS	Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study Проучване на клиничния изход от канакинумаб противовъзпалителна тромбоза
КА (CCB)	Калциев антагонист
ХКС (CCS)	Хронични коронарни синдроми
ККТА	Контрастна компютърна томографска ангиография
КСБ (CHD)	Коронарна сърдечна болест
CI	Доверителен интервал
ХББ (CKD)	Хронична бъбречна болест
CKD-EPI	Епидемиология на хроничната бъбречна болест
COLCOT	Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial Изпитване на колхициновия сърдечносъдов изход
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies Сърдечносъдов изход при лица използващи антикоагулационни стратегии
ХОББ	Хронична обструктивна белодробна болест
CP (CR)	Сърдечна рехабилитация
КТА	Компютър-томографска ангиография
СС (CV)	Сърдечносъдов/а/о/и
ССЗ (CVD)	Сърдечносъдово заболяване
DAPA-CKD	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease Дапаглифлозин и превенция на неблагоприятни резултати при хронична бъбречна болест
DAPT	Двойна антитромбоцитна терапия
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension Диетични подходи за спиране на хипертонията
ДАН (DBP)	Диастолно артериално налягане
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial Проучване Контрол на диабета и усложнения
DIAL	Diabetes lifetime-perspective prediction Доживотна прогноза при диабет
ЗД (DM)	Захарен диабет
e-cigarettes	Електронни цигари
EAPC	European Association of Preventive Cardiology Европейска асоциация по превантивна кардиология
EAS	European Atherosclerosis Society Европейско дружество по атеросклероза
EASD	European Association for the Study of Diabetes Европейска асоциация за проучване на диабета
EBCR	Основана на упражнения сърдечна рехабилитация
EKG	Електрокардиографски/а/о/и/електрокардиограма
ED	Еректилна дисфункция
eGFR	Изчислена скорост на гломерулна филтрация
EORP	EURObservational Research Programme ЕВРообсервационна изследователска програма
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Европейско проспективно изследване на рака и храненето
ESC	Европейско кардиологично дружество
ESH	Европейско дружество по хипертония
ESVS	Европейско дружество по съдова хирургия
EC	Европейски съюз

EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events Европейско действие за вторична и първична превенция чрез интервенция за намаляване на събитията	NAFLD	Не-алкохолна мастна чернодробна болест
EuroHeart	European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials Европейски унифицирани регистри за оценка на сърдечни грижи и рандомизирани проучвания	NRT	Никотин-заместваща терапия
EXPERT	EXercise Prescription in Everyday practice & Rehabilitation Training Предписание за упражнения в ежедневната практика и обучение за рехабилитация	NYHA	New York Heart Association Ню-йоркската сърдечна асоциация
ФЕО1 (FEV1)	Форсиран експираторен обем за 1 секунда	o.d.	Веднъж дневно
FN	Фамилна хиперхолестеролемия	OARS	Въпроси с отворен край, потвърждение, рефлексивно слушане и обобщаване
FITT	Честота, интензивност, времетраене и вид упражнение Frequency, intensity, time duration, and type of exercise	OR	Отношение на шансовете
GFR	Скорост на гломерулна филтрация	OSA	Обструктивна сънна апнея
GLP-1RA	Глюкагоноподобен пептид-1 рецепторен агонист	ФА (PA)	Физическа активност
HbA1c	Гликиран хемоглобин	PAD	Периферна артериална болест
HBPM	Домашно мониториране на кръвното налягане	PAP	Позитивно налягане в дихателните пътища
HDL-C	Липопротеинов холестерол с висока плътност	ПКИ (PCI)	Перкутанна коронарна интервенция
CH (HF)	Сърдечна недостатъчност	PCSK9	Пропотеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9
HfrEF	Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване	ПЧ (PM)	Прахови частици
HrEF	Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване	ПЧ2.5 (PM2.5)	Прахови частици <2.5 mm
HIV	Човешки имунодефицитен вирус	PUFA	Полиненаситени мастни киселини
HMOD	Хипертония-медирано органно увреждане	QI	Индикатор за качество
HR	Рисково отношение	PAAC (RAAS)	Система ренин-ангиотензин-алдостерон
IL	Интерлевкин	PAC (RAS)	Система ренин-ангиотензин
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial Подобрено намаляване на резултатите: международно проучване за ефикасност на Vytorin	RCT	Рандомизирано контролирано изпитване (проучване)
IMT	Дебелина интима-медия	REDUCE-IT	Намаляване на сърдечносъдовите събития с Icosapent Ethyl-Intervention Trial
INVEST	INternational VErampil-SR/Trandolapril Study Международно проучване на VErampil-SR/Trandolapril	REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes Изследване на сърдечносъдови събития със седмичен инкретин при диабет
LDL	Липопротеин с ниска плътност	RPE	Оценка на възприеманото усилие
LDL-C	Липопротеинов холестерол с ниска плътност	RR	Релативен риск
LDLR	Липопротеинов рецептор с ниска плътност	SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Thrombolysis in Myocardial Infarction Оценка със саксаглиптин на съдови резултати, записани при пациенти със захарно-диабетна тромбоза при инфаркт на миокарда
LEAD	Заболяване на артериите на долните крайници	CAH (SBP)	Систолно артериално налягане
LIFE-CVD	Сърдечносъдова болест в доживотна перспектива	SCORE	Системна оценка на коронарния риск
LoDoCo	Нискодозов колхицин	SCORE2	Системна оценка на коронарния риск 2
ЛК (LV)	Левокамерен/а/о/и//лява камера	SCORE2-OP	Системна оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни лица
ЛКИФ (LVEF)	левокамерна изтласкваща фракция	SCOT-HEART	Шотландска компютърна томография на сърцето
MACE	Major adverse cardiovascular events Основни нежелани сърдечно-съдови събития	SGLT2	Натрий-глюкоза котранспортер 2
MET	Метаболитен еквивалент на задачата	SHARP	Изследване на сърдечната и бъбречната протекция
mHealth	Здравеопазване, базиращо се на мобилни устройства	SMART	Вторични прояви на артериалната болест
MRA	Минерал-кортикоиден рецепторен антагонист	SMART	Специфични, измерими, постижими, реалистични, навремени
MUFA	Мононенаситена мастна киселина	SMART-REACH	Вторични прояви на артериалната болест – намаляване на атеротромбозата за продължено здраве
N/A	Неприложимо	SNRI	Инхибитор на обратното захващане на серотонин-норадреналин
		SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial Изпитване за интервенция върху систолното кръвно налягане

SSRI	Селективен инхибитор на обратното захващане на серотонин
STAREE	STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly СТАтинова терапия за намаляване на събитията при по-възрастните
STRENGTH	Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia Проучване на дългосрочните резултати за оценка на остатъчния риск от статини с Epanova при пациенти с висок сърдечно-съдов риск с хипертриглицеридемия
SUPRIM	Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project Вторична превенция в проекта за първична здравна помощ в Упсала
SWITCHD	Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease Стокхолмско женско интервенционно изпитване за коронарна сърдечна болест
TIA	Транзиторна исхемична атака
TNF	Фактор туморна некроза
TOD	Увреждане на таргетни органи
UK	United Kingdom (Великобритания)
UKPDS	Великобританско проспективно диабетно проучване
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial Изпитване за диабет при ветерани
VITAL	Изпитване Витамин D и омега-3
VO ₂	Кислородна консумация
C3O (WHO)	Световна здравна организация

1. Предисловие

Препоръките обобщават и оценяват наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрите стратегии за управление при отделен пациент с дадено състояние. Препоръките и техните насоки трябва да улеснят здравните специалисти при вземането на решения в ежедневието им практика. Въпреки това, окончателните решения относно отделен пациент трябва да бъдат взети от отговорния(ите) здравен(и) специалист(и) след консултиране с пациента и, ако е необходимо, с болногледача.

През последните години бяха издадени голям брой препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC), както и на други общества и организации. Поради въздействието им върху клиничната практика, бяха създадени критерии за качество при разработване на препоръки, за да направят всички решения прозрачни за потребителя. Препоръките за формулиране и издаване на насоки за ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>). Препоръките на ESC представляват официалната позиция на ESC по дадена тема и се актуализират редовно.

В допълнение към публикуването на Препоръки за клиничната практика, ESC изпълнява EBPO-обсервационна изследователска програмата за международни регистри на сърдечносъдови заболявания и интервенции, които са от съществено значение за оценка на диагностичните/терапевтичните процеси, използването на ресурси и спазването на препоръките. Тези регистри имат за цел да осигурят по-

добро разбиране на медицинската практика в Европа и по света, въз основа на висококачествени данни, събрани по време на рутинната клинична практика.

Освен това, ESC разработи и включи в този документ набор от показатели за качество (QIs), които са инструменти за оценка на нивото на прилагане на препоръките и могат да бъдат използвани от ESC, болници, доставчици на здравни услуги и специалисти за измерване на клиничната практика, както и в образователни програми, заедно с ключовите послания от препоръките, за подобряване на качеството на грижите и клиничните резултати.

Членовете на тази работна група бяха избрани от ESC, включително представителство от съответните под-специални групи на ESC, за да представляват професионалисти, ангажирани с медицинските грижи за пациенти с тази патология. Избрани експерти в областта предприеха цялостен преглед на публикуваните доказателства за управление на дадено състояние, съгласно политиката на Комитета за клинични насоки (CPG) на ESC. Беше извършена критична оценка на диагностични и терапевтични процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. Доказателственото ниво и силата на препоръката на конкретни варианти за управление бяха претеглени и оценени според предварително определени скали, както е очертано по-долу.

Експертите от групите за писане и рецензиране предоставиха формуляри за декларация на интереси за всички взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Техните декларации за интереси бяха прегледани в съответствие с правилата за декларация на интереси на ESC и могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) и бяха събрани в доклад и публикувани в допълнителен документ едновременно с препоръките.

Този процес осигурява прозрачност и предотвратява потенциални отклонения в процесите на разработка и преглед. Всички промени в декларациите за интереси, възникнали по време на периода на писане, бяха изпратени на ESC и актуализирани. Работната група получи цялата си финансова подкрепа от ESC, без никакво участие на здравната индустрия.

ESC CPG наблюдава и координира изготвянето на нови препоръки. Комитетът е отговорен и за процеса на одобрение на тези препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на задълбочен преглед от CPG и външни експерти. След съответните ревизии препоръките се подписват от всички експерти, участващи в работната група. Финалният документ се подписва от CPG за публикуване в *European Heart Journal*. Препоръките бяха разработени след внимателно разглеждане на научните и медицинските познания и наличните доказателства до момента на тяхното датиране.

Задачата за разработване на Препоръки на ESC включва и създаване на образователни инструменти и програми за прилагане на препоръките, включително съкратени джобни версии на препоръките, обобщени слайдове, обобщени карти за неспециалисти и електронна версия за цифрови приложения (смартфони и др.). Тези версии са съкратени и поради това, за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да има достъп до пълната текстова версия на препоръките, която е свободно достъпна чрез уебсайта на ESC и се намира в уебсайта на EHJ. Националните кардиологични дружества в ESC се насърчават да одобряват, приемат, преведат и прилагат всички Препоръки на ESC. Програмите за приложение са необходими, тъй като е доказано че резул-

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
<i>Клас IIa</i>	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
<i>Клас IIb</i>	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

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

татът от заболяването може да бъде повлиян благоприятно от цялостното прилагане на клиничните препоръки.

Здравните специалисти се насърчават да вземат изцяло предвид Препоръките на ESC, когато упражняват клиничната си преценка, както и при определяне и прилагане на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии. Въпреки това, Препоръките на ESC не отменят по какъвто и да е начин индивидуалната отговорност на здравните специалисти да вземат подходящи и точни решения, като се взема предвид здравословното състояние на всеки пациент и след консултиране с този пациент или лицето, което се грижи за пациента, когато е подходящо и/или необходимо. Отговорност на здравния специалист е да провери и правилата и разпоредбите, приложими във всяка страна към лекарствата и устройствата по време на предписването им.

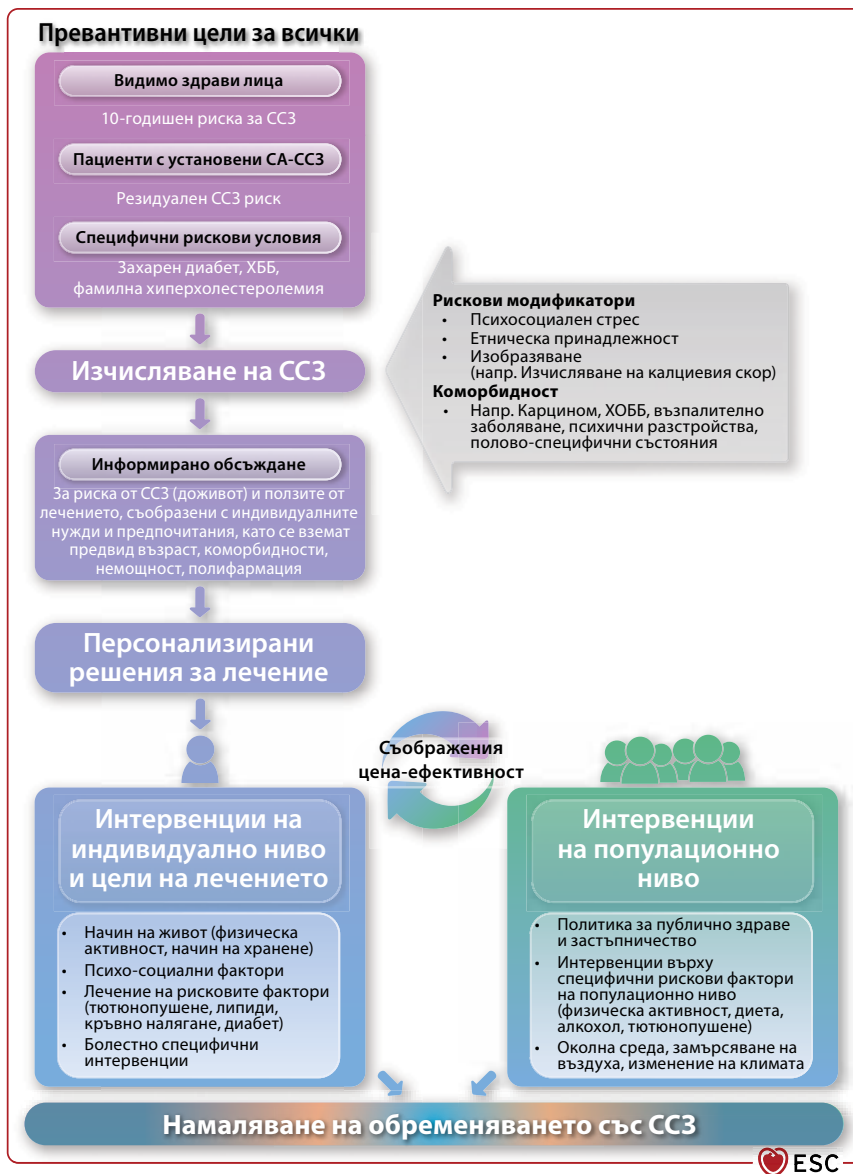
2. Въведение

Честотата и смъртността от атеросклеротична сърдечно-съдова (СС) болест (АС-СС3) намаляват в много страни в Европа, но тя все още е основна причина за заболяемост и смъртност. През последните няколко десетилетия бяха идентифицирани основни рискови фактори за АС-СС3. Най-важният начин за предотвратяване на АС-СС3 е насърча-

ването на здравословен начин на живот през целия живот, особено не на тютюнопушенето. Разработени са ефективни и безопасни лечения на рискови фактори, а повечето лекарства вече са генерични и достъпни на ниска цена. Въпреки това, разпространението на нездравословния начин на живот все още е високо, а рисковите фактори за АС-СС3 често се лекуват лошо, дори при пациенти, за които се счита че са с висок (резидуален) риск от СС3.¹ Предотвратяването на СС събития чрез намаляване на риска от СС3 е темата на тези препоръки.

2.1. Определение и мотивировка

Настоящите препоръки са разработени, за да подкрепят здравните специалисти в усилията им за намаляване на тежестта на АС-СС3 както при отделни пациенти, така и на популационно ниво. Предишните Европейски препоръки за превенция на СС3 в клиничната практика бяха публикувани през 2016 г.² Последното развитие в прогнозирането на риска от сърдечносъдови заболявания (СС3) и ползата от лечението, както и обновеното лечение и целите на лечението, наложиха нови, актуални препоръки. Настоящите препоръки за превенция на СС3 в клиничната практика се концентрират главно, но не изключително, върху рисковите фактори, класификацията на риска и превенцията на АС-СС3.



Фигура 1: Централна илюстрация.

АС-ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; ХББ = хронична бъбречна болест; ХОББ = хронична обструктивна белодробна болест; ССЗ = сърдечно-съдова болест.

Настоящите насоки предоставят препоръки за превенция на АС-ССЗ в подкрепа на споделеното вземане на решения от пациента и неговия медицински специалист на базата на индивидуалните характеристики на пациента. Специални съображения бяха дадени на различията във възрастта, сексуалната и половата принадлежност, очакваната продължителност на живота, профилите на рисковите фактори, етническите и географските различия. Оценяването на риска от ССЗ не само при видимо здрави лица, но също и при по-възрастни хора и при пациенти с установени АС-ССЗ или захарен диабет (ЗД), дава информация за прецизна интервенция на индивидуално ниво. Целите на лечението могат да бъдат индивидуализирани чрез поетапен подход. Като „остатъчен“ риск от ССЗ се дефинира като риск, оценен след началните промени в начина на живот и лечение на рисковите фактори, и се използва най-вече при пациенти с установена АС-ССЗ.

За по-млади видимо здрави лица са налични доживотни изчисления на риска от ССЗ в подкрепа на решенията за лечение, които заменят 10-годишните рискови алгоритми, които последователно оценяват нисък 10-годишен риск дори при наличие на високи нива на рискови фактори. При застаряващата популация, решенията за лечение изискват специфична оценка на риска от ССЗ, която взема предвид конкурентния не-ССЗ риск, както и специфичен липопротеинов холестерол с ниска плътност (ЛПНП-Х) и артериалното налягане (АН). Оценяването на доживотната полза при отделни пациенти от спиране на тютюнопушенето, понижаване на ЛПН-С и понижаване на АН осигурява възможности за представяне на ползата от лечението по лесно-разбираем начин. Персонализирани решения за лечение с помощта на оценките на риска от ССЗ и поетапен подход към лечението са по-сложни от по-

общата универсална стратегия за превенция, но отразява разнообразието сред пациентите и характеристиките на пациентите в клиничната практика.

Що се отнася до ЛПНП-Х, АН и гликемичния контрол при пациенти със ЗД, целите и задачите остават както са препоръчани в последните Препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC).³⁻⁵ Тези препоръки за превенция предлагат нов, поетапен подход към интензификация на лечението като инструмент, който да помогне на лекарите и пациентите да преследват тези цели по начин, който отговаря на профила и предпочитанията на пациента. Трябва да се отбележи обаче, че нови доказателства и/или нов консенсус може да са довели до известни разлики в сравнение с тези скорошни, специфични за съответната област ESC препоръки. Представени са и нови доказателства за антитромбозни схеми на лечение за превенция на АС-ССЗ. Включени са специфични за пола аспекти

Превенцията на АС-ССЗ се нуждае от интегриран, интердисциплинарен подход, включващ приноса на няколко дисциплини и области на експертиза. Трябва да работим заедно по начин, насочен към пациента и семейството, за да се справим с всеки от основните компоненти на превенцията и рехабилитацията, включително промяна в начина на живот, психо-социални фактори, лечение с рискови фактори и социални детерминанти (Централна илюстрация).

2.2. Развитие

Председателите и членовете на работната група бяха назначени от Комитета за препоръки в клинична практика на ESC (CPG). На всеки член на работната група бяха възложени конкретни задачи за написване, които бяха прегледани от други автори на (под)секции, координаторите на секции и председателите. Текстът беше разработен в продължение на 11 месеца, през които членовете на работната група се срещнаха колективно три пъти и си кореспондираха интензивно между срещите. Панелът за преглед се състоеше от експерти, избрани от всички научни дружества, участващи в разработването на тези препоръки, а не само от ESC.

2.3. Ефективност на разходите

Работната група признава факта, че бюджетите за здравеопазване при много обстоятелства са ограничени и поради това някои препоръки и цели може да са не винаги постижими. Настоящите препоръки обаче не предоставят анализи на разходната ефективност. Големите национални и регионални различия в бюджетите и разходите, свързани както с интервенциите, така и с болестите/събитията, изключват валидните универсални анализи на разходната ефективност. Въпреки това, някои препоръки видимо имат финансови последици или по отношение на разходите за отделните пациенти и/или по отношение на въздействието върху бюджета. Някои от тези препоръки се отнасят за диагностиката (например широкомащабно използване на скъпи образни изследвания, като компютърна томография), други за интервенциите (например скъпи лекарства, като нови лекарства за понижаване на липидите или антидиабетни лекарства). За такива препоръки е неподходящо да се прилагат „безусловно“ без първо да се вземе предвид рентабилността в национален или регионален контекст или, в идеалния случай, да се извършат официални анали-

зи на разходната ефективност със специфични за страната входящи параметри и прагове на разходна ефективност.

2.4. Какво ново?

Новите препоръки и новите ревизирани концепции са представени в Таблица 3.

3. Рискови фактори и клинични състояния

3.1. Таргетна популация за оценка на риска от сърдечносъдови заболявания

Оценката или скринингът на риска от ССЗ може да се извърши при възникнала възможност или автоматично. При (опортюнистичен скрининг) възникнала възможност за скрининг, което означава скрининг без предварително определена стратегия, се прави, когато човек се представи по някаква друга причина. Системният скрининг може да се извърши в общата популация като част от официална програма за скрининг, с обаждане и повторно обаждане на пациенти, или в таргетни субпопулации, като лица със ЗД тип 2 или фамилна анамнеза за преждевременни ССЗ. Системният скрининг води до подобряване на рисковите фактори, но няма ефект върху резултатите от ССЗ.⁶⁻⁹ Опортюнистичният скрининг за рискови фактори за АС-ССЗ, като АН или липиди, е ефективен поради увеличаване на честотата на откриване и се препоръчва, въпреки че благоприятният ефект върху клиничния изход е несигурен.¹⁰

Структурираните национални програми, целящи идентифициране на не-документирани рискови фактори за АС-ССЗ при възрастни над 40 години без ЗД или АС-ССЗ и лечението им, показват по-добър контрол на рисковите фактори, но има противоречиви резултати по отношение на клиничните резултати.^{11,12} Високорисковата стратегия на приканването на населението, за което се предвижда, че е изложено на най-висок риск според интегрирания рисков скор, ще бъде еднакво ефективна за предотвратяване на нови случаи на ССЗ и ще има потенциално спестяване на разходи.¹³ Голямо проучване на мобилния ултразвуков скрининг за аневризъм на аортата, периферна артериална болест (ПАБ) и хипертония при мъже на възраст 65–74 години е показал 7% намаление на смъртността за 5 години.¹⁴

Често срещана критика към скрининга като цяло е потенциалът, че фалшиво положителните и фалшиво отрицателните резултати могат да причинят вреда. Доказателствата за скрининга на ССЗ обаче показват, че участващите не съобщават за психичен дистрес.¹⁵⁻¹⁸

Систематичната оценка на риска от ССЗ в общата популация (възрастни мъже >40 и жени >50 години) без никакви известни рискови фактори за ССЗ изглежда нерентабилна за намаляване на последващите съдови събития и преждевременната смърт, най-малко при краткосрочно проследяване, но увеличава откриваемостта на СС рисков фактори. Оценката на риска не е еднократно събитие; трябва да се повтаря, например на всеки 5 години, въпреки че няма емпирични данни за определяне на интервалите.

3.2. Рискови фактори и класификация на риска

3.2.1. Рискови фактори

Основните причинно-следствени и модифицируеми рискови фактори за АС-ССЗ са кръвните аполипопротеин-В-съдържащите липопротеини [от които липопротеините с ни-

ска плътност (ЛПНП) са най-разпространени], високото АН, тютюнопушенето и ЗД.

Друг важен рисков фактор е затлъстяването, което увеличава риска от ССЗ както чрез основните конвенционални рискови фактори, така и чрез други механизми. В допълнение към тях има много други съответстващи рискови фактори, модификатори и клинични състояния, които се разглеждат при модификатори на риска и клинични състояния (раздел 3.3 и 3.4).

Таблица 3: Нови препоръки и нови и ревизирани концепции

Ново или ревизирано	Препоръки във версия 2013	Клас	Препоръки във версия 2021	Клас
Рискови фактори и клинични състояния – раздел 3				
Нови			При очевидно здрави хора на възраст <70 години без установени АС-ССЗ, ЗД, ХББ, генетични/редки липидни или АН нарушения, се препоръчва оценка на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ със SCORE2.	I
Нови			При очевидно здрави хора на възраст ≥70 години без установени АС-ССЗ, ЗД, ХББ генетично/по-рядко липидно или АХ нарушение, се препоръчва оценка на 10-годишния фатален и нефатален ССЗ риск със SCORE2-OP.	I
Нови			Пациентите с установено АС-ССЗ и/или ЗД, и/или умерено до тежко бъбречно заболяване и/или генетични/редки нарушения на липидите или АН трябва да се считат за висок или много висок риск от ССЗ.	I
Нови			Поетапен подход за интензификация на лечението, насочен към интензивно лечение на рискови фактори, се препоръчва за очевидно здрави хора с висок или много висок риск от АС-ССЗ, както и пациенти с установена АС-ССЗ и/или ЗД, като се вземат предвид рискът от ССЗ, ползата от лечението на рисковите фактори, рисковите модификатори, коморбидностите и предпочитанията на пациента.	I
Нови			Лечението на рисковите фактори на АС-ССЗ се препоръчва при очевидно здрави хора без ЗД, ХББ, генетични/редки липидни или АН нарушения, които са с много висок риск от ССЗ (SCORE2 ≥7,5% за възраст под 50; SCORE2 ≥10% за възраст 50–69; SCORE2-OP ≥15% за възраст ≥70).	I
Нови			Препоръчва се информирано обсъждане относно риска от ССЗ и ползите от лечението, съобразени с нуждите на пациента.	I
Нови			Препоръчва се психичните разстройства със значително функционално увреждане или намалено използване на здравни системи да се считат за влияещи.	I
Нови			Лечението на рисковите фактори на АС-ССЗ трябва да се обмисли при очевидно здрави хора без ЗД, ХББ, генетични/по-редки липидни или АН нарушения, които са с висок риск от ССЗ (SCORE2 2,5 до <7,5% за възраст под 50 години; SCORE2 5 до <10% за възраст 50–69; SCORE2-OP 7,5 до <15% за възраст ≥70 години), като се отчитат модификаторите на риска от АС-ССЗ, доживотният риск, и ползата от лечението, както и предпочитанията на пациента.	IIa
Нови			При очевидно здрави хора, след оценка на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ, трябва да се вземат предвид доживотният риск и ползата от лечението, модификаторите на риска, уязвимостта, полифармацията и предпочитанията на пациента.	IIa
Нови			Наличието на мигрена с аура трябва да се има предвид при оценката на риска от ССЗ.	IIa
Нови			Оценката на риска от ССЗ трябва да се обмисли при мъже с ЕД.	IIa

Продължава

<i>Продължение</i>				
Нови			При жени с анамнеза за преждевременно или мъртво раждане може да се има предвид периодичен скрининг за хипертония и ЗД.	IIb
Нови			Оценка на общия риск от ССЗ може да се взими предвид при възрастни с хронични възпалителни състояния.	IIb
Нови			Избягване на комбинирани хормонални контрацептиви може да се вземе предвид при жени с мигрена с аура.	IIb
Рискови фактори и интервенции на индивидуално ниво – раздел 4				
Нови			Препоръчва се да се намали времето за заседнал живот, за да се ангажират поне с лека дейност през целия ден, за да се намали СС смъртност по всякакви причини и заболяемостта.	I
Нови			Препоръчва се да се възприеме средиземноморска или подобна диета, за да се намали рискът от ССЗ.	I
Нови			Препоръчително е да се ограничи консумацията на алкохол до максимум 100 g на седмица.	I
Нови			Препоръчително е да ядете мазна за предпочитане риба, поне веднъж седмично и да ограничите (пре-работеното) месо.	I
Нови			Пациентите с психични разстройства се нуждаят от засилено внимание и подкрепа за подобряване на придържането към промените в начина на живот и лечението с лекарства.	I
Нови			Препоръчва се спиране на тютюнопушенето независимо от наддаването на тегло, тъй като увеличаването на теглото не намалява ползите от спирането на АС-ССЗ.	I
Нови			При пациенти с установена АС-ССЗ се препоръчва липидо-понижаващо лечение с крайна цел за ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL) и ≥50% намаление на ЛПНП-Х спрямо изходното ниво.	I
Нови			За пациенти с вторична превенция, които не постигат целите си с максимална поносима доза статин и езетимиб, се препоръчва комбинирана терапия, включваща PCSK9 инхибитор.	I
Нови			При пациенти със ЗД тип 2 с много висок риск (напр. с установена АС-ССЗ и/или тежко УТО) се препоръчва интензивна липидо-понижаваща терапия, насочена в крайна сметка към ≥50% намаляване на ЛПНП-Х и ЛПНП-Х от <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	I
Нови			При пациенти със ЗД тип 2 >40 години с висок риск се препоръчва липидо-понижаващо лечение с крайна прицелна стойност на ЛПНП-Х ≥50% и намаление на ЛПНП-Х и ЛПНП-Х до <1,8 mmol/L (70 mg/dL).	I
Нови			Препоръчва се първата цел на лечението да е понижаване на кръвното налягане до <140/90 mmHg при всички пациенти и последващите прицелни стойности на АН да бъдат съобразени с възрастта и специфичните коморбидности.	I
Нови			При лекувани пациенти на възраст 18-69 години се препоръчва при повечето пациенти САН в крайна сметка да се понижи до прицелен диапазон от 120–130 mmHg.	I
Нови			При лекувани пациенти на възраст ≥70 години се препоръчва САН по принцип да бъде насочено към <140 и да се понижи до 130 mmHg, ако е поносимо.	I
Нови			При всички лекувани пациенти се препоръчва ДАН да се понижи до <80 mmHg.	I
Нови			При лица със ЗД тип 2 и АС-ССЗ се препоръчва употреба на GLP-1RA или SGLT2 инхибитор с доказани ползи за резултата поради намаляване на СС и/или кардиореналните резултати.	I

Продължава

Продължение				
Нови			При пациенти със ЗД тип 2 и ХББ се препоръчва употребата на SGLT2 инхибитор за подобряване на ССЗ и/или кардиореналните резултати.	I
Нови			При пациенти със ЗД тип 2 и HFrEF се препоръчва употреба на инхибитор на SGLT2 с доказани ползи за резултата, за да се намалят хоспитализациите за СН, както и СС смъртност.	I
Нови			Участието в медицински контролирана, структурирана, всеобхватна, мултидисциплинарна EBCR и програма за превенция за пациенти след АС-ССЗ събития и/или реваскуларизация, а за пациенти със СН (главно HFrEF), се препоръчва за подобряване на изхода при пациентите.	I
Нови			Интервенции в начина на живот, като групово или индивидуално обучение, техники за промяна на поведението, телефонни консултации и използване на базирани за потребителите устройства за проследяване на активността, трябва да се имат предвид с цел увеличаване на участието във ФА.	IIa
Нови			Бариатричната хирургия при затлъстели лица с висок риск трябва да се има предвид, когато промяната в начина на живот не води до запазването на загубата на тегло.	IIa
Нови			Пациентите с АС-ССЗ със стрес трябва да бъдат взети предвид за насочване към психотерапевтично управление на стреса, за подобряване на резултатите от ССЗ и намаляване на стресовите симптоми.	IIa
Нови			Пациенти с КСБ и умерена до тежка голяма депресия трябва да се вземат предвид за антидепресивно лечение със SSRI.	IIa
Нови			Крайната целева стойност на ЛПНП-Х от <1,4 mmol/L (55 mg/dL) и намаляване на ЛПНП-Х с ≥50% от изходното ниво трябва да се обмисли при очевидно здрави хора <70 години с много висок риск.	IIa
Нови			Крайната прицелна стойност на ЛПНП-Х от <1,8 mmol/L (70 mg/dL) и намалението на ЛПНП-Х с ≥50% от изходното ниво трябва да се има предвид при очевидно здрави лица <70 години с висок риск.	IIa
Нови			За тези, които са мотивирани да опитат, значителна загуба на тегло с използване на нискокалорични диети, последвани от повторно въвеждане на храна и фази на поддържане на теглото рано след диагнозата, може да доведе до ремисия на ЗД и трябва да се вземе предвид.	IIa
Нови			При пациенти със ЗД тип 2 и УТО може да се вземе предвиду потреба на инхибитор на SGLT2 или GLP-1RA с доказани резултати може да се вземат предвид за намаляване на бъдещите ССЗ и общата смъртност.	IIb
Нови			За първична превенция при пациенти с много висок риск, но без ФХ, ако ЛПНП-Х целта не бъде постигната с максимално поносима доза статин и езетимиб, може да се има предвид комбинирана терапия, включваща PCSK9 инхибитор.	IIb
Нови			При пациенти с висок риск, с триглицериди >1,5 mmol/L (135 mg/dL), въпреки лечението със статини и мерките за начина на живот, n-3 ПУФА (икозапент етил 2 X 2 g/ден) може да се вземат предвид в комбинация със статини.	IIb
Нови			Започване на лечение със статини за първична превенция при по-възрастни хора ≥70 години може да се вземе предвид, ако са с или над висок риск.	IIb
Нови			Статинова терапия може да се вземе предвид при лица на възраст ≤40 години със ЗД тип 1 или тип 2 с данни за УТО и/или ниво на ЛПНП-Х >2,6 mmol/L (100 mg/dL), стига да не се планира бременност.	IIb

Продължава

<i>Продължение</i>				
Нови			При пациенти със ЗД с висок или много висок риск от ССЗ, за първична превенция при липса на ясни противопоказания, могат да се вземат предвид ниски дози аспирин.	IIb
			Домашно-базираните интервенции за СР, интервенциите telehealth и mHealth могат да се имат предвид за увеличаване на участието на пациентите и дългосрочното придържане към здравословни поведения.	IIb
			При пациенти със СН и тежка депресия не се препоръчват SSRI, SNRI и трициклични антидепресанти.	III
			При пациенти с диализ-зависима ХББ, които са свободни от АС-ССЗ, не се препоръчва започване на статина терапия.	III
Политически интервенции на популационно ниво – раздел 5				
Ново			За намаляване на смъртността и заболяемостта от ССЗ се препоръчва въвеждането на мерки за намаляване на замърсяването на въздуха, включително намаляване на емисиите на ПЧ и газообразни замърсители, намаляване на използването на изкопаеми горива и ограничаване на емисиите на въглероден диоксид.	I
Управление на риска от специфични за заболяването сърдечно-съдови заболявания – раздел 6				
Ново			Препоръчва се пациентите със сърдечна недостатъчност да бъдат включени в цялостна програма за СР, за да се намали рискът от хоспитализация за СН и смърт.	I
Ново			Препоръчва се скрининг на пациенти със СН, както за СС, така и за други не-СС заболявания, които, ако са налице, трябва да бъдат лекувани, при условие че съществуват безопасни и ефективни интервенции, не само за облекчаване на симптомите, но и за подобряване на прогнозата.	I
Ново			При пациенти с мозъчносъдов инцидент се препоръчва подобряване на факторите на начина на живот в допълнение към подходящо фармакологично лечение.	I
Ново			Идентифицирането и управлението на рисковите фактори и съпътстващите заболявания се препоръчва да бъдат неразделна част от лечението при пациенти с ПМ.	I
Ново			Добавянето на второ антитромботично лекарство (инхибитор на P2Y ₁₂ или ниска доза ривароксабан) към аспирин за дългосрочна вторична профилактика трябва да се има предвид при пациенти с висок риск от исхемични събития и без висок хеморагичен риск.	IIa
Ново			При пациенти със ЗД и хронично симптоматично LEAD без висок хеморагичен риск може да се вземе предвид комбинация от ниски дози ривароксабан (2,5 mg b.i.d.) и аспирин (100 mg дневно).	IIb
			Добавянето на второ антитромботично лекарство към аспирин за дългосрочна вторична превенция може да се вземе предвид при пациенти с умерен риск от исхемични събития и без висок хеморагичен риск.	IIb
Рискови фактори и клинични състояния – раздел 3				
Ревизия	ABI може да се разглежда като модификатор на риска в оценката на риска от ССЗ.	IIb	Не се препоръчва рутинно събиране на други потенциални модификатори, като генетични рискови резултати, циркулиращи или уринни биомаркери, или съдови тестове или образни методи (различни от точкуването на КАК или каротиден ултразвук за определяне на плака).	III
Продължава				

Продължение

Рискови фактори и интервенции на индивидуално ниво – раздел 4

Ревизия	При пациенти с хипертония степен 1 или 2, които са с висок риск от ССЗ трябва да се вземе предвид медикаментозно лечение.	Ila	За хипертония от степен 1 се препоръчва започване на лечение въз основа на абсолютния риск от ССЗ, очакваната полза през целия живот и наличието на HMOD.	I
Ревизия	При пациенти със ЗД тип 2 и ССЗ употребата на SGLT2 инхибитор трябва да се вземе предвид рано в хода на заболяването, за да се намали ССЗ и общата смъртност.	Ila	При лица със ЗД тип 2 и АС-ССЗ се препоръчва употреба на GLP-1RA или SGLT2 инхибитор с доказани ползи за резултата с цел намаляване на ССЗ и/или кардиореналните резултати.	I

ABI = глезенно-брахиален индекс; ПМ = предсърдно мъждене; АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; b.i.d. = два пъти дневно; АН = артериално налягане; КАК = коронарен артериален калций; КСБ = коронарна артериална болест; ХББ = хронична бъбречна болест; СР = сърдечна рехабилитация; СС = сърдечно-съдово/а/о/и; ССЗ = сърдечно-съдова болест; ЗД = захарен диабет; EBCR = основана на упражнения сърдечна рехабилитация; ЕД = еректилна дисфункция; ФХ = фамилен хиперхолестеролемия; GLP-1RA = глюкагоноподобен пептид-1 рецепторен агонист; СН = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; HMOD = хипертония-медирано органично увреждане; ЛПНП-Х = липопротеинов холестерол с ниска плътност; LEAD = заболяване на артериите на долните крайници; mHealth = здравеопазване, базиращо се на мобилни устройства; o.d. = веднъж дневно; ФА = физическа активност; PCSK9 = пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; ПЧ = прахови частици; ПУФА = полиненаситени мастни киселини; САН = систолно артериално налягане; SCORE2 = Системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP = Системна оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни пациенти; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2; SNRI = инхибитор на обратното захващане на серотонин-норадреналин; SSRI = селективен инхибитор на обратното захващане на серотонин; УТО = увреждане на таргетни органи.

Нови раздели

Раздел 3

- 3.2.2. Секс и пол и тяхното въздействие върху здравето
- 3.2.3. Класификация на риска от атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания
- 3.2.3.1. Поетапен подход към лечението на рисковите фактори и интензификация на лечението
- 3.2.3.2. Оценка на риска при видимо здрави хора
- 3.2.3.3. Превеждане на риска от атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване в прагове за лечение
- 3.2.3.4. Оценка на риска и лечение на рискови фактори при привидно здрави хора на възраст 50–69 години
- 3.2.3.5. Оценка на риска и оценка на лечението на рисковите фактори при видимо здрави хора на възраст ≥70 години
- 3.2.3.6. Оценка на риска и лечение на рискови фактори при привидно здрави хора на възраст <50 години
- 3.2.3.7. Изчисляване на риска и лечение на рисковите фактори при пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване
- 3.2.4. Съобщаване на риска от сърдечно-съдови заболявания
- 3.3.1. Психосоциални фактори
- 3.3.4. Уязвимост
- 3.3.8. Излагане на околната среда
- 3.4. Клинични състояния
- 3.4.2. Предсърдно мъждене
- 3.4.3. Сърдечна недостатъчност
- 3.4.5. Хронична обструктивна белодробна болест
- 3.4.6. Възпалителни състояния
- 3.4.7. Инфекции (човешки имунодефицитен вирус, грип, пародонтит)
- 3.4.8. Мигрена
- 3.4.9. Нарушения на съня и обструктивна сънна апнея
- 3.4.10. Психични разстройства
- 3.4.11. Не-алкохолна мастна чернодробна болест
- 3.4.12. Специфични за пола състояния

Раздел 4

- 4.10. Противовъзпалително лечение

Нови/ревизирани концепции

Раздел 3

- SCORE2 и SCORE2-OP диаграми на риска за фатални и нефатални (миокарден инфаркт, инсулт) АС-ССЗ
- Изчисляване на 10-годишния тотален риск от ССЗ при видимо здрави хора на възраст 50–69 години
- Оценка на риска през целия живот при видимо здрави хора на възраст <50 години
- Изчисляване на 10-годишен общ риск от ССЗ при привидно здрави хора на възраст ≥70 години
- Граници на 10-годишния риск от ССЗ, на базата на SCORE2/SCORE2-OP, за дефиниране на нисък умерен риск, висок риск и много висок риск за привидно здрави хора в различни възрастови групи (<50, 50–69 и ≥70 години)
- Оценка на 10-годишния риск от ССЗ при пациенти с установено ССЗ и/или ЗД
- Доживотна полза от спиране на тютюнопушенето, намаляване на ЛПНП-Х или понижаване на САН (раздел 3 и 4)
- Поетапен подход за постигане на крайните цели на лечението (раздел 3 и 4)
- Комуникиране на риска от ССЗ и ползата от лечението на пациентите по разбираем начин
- Поетапен подход към лечението на рисковите фактори и интензификация на лечението

Продължава

Продължение

Раздел 4

- Изрично разглеждане на рентабилността (на местно-регионално или национално ниво) преди прилагане на някои препоръки
- Измерване на липиди не на гладно (раздел 4.6.1.1)
- Поетапен подход за постигане на целите на лечението (раздел 3 и 4)
- Противовъзпалително лечение за пациенти с много висок риск

Раздел 5

- Вземат се предвид интервенциите на популяционно ниво за смекчаване на ефектите от замърсяването върху здравето на ССЗ

Раздел 6

- Управление на риска от специфични за заболяването ССЗ. Този раздел разглежда превенцията на ССЗ, когато са налице определени основни заболявания и има за цел да предостави насоки как да се предотврати влошаването на съществуващите или развитието на допълнителни коморбидности, които биха могли да увеличат общия риск от ССЗ
- Подраздели включват: 6.1 Коронарна артериална болест; 6.2 Сърдечна недостатъчност; 6.3 Цереброваскуларна болест; 6.4 Артериална болест на долните крайници; 6.5 Хронична бъбречна болест; 6.6 Предсърдно мъждене; 6.7 Мултиморбидност

АС-ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; ССЗ = сърдечно-съдова болест; ЗД = захарен диабет; ЛПНП-Х = липопротеинов холестерол с ниска плътност; САН = систолно артериално налягане; SCORE2 = системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP = системна оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни пациенти.

Препоръки за оценка на риска от ССЗ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се системна оценка на глобалния риск от ССЗ при лица с който и да е основен съдов рисков фактор (т.е. фамилна анамнеза за преждевременни ССЗ рискови фактори, ФХ, ССЗ като тютюнопушене, артериална хипертония, ЗД, повишено ниво на липидите, затлъстяване или коморбидности, повишаващи риска от ССЗ).	I	C
Може да се вземе предвид системна или възможна оценка на ССЗ риск в общата популация при мъже на възраст >40 години и при жени на възраст >50 години или след менопауза без известни рискови фактори за АС-ССЗ. ⁹	IIb	C
При тези лица, които са преминали оценка на риска от ССЗ в контекста на случаен скрининг, може да се вземе предвид повторение на скрининга след 5 години (или по-рано, ако рискът е близо до праговете на лечението)	IIb	C
Трябва да се обмисли възможен скрининг на АН при възрастни, изложени на риск от развитие на хипертония, като тези с наднормено тегло или с известна фамилна анамнеза за хипертония. ¹⁹	IIa	B
Не се препоръчва системна оценка на риска от ССЗ при мъже <40 години и жени <50 години без известни ССЗ рискови фактори. ⁹	III	C

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; АН = артериално налягане; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; ЗД = захарен диабет; ФХ = фамилна хиперхолестеролемия.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

3.2.1.1. Холестерол

Каузалната роля на ЛПНП-Х и други апо-В-съдържащи липопротеини в развитието на АС-ССЗ е демонстрирана от всякакво съмнение чрез генетични, обсервационни и интервенционални проучвания.²⁰ Ключовите атрибути на ЛПНП-Х като рисков фактор за АС-ССЗ са:

- Продължителното понижаване на ЛПНП-Х е свързано с по-нисък риск от АС-ССЗ в целия изследван диапазон и резултатите от рандомизирани контролирани проучвания (RCTs) показват, че понижаването на ЛПНП-Х безопасно намалява риска от ССЗ дори при ниски нива на ЛПНП-Х [напр. ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL)].²⁰

- Релативната редукция на риска от ССЗ е пропорционална на абсолютния размер на промяната в ЛПНП-Х, независимо от лекарството(ата), използвано(и) за постигане на такава промяна.²¹
- Абсолютната полза от понижаването на ЛПНП-Х зависи от абсолютния риск от АС-ССЗ и абсолютното намаляване на ЛПНП-Х, така че дори малко абсолютно намаление на ЛПНП-Х може да бъде от полза при пациент с висок или много висок риск.²²
- Липопротеиновият холестерол с висока плътност (ЛП-ВП-Х) обхваща всички атерогенни (апо-В-съдържащи) липопротеини и се изчислява като: общ холестерол ЛПВП-Х = не-ЛПВП-Х. Връзката между не-ЛПВП-Х и ССЗ риск е поне толкова силна, колкото връзката с ЛПВП-Х. Нивата на не-ЛПВП-Х, съдържат по същество същата информация, както измерването на плазмената концентрация на апо-В.^{23,24} Не-ЛПВП-Х се използват като допълнение към рисковия алгоритъм за изчисляване на системния коронарен риск 2 (SCORE2) и SCORE2 при по-възрастни хора (SCORE2-OP).

ЛПВП-Х е в обратна връзка с риска от ССЗ. Много високите нива на ЛПВП-Х могат да сигнализират за повишен риск от ССЗ. Няма обаче доказателства от Менделови рандомизационни проучвания или рандомизирани изпитвания на инхибитори на протеиновия трансфер на холестероловия естер, че повишаването на плазмения ЛПВП-Х намалява риска от ССЗ.²⁵⁻²⁸ ЛПВП-Х все пак е полезен биомаркер за прецизиране на оценката на риска с помощта на SCORE2 алгоритмите. Алгоритъмът SCORE2 не може да се използва за пациенти с генетично липидно заболяване, като фамилна хиперхолестеролемия (ФХ). Препоръчват се специфични прагове и цели за ЛПНП-Х, независимо от изчисления ССЗ риск при пациенти с ФХ или други редки/генетични липидни нарушения.

3.2.1.2. Кръвно налягане

Лонгитудинални проучвания, генетични епидемиологични проучвания и RCTs са показали, че повишеното АН е основна причина както за АС-ССЗ, така и за неатеросклеротични ССЗ [особено сърдечна недостатъчност (СН)], които са отговорни за 9,4 милиона смъртни случая и 7% от коригираните за глобална инвалидност години живот.²⁹ Повишеното АН е рисков фактор за развитие на коронарна артериална болест (КАБ), СН, мозъчно-съдова болест, артериална болест на долните крайници (LEAD), хронична бъбречна болест (ХББ) и предсърдно мъждене (ПМ). Рискът от смърт от КАБ

или инсулт нараства линейно нагоре от много ниски нива на АН – 90 mmHg за систолното и 75 mmHg за диастолното.^{30,31} Абсолютната полза от намаляването на систолното АН (САН) зависи от абсолютния риск и абсолютното намаляване на САН с изключение на това, че долните граници на САН се налагат от съображения за поносимост и безопасност. Управлението се определя от категорията хипертония (оптимална, нормална, високо-нормална, стадии 1 до 3 и изолирана систолна хипертония), дефинирана според седящото офисно АН, амбулаторно мониторираното АН (ABPM) или средните стойности на домашното АН (вижте *раздел 4.7*). Доказателствата сочат, че еволюцията на АН през целия живот е различно при жените в сравнение с мъжете, което води потенциално до повишен риск от ССЗ при по-ниски прагове на АН.^{32–34} Алгоритъмът SCORE2 не може да се използва за пациенти с вторични причини и по-редки форми на хипертония, като първичен хипералдостеронизъм.

3.2.1.3. Пушене на цигари

Пушенето на цигари е отговорно за 50% от всички предотвратими смъртни случаи при пушачи, като половината от тях се дължат на АС-ССЗ. Един пушач през целия си живот има 50% вероятност да умре поради тютюнопушене и ще загуби средно 10 години живот.³⁵ Рискът от ССЗ при пушачи <50 години е пет пъти по-висок, отколкото при непушачи.³⁶ Продължителното пушене е по-опасно за жените, отколкото за мъжете.³⁷ В световен мащаб, след високото САН, тютюнопушенето е водещият рисков фактор за придружени от инвалидност години живот.³⁸ Вторичното пушене е свързано с повишаване на риска от ССЗ.³⁹ Някои бездимни тютюни също се свързват с повишен риск от ССЗ.⁴⁰

3.2.1.4. Захарен диабет

ЗД тип 1, тип 2 и предиабетът са независими рискови фактори за АС-ССЗ, увеличавайки около два пъти риска от АС-ССЗ, в зависимост от популацията и терапевтичния контрол.⁴¹ Жените със ЗД тип 2 изглежда имат специфично по-висок риск от инсулт.⁴² Пациентите със ЗД тип 2 обикновено имат множество рискови фактори за АС-ССЗ (включително дислипидемия и хипертония), всеки от които медира повишаване на риска както от АС-ССЗ, така и от не-АС-ССЗ.

3.2.1.5. Затлъстяване

През последните десетилетия индексът на телесната маса (BMI) – измерен като тегло (в kg), разделен на квадратна височина (в m²) – се е увеличил значително в световен мащаб при деца, юноши и възрастни.⁴³ Менделовите рандомизационни анализи подсказват линейна връзка между BMI и смъртността при непушачи и J-образна връзка при неизменни пушачи.⁴⁴ Смъртността по всички причини е най-ниска при BMI от 20–25 kg/m² при видимо здрави хора, с J-форма или U-образна връзка.^{45,46} При пациенти със СН има доказателства за парадокс на затлъстяването, с по-нисък риск от смъртност при пациенти с по-висок BMI. Мета-анализ прави извод, че както BMI, така и обиколката на талията са сходно, силно и непрекъснато свързани с АС-ССЗ и ЗД тип 2.⁴⁷

3.2.2. Пол и полова принадлежност и тяхното влияние върху здравето

Настоящите препоръки за превенция признават важноста на интегрирането на пола, половата принадлежност и половата идентичност в оценката на риска и клиничното управление на индивиди и популации. Тези насоки също

така признават сложността на взаимовръзката между тези концепции и СС, както и психологическото здраве. Понастоящем няма официална позиция на ESC върху конкретната терминология, която да се използва. Според Световната здравна организация (СЗО) полът „се отнася до различните биологични и физиологични характеристики на жените, мъжете и интерсексуалните лица, като хромозоми, хормони и репродуктивни органи“.⁴⁸

Това трябва да се разграничи от пола, който „се отнася до характеристиките на жените, мъжете, момичетата и момчетата, които са социално конструирани. Това включва норми, поведение и роли, свързани с това да бъдеш жена, мъж, момиче или момче, както и взаимоотношения помежду си. Като социална конструкция, полът варира от общество до общество и може да се променя с течение на времето“.⁴⁸ Дефиницията на Global Health 50/50 по-нататък гласи, че полът се отнася до „социално конструирани норми, които налагат и определят роли, взаимоотношения и позиционна власт за всички хора през целия им живот“.⁴⁹

Когато съществуват доказателства за променяния риск ефект от пола или когато съществуват специфични за пола клинични състояния и клинични стратегии за управление, те са включени в тези препоръки.⁵⁰ Влиянието на пола върху индивидуалния опит и достъпа до здравни грижи е от първостепенно значение.⁵⁰ Специфичните здравни опасения, свързани с половата принадлежност, са също признати в тези превантивни препоръки.

Епигенетичните ефекти на социалните конструкции изглежда обуславят транслацията на биологичния пол в патофизиологията на болестта. Освен това, социалните конструкции могат също да бъдат детерминанти на достъпа до здравеопазване, използването на здравни грижи, възприемането на болестта, вземането на решения и може би терапевтичния отговор,⁵⁰ включително в областта на превенцията на ССЗ и АС-ССЗ. Изследванията продължават, но остават празноти в доказателствата и това също се признава в препоръките.

Примери за специфични теми по отношение на физиологични, патологични и клинични различия, свързани с пола и пола, които са изследвани, включват фракция на изтласкване на лява камера (ЛКИФ), нежелани лекарствени реакции, тенденции в рисковите фактори и осведомеността за АС-ССЗ, половите различия в управлението им и резултатите след остри коронарни синдроми (ОКС).^{51–58} Освен това, наскоро беше направен преглед на СС здраве след преход към менопауза, и на гинекологични състояния.⁵⁹

3.2.3. Класификация на риска от сърдечносъдови заболявания

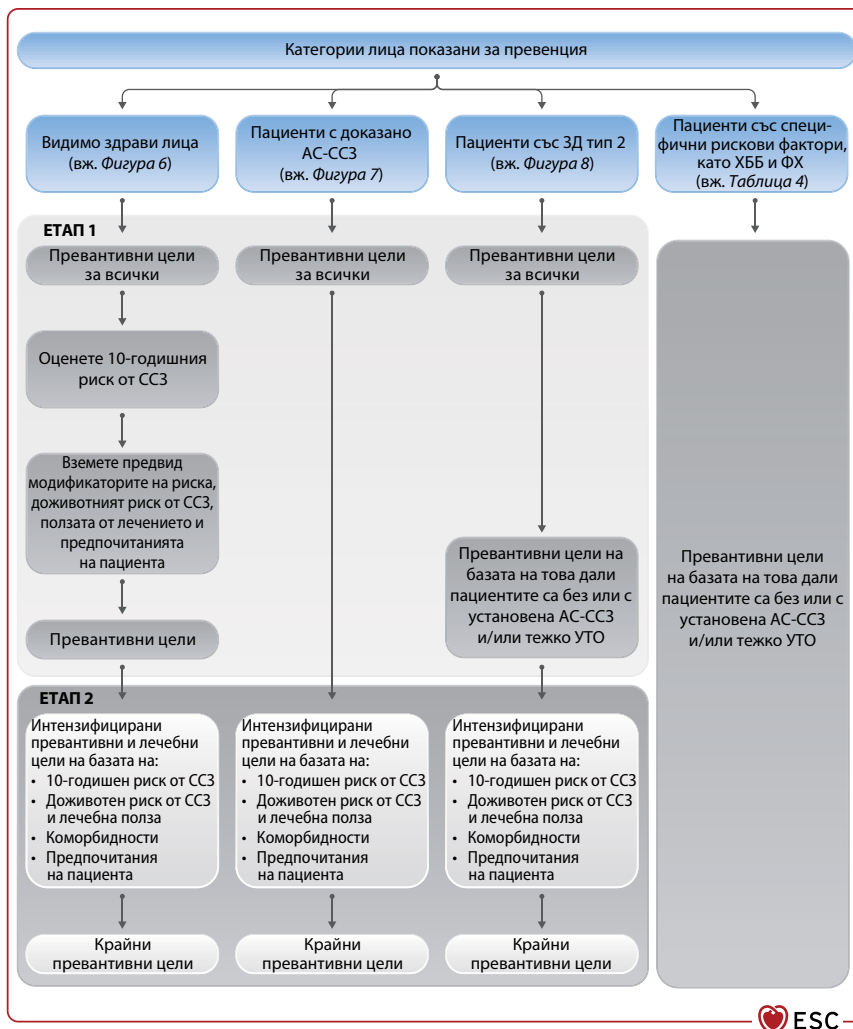
Настоящите препоръки за превенция на ССЗ в клиничната практика се концентрират главно, но не изключително, върху риска и превенцията на АС-ССЗ. Това включва рискови фактори, рискова предикция, модификатори на риска, както и клинични състояния, които увеличават често вероятността за АС-ССЗ.

Идентификацията на пациенти, които ще имат най-голяма полза от лечението на рискови фактори на АС-ССЗ, е от основно значение за усилията за превенция на АС-ССЗ. Като цяло, колкото по-висок е абсолютният риск от ССЗ, толкова по-голяма е абсолютната полза от лечението на рисковия фактор, а по този начин толкова по-малък е броят лекувани, необходим за предотвратяване на едно СС събитие за период от време.^{60,61} Имайки това предвид, изчисляването на

Таблица 4: Категории пациенти и асоцииран риск от сърдечно-съдови заболявания

Категории пациенти	Подгрупи	Рискови категории	Риск от ССЗ и изчислена терапевтична полза
Видимо здрави лица			
Лица без установена АС-ССЗ, захарен диабет, ХБН, фамилна хиперхолестеролемия	<50 години	Нисък до висок риск	10-годишна оценка на риска от ССЗ (SCORE2). Оценка на доживотния риск и ползата от лечението на рисковите фактори (напр. с доживотния модел LIFE-CVD) за улесняване на комуникацията между риска от ССЗ и ползите от лечението.
	50-69 години	Нисък до много висок риск	10-годишна оценка на риска от ССЗ (SCORE2). Оценка на доживотната полза от лечение на рисковите фактори (напр. с доживотния модел LIFE-CVD) за улесняване на комуникацията на лечебните ползи.
	≥70 years	Нисък до много висок риск	10-годишна оценка на риска от ССЗ (SCORE2-OP). Оценка на доживотната полза от лечение на рисковите фактори (напр. с доживотния модел LIFE-CVD) за улесняване на комуникацията на лечебните ползи.
Пациенти с ХББ			
Пациенти без диабет или АС-ССЗ	Умерена ХББ (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ² и ACR <30 или eGFR 45–59 mL/min/1.73 m ² и ACR 30–300 или eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ² и ACR >300)	Висок риск	Н/Пр
	Тежка ХББ (eGFR <30 mL/min/1.73 m ² или eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ² и ACR >30)	Много висок риск	Н/Пр
Фамилна хиперхолестеролемия			
Свързана с изразена елевация на холестеролните нива	Н/Пр	Висок риск	Н/Пр
Пациенти със ЗД тип 2			
Пациенти със ЗД тип 1 над 40-годишна възраст могат също да бъдат класифицирани според тези критерии	Пациенти с добре-контролиран недълготраен ЗД (напр. <10 год.) без данни за УТО и никакви допълнителни рискови фактори за АС-ССЗ	Умерен риск	Н/Пр
	Пациенти със ЗД без АС-ССЗ и/или УТО и не-покриващи умерените рискови критерии	Висок риск	Резидуална 10-годишна рискова оценка за ССЗ след общи превантивни цели (напр. с рисков скор ADVANCE или DIAL модел). Вземете предвид оценка на доживотните риск и полза за ССЗ о лечението на рисковите фактори (напр. моделът DIAL)
	Пациенти със ЗД с доказано АС-ССЗ и/или УТО: ^{87,93-95} - eGFR <45 mL/min/1.73 m² независимо от албуминурията - eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² и микроалбуминурия (ACR 30-300 mg/g) - Протеинурия (ACR >300 mg/g) - Наличие на микроваскуларна болест на най-малко 3 различни места (напр. микроалбуминурия плюс ретинопатия, плюс невропатия)	Много висок риск	Оценка на остатъчния 10-годишен риск от ССЗ след общи превантивни цели (напр. с рисков скор SMART за установено ССЗ или с рисков скор ADVANCE или с модела DIAL). Вземете предвид доживотния риск и модел ССЗ).
Пациенти с установено АС-ССЗ			
Документирано АС-ССЗ, клинично или недвусмислено при образна диагностика. Документираният клиничен АС-ССЗ включва прекаран ОМИ, ОКС, коронарна реваскуларизация и други артериални реваскуларизационни процедури, инсулт и ТИА, аневризма на аортата и ПАБ. Недвусмислено документираното АС-ССЗ при изобразяване включва плака при коронарна ангиография или каротиден ултразвук или при КТА. То НЕ включва известно увеличение на параметрите на непрекъснатото изобразяване, като дебелината интима-медия на каротидната артерия.	Н/Пр	Много висок риск	Оценка на остатъчния риск от ССЗ след общите превантивни цели (напр. 10-годишен риск с рисков скор SMART при пациенти с доказано ССЗ или 1- или 2-годишен риск с рисков скор EUROASPIRE за пациенти с ИБС). Имайте предвид изчисляване на доживотния риск от ССЗ и лечението на рисковия фактор (напр. модел SMART-REACH; или модел DIAL, ако се касае за диабет).

АСР = отношение албумин-креатинин: (за превръщане на mg/g в mg/mmol: разделете на 10); ОКС = остри коронарни синдроми; ADVANCE = Действие при диабет и съдова болест: контролирана оценка на претеракс и диамикрон-MR; ОМИ = остър миокарден инфаркт; АС-ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; ХББ = хронична бъбречна болест; КТА = компютър-томографска ангиография; СС = сърдечно-съдов а/о/и; ССЗ = сърдечно-съдова болест; DIAL = Diabetes lifetime-perspective prediction; ЗД = захарен диабет; ФХ = фамилна хиперхолестеролемия; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; IMT = дебелина интима-медия; LIFE-CVD = LIFETIME-perspective CardioVascular Disease; Н/Пр = неприложимо; ПАБ = периферна артериална болест; REACH = Reduction of Atherothrombosis for Continued Health; CAH = систолно артериално налягане; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; SMART = Secondary Manifestations of Arterial Disease; TIA = транзиторна исхемична атака.



Фигура 2: Примери за поетапен подход към стратификация на риска и варианти за лечение.

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ХББ = хронична бъбречна болест; ЗД = захарен диабет; ФХ = фамилна хиперхолестеролемия; УТО = увреждане на таргетни органи.

риска от ССЗ остава крайъгълен камък на тези препоръки и поради това се появява в челните редици на предложените схеми за подход, които са обобщени в блок-схеми.

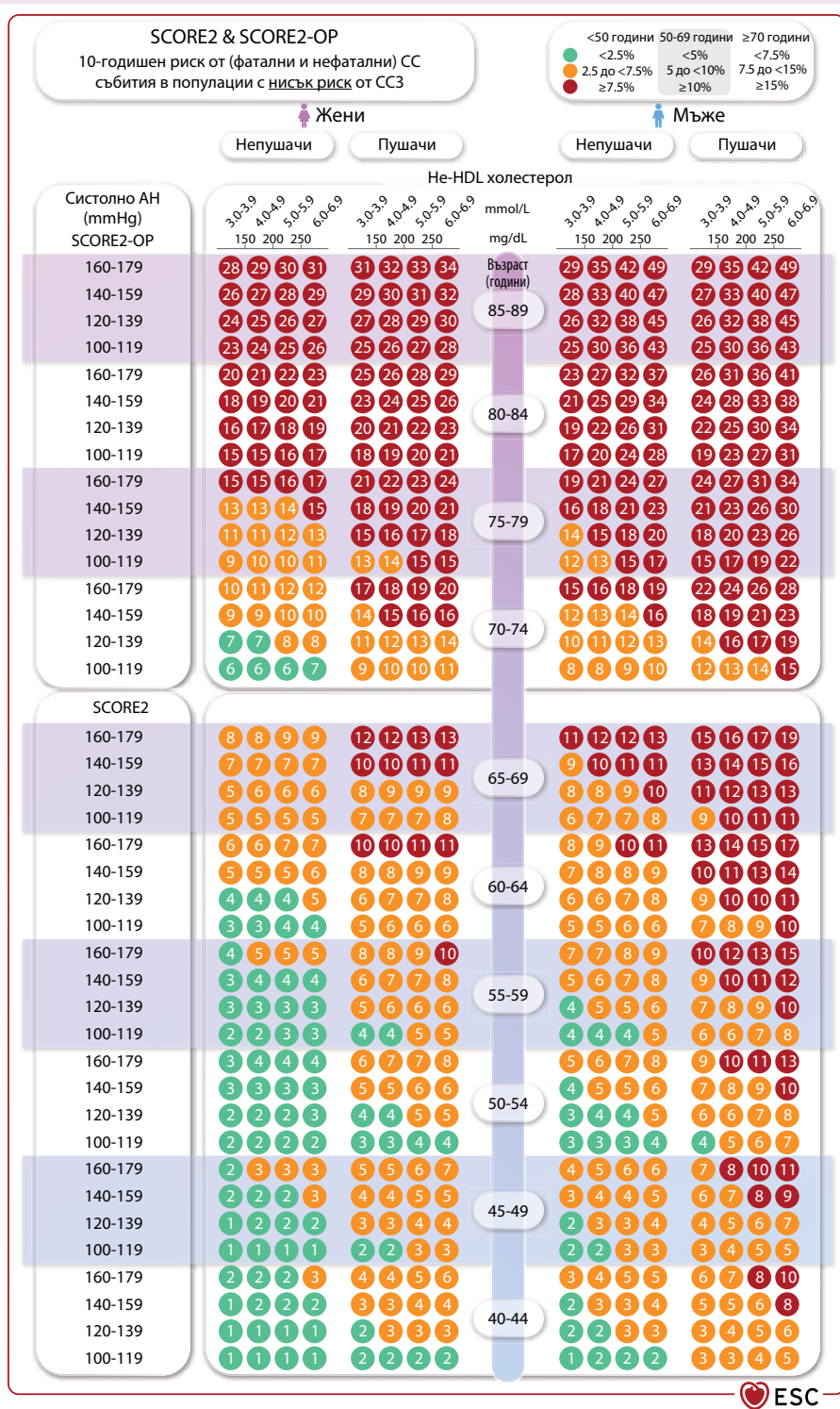
Възрастта е основният двигател на риска от ССЗ. Жените под 50 години и мъжете под 40 години са почти неизменно изложени на нисък 10-годишен риск от ССЗ, но може да имат неблагоприятни модифицируеми рискови фактори, които рязко повишават техния по-дългосрочен риск от ССЗ. И обратно, мъжете над 65 години и жените над 75 години са почти винаги изложени на висок 10-годишен риск от ССЗ. Само във възрастите между 55 и 75 години при жените и 40 и 65 години при мъжете, 10-годишният риск от ССЗ варира около често използвани прагове за интервенция. Възрастовите категории <50, 50–69 и ≥70 години трябва да се използват със здрав разум и гъвкавост. За мъжете и жените могат да се вземат предвид различни възрастови диапазони, които могат да се различават в зависимост от географския регион. Трябва да се има предвид и несигурността около изчисленията на риска.

Рискът от ССЗ може да бъде оценен и при пациенти със ЗД тип 2, и при пациенти с установено АС-ССЗ. Популациите

или пациентските групи, при които трябва да се има предвид рискът от ССЗ, са обобщени и представени в Таблица 4. Доживотната оценката на риска от ССЗ е достъпна за различни групи пациенти и дава възможност за оценка на доживотните ползи от превантивни интервенции като спиране на тютюнопушенето (вж. раздел 4.5.1), липидно понижаване (вж. раздел 4.6.2.1) и лечение на АН (вж. раздел 4.7.5.2). Изчисляването на доживотните риск и ползи може да се използва за комуникация в процеса на споделено вземане на решение, заедно с отчитане на коморбидности, уязвимост, предпочитания на пациента за започване (СТЪПКА 1) и интензификация (СТЪПКА 2) на лечението на рисковите фактори (Фигура 2).

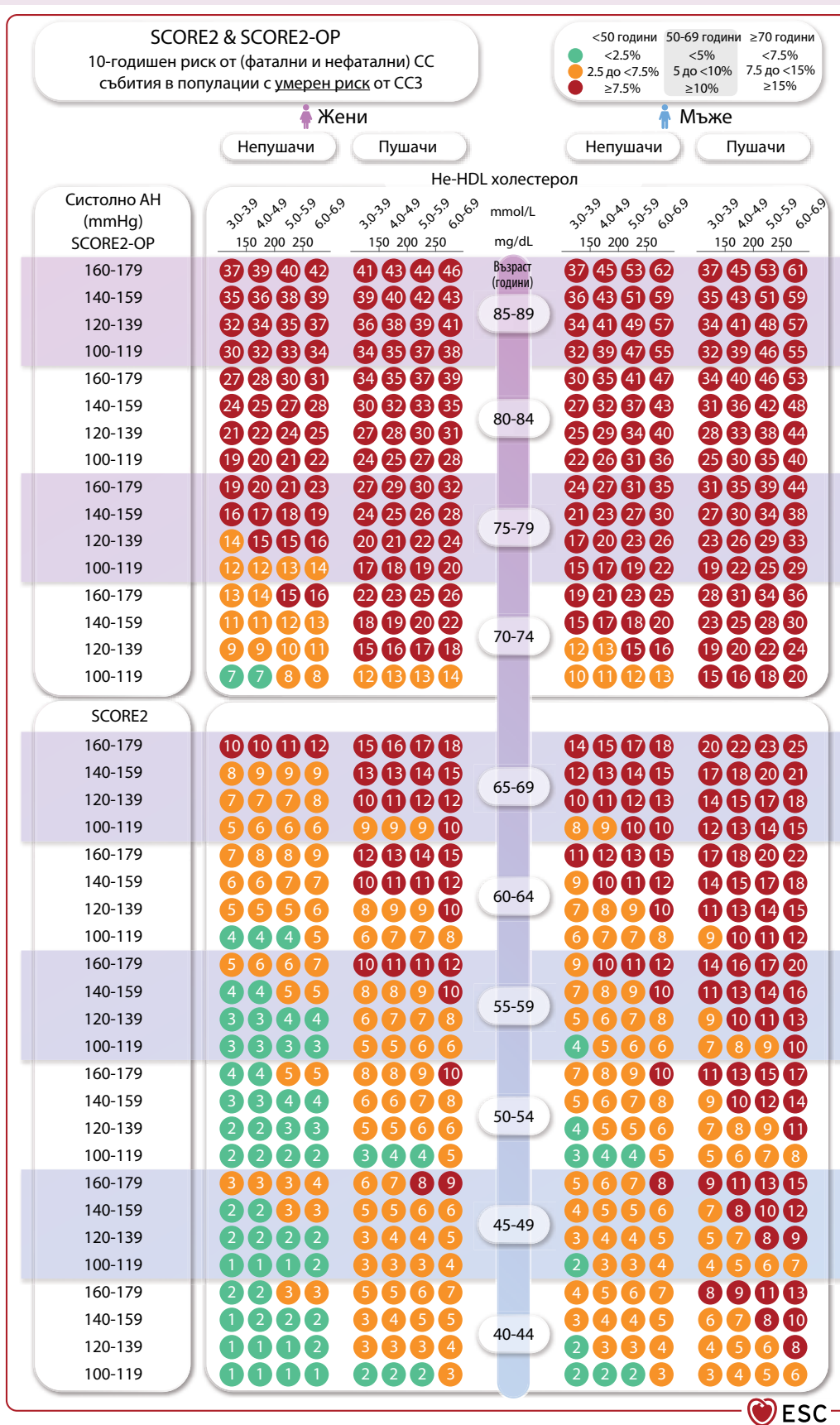
3.2.3.1. Поетапен подход към лечението на рисковите фактори и интензификацията на лечението

Тези препоръки предлагат поетапен подход за интензификация на лечението като инструмент, който да помогне на лекарите и пациентите да преследват тези цели по начин, който отговаря на профили и предпочитанията на пациентите. Този принцип (очертан във Фигура 2, чрез използване на примера за поетапен подход) не е концептуално нов, а по-скоро отразява рутинната клинична практика, в която стратегиите

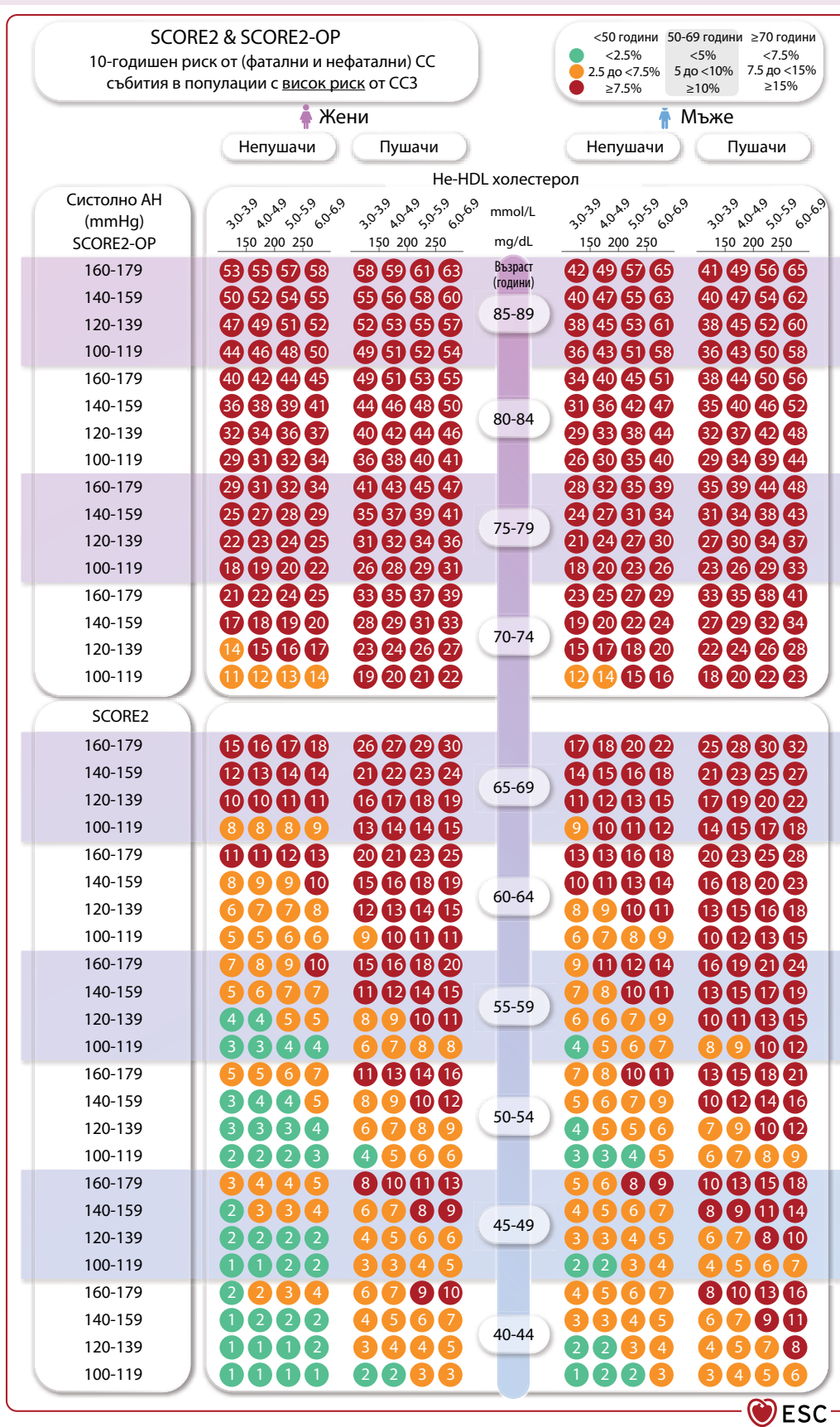


Фигура 3: Системна оценка на коронарния риск 2 и Систематична оценка на коронарния риск 2 – Диаграми на риска при по-възрастни хора за фатални и нефатални (инфаркт на миокарда, инсулт) сърдечно-съдови заболявания.^{68,72}

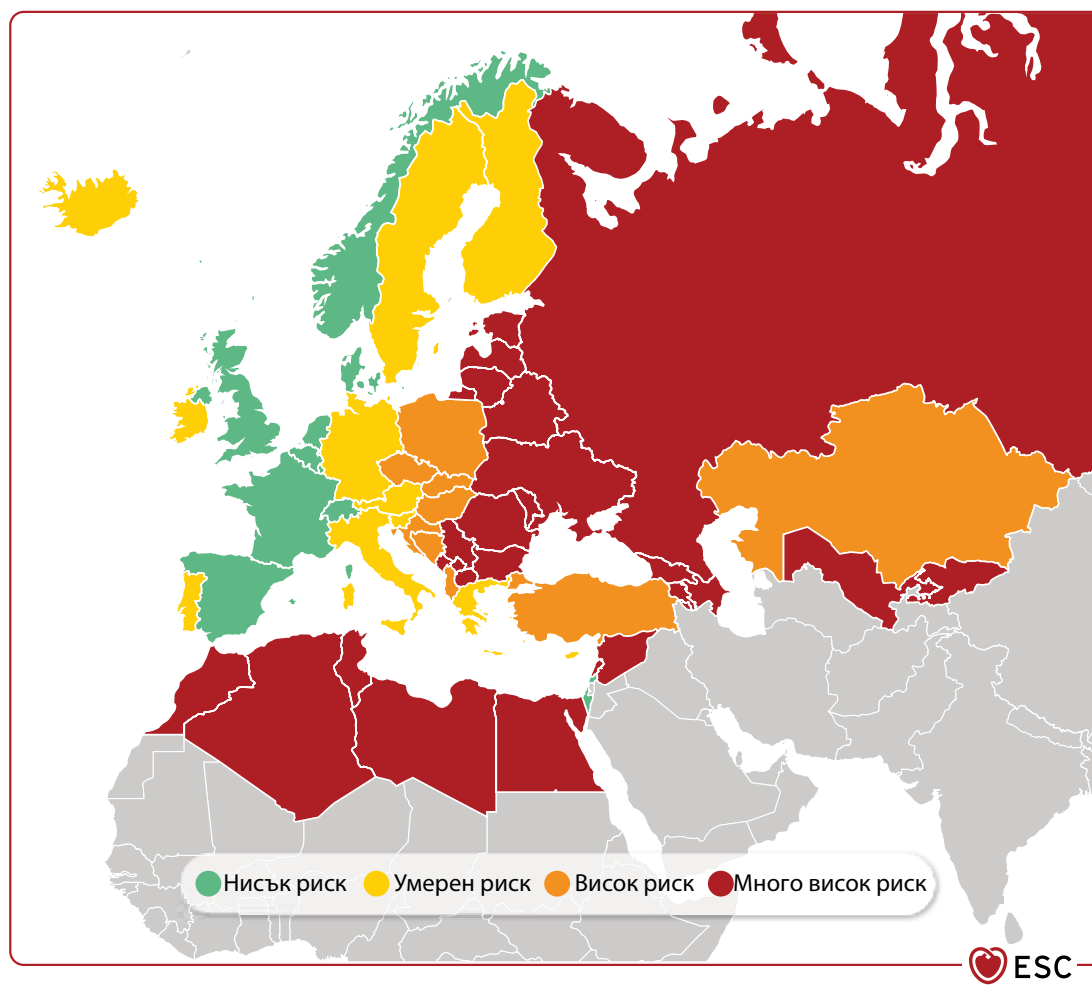
АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС = сърдечно-съдов/а/и/и; ССЗ = съдечно-съдова болест; АН = артериално налягане; САН = систолно артериално налягане; ЛПВП-Х = липопротеинов холестерол с висока плътност; SCORE2 = системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP = системна оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни лица; TFYR = Бивша югославска република; UK = Великобритания. За видимо здрави хора на възраст 40–69 години алгоритъмът SCORE268 се използва за оценка на 10-годишния риск от фатално и нефатално ССЗ (инфаркт на миокарда, инсулт). За видимо здрави лица на възраст ≥70 години, се използва SCORE2-OP.⁷² Ниско-рискови страни: Белгия, Дания, Франция, Израел, Люксембург, Норвегия, Испания, Швейцария, Нидерландия и Великобритания (UK). Умерено-рискови страни: Австрия, Кипър, Финландия, Германия, Гърция, Исландия, Ирландия, Италия, Малта, Португалия, Сан Марино, Словения и Швеция. Високорискови страни: Албания, Босна и Херцеговина, Хърватия, Чешка република, Естония, Унгария, Казахстан, Полша, Словакия и Турция. Страни с много висок риск: Алжир, Армения, Азербайджан, Беларус, България, Египет, Грузия, Киргистан, Латвия, Либия, Ливан, Литва, Черна гора, Мароко, република Молдова, Румъния, Руска федерация, Сърбия, Сирия, Република Северна Македония, Тунис, Украйна, и Узбекистан.



Фигура 3: Продължение



Фигура 3: Продължение



Фигура 4: Рискови региони на базата на честотата на смъртността на Световната здравна организация.^{68,72,73}

за лечение се инициират и след това се засилват, като и двата са част от споделен процес на вземане на решения, включващ професионалисти по здравни грижи и пациенти.

Поетапният подход започва с превантивни цели за всички, независимо от риска от ССЗ. Това е последвано от стратификация на риска от ССЗ и обсъждане с пациента на потенциалните ползи от лечението. След започване на лечението, ефектът му трябва да бъде оценен и трябва да се вземе предвид последващо интензифициране на лечението за постигане на крайните цели по отношение на рисковия фактор при всички пациенти, вземайки предвид допълнителна полза, коморбидности и уязвимост, които се обединяват от предпочитанията на пациента в процеса на изработване на решение.

В областта на ЗД, проучванията показаха полза от поетапния подход към интензификация на лечението и не подкрепят твърдението за „терапевтичен nihilизъм“, който се среща при лекари или при пациенти. Всъщност изглежда, че постигането на лечебните цели е сходно, страничните ефекти са по-малко, а удовлетвореността на пациентите е значително по-висока с такъв подход.^{66,67} Ние обаче подчертаваме, че спирането на оценката на терапевтичните цели и/или рутинното лечение след първата стъпка е неподходящо. Базираните на доказателства крайни цели за интензификация на лечението са оптимални от гледна точка на намаляването на риска от ССЗ и трябва да се вземат предвид при всички пациенти.

3.2.3.2. Оценка на риска при видимо здрави лица

Видимо здрави хора са тези без установено АС-ССЗ, ЗД тип 2 или тежки коморбидности. В препоръките за превенция на ESC от 2016 г.² алгоритъмът за оценка на системния коронарен риск (SCORE) беше използван за оценка на 10-годишния риск от смърт от ССЗ. Въпреки това, заболяемостта от ССЗ (нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт), комбинирана със смъртност от ССЗ, отразява по-добре тоалното обременяване с АС-ССЗ. Актуализираният алгоритъм SCORE – SCORE2 – използван в тези насоки (вижте *Фигура 3*), оценява индивидуалния 10-годишен риск от фатални и нефатални ССЗ (инфаркт на миокарда, инсулт) при видимо здрави хора на възраст 40–69 години с рискови фактори, които не са лекувани или са били стабилни в продължение на няколко години.⁶⁸

Няколко конкретни съображения се отнасят за оценката на риска от ССЗ при възрастни хора. Първо, градиентът на връзката между класическите рискови фактори, като липиди и АН, и риска от ССЗ намалява с възрастта.⁶⁹ Второ, с нарастване на възрастта, преживяемостта без ССЗ се дисоциира прогресивно от общата преживяемост, тъй като рискът за смърт извън ССЗ се увеличава („конкурентен риск“).⁷⁰ Поради тези причини, традиционните рискови модели, които не вземат предвид конкурентния риск за смърт извън ССЗ, са склонни да надценяват действителния 10-годишен риск

от ССЗ и следователно надценяват потенциалната полза от лечението.⁷¹ Алгоритъмът SCORE2-OP оценява 5-годишни и 10-годишни фатални и нефатални СС събития (инфаркт на миокарда, инсулт), коригирани за конкурентни рискове при видимо здрави хора на възраст ≥ 70 години.⁷²

SCORE2 и SCORE2-OP са калибрирани в четири групи държави (нисък, умерен, висок и много висок риск от ССЗ), които са групирани въз основа на националните нива на смъртност от ССЗ, публикувани от СЗО (*Допълнителна таблица 3 и Фигура 4*).^{73a} **Нискорискови страни:** Белгия, Дания, Франция, Израел, Люксембург, Норвегия, Испания, Швейцария, Нидерландия и Великобритания (УК). **Умерено-рискови страни:** Австрия, Кипър, Финландия, Германия, Гърция, Исландия, Ирландия, Италия, Малта, Португалия, Сан Марино, Словения и Швеция. **Високорискови страни:** Албания, Босна и Херцеговина, Хърватия, Чешка република, Естония, Унгария, Казахстан, Полша, Словакия и Турция. **Страни с много висок риск:** Алжир, Армения, Азербайджан, Беларус, България, Египет, Грузия, Киргистан, Латвия, Ливан, Либия, Литва, Черна гора, Мароко, република Молдова, Румъния, Руска федерация, Сърбия, Сирия, Република Северна Македония, Тунис, Украйна, и Узбекистан Използван е мултипликационен подход за преобразуване на смъртността от ССЗ във фатални и нефатални събития от ССЗ.⁷⁴ Алгоритъмът SCORE2 може да бъде намерен в ESC приложения СС риск (свободно достъпни в приложенията) и в диаграмите на риска за четирите групи държави (фигура 4). Таблиците SCORE2 не се прилагат за лица с документирано ССЗ или други високорискови състояния като ЗД, ФХ или други генетични или редки липидни или АХ нарушения, ХББ и при бременни жени.

Таблица 5: Категории на риска от сърдечно-съдови заболявания на базата на SCORE2 и SCORE-OP при видимо здрави лица, съответно на възрастта

	<50 години	50–69 години	≥ 70 години ^a
Нисък до умерен риск от ССЗ: по принцип не се препоръчва лечение на рисковите фактори	<2.5%	<5%	<7.5%
Висок риск от ССЗ: трябва да се вземе предвид лечение на рисковите фактори	2.5 до <7.5%	5 до <10%	7.5 до <15%
Много висок риск: по принцип се препоръчва лечение на рисковите фактори ^a	$\geq 7.5\%$	$\geq 10\%$	$\geq 15\%$

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване.

^a При видимо здрави хора на възраст ≥ 70 години, препоръката за лечение с липид-понижаващи лекарства е Клас IIb („може да се има предвид“).

Разделянето на населението на три отделни възрастови групи (<50, 50–69 и ≥ 70 години) води до стъпаловидно повишаване на рисковите прагове до нисък до умерен, висок и много висок риск. В действителност възрастта очевидно се увеличава непрекъснато и простото прилагане на праговете в клиничната практика би изисквало известна гъвкавост при боравене с тези рискови прагове, тъй като пациентите преминават към следващата възрастова група или наскоро са преминали границата на възрастта. Фигура 5 илюстрира как непрекъснатото нарастване на възрастта е свързано с увеличаването на рисковите прагове и може да се използва като ръководство за ежедневна практика.

За изчисляване на 10-годишният риск на дадено лице от всички събития при ССЗ, трябва първо да се идентифицира правилната група държави и придружаващата ги таблица на риска за техния пол, статус на тютюнопушене и (най-близка) възраст. След това, в рамките на тази таблица се намира клетката, която е най-близко до кръвното налягане на лицето и не-ЛПВП-Х. Оценките на риска трябва да се коригират нагоре, когато лицето наближава следващата възрастова категория.

3.2.3.3. Превеждане на риска от сърдечно-съдови заболявания към праговете за лечение

Въпреки че няма универсално приложим рисков праг, интензивността на лечението трябва да нараства с увеличаване на риска за ССЗ. В отделни случаи обаче нито един по-нисък праг на общия риск от ССЗ не изключва лечение на рисковите фактори. И обратно, нито един висок праг за общ риск от ССЗ не изисква „задължително“ лечение. В целия диапазон от рискове от ССЗ решението за започване на интервенции остава въпрос на индивидуално разглеждане и споделено вземане на решения (вж. раздел 4.1). Препоръките за лечение на рискови фактори се основават като цяло на категории риск от ССЗ („нисък до умерен“, „висок“ и „много висок“).

Праговете нива на риск за тези категории са числено различни за различни възрастови групи, за да се избегне недостатъчно лечение при младите и да се избегне прекомерното лечение при по-възрастните хора. Тъй като възрастта е основен двигател на риска от ССЗ, но ползата от пожизнено лечение на рисковите фактор през целия живот е по-висока при по-младите хора, рисковите прагове за обмисляне на лечение са по-ниски за по-младите хора (Таблица 5).

Рисковите категории не се превръщат „автоматично“ в препоръки за включване на лекарства. Във всички възрастови групи, вземането предвид на рисковите модификатори, риска от ССЗ през целия живот, ползата от лечението, придружаващите заболявания, уязвимостта и предпочитанията на пациента може да ръководи допълнително решенията за лечение.

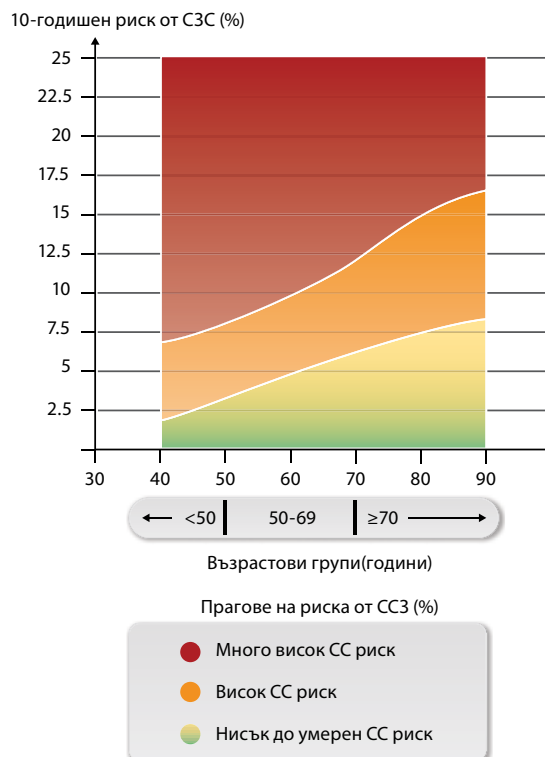
Имайте също така предвид, че много пациенти могат да се придвижат към по-ниска рискова категория, без да приемат лекарства, само като спрат да пушат. И накрая, имайте предвид, че лицата на възраст > 70 години могат да бъдат изложени на много висок риск, докато са на целево САН, а първичната превенция с липидопонижаващи лекарства при по-възрастни хора е препоръка Клас IIb („може да се вземе (има) предвид“); вж. раздел 4.6.

Във възрастния диапазон 50–69 години, 10-годишен праг на смъртност от ССЗ от 5%, изчислен с преди използвания SCORE алгоритъм, съответства средно на 10-годишен фатален и нефатален праг на риска от ССЗ от 10% изчислен със SCORE2, тъй като приблизително същият брой лица са над рисковия праг и биха отговаряли на изискванията за лечение.⁶⁸

Тъй като 10-годишните прагове на риска от ССЗ ръководят терапевтичните решения и оказват влияние върху разходите и ресурсите за здравеопазване, страните или регионите могат да решат да използват по-високи или по-ниски прагове за лечение.

3.2.3.4. Оценка на риска и лечение на рисковите фактори при видимо здрави хора на възраст 50–69 години

Спиране на тютюнопушенето, препоръки за начин на живот и САН < 160 mmHg се препоръчват за всички (Фигура 6).



Фигура 5: Схематично представяне на нарастващите 10-годишни прагове на риска от сърдечно-съдови заболявания през възрастовите групи.

ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест.

Спиране на тютюнопушенето, препоръки за начин на живот и САН <160 mmHg се препоръчват за всички (Фигура 6). 10-годишен риск от ССЗ (фатални и нефатални събития при АС-ССЗ) >10% обикновено се счита за „много висок риск“ и се препоръчва лечение на рисковите фактори за ССЗ. 10-годишен риск от ССЗ от 5 до <10% се счита за „висок риск“ и трябва да се има предвид лечение на рисковите фактори, като се отчитат модификаторите на риска от ССЗ, доживотните рискове и ползи от лечението (в региони с нисък и умерен риск, *Карте 1*), и предпочитанията на пациента. 10-годишният риск от ССЗ <5% се счита за „нисък до умерен риск“ и обикновено не отговаря на изискванията за лечение с рисков фактор, освен когато един или няколко модификатора на риска (вж. *раздел 3.3*) увеличат риска, а прогнозираният доживотен риск и ползата от лечението се считат за значителни.

3.2.3.5. Оценка на риска и оценка на лечението на рисковите фактори при видимо здрави хора на възраст ≥70 години

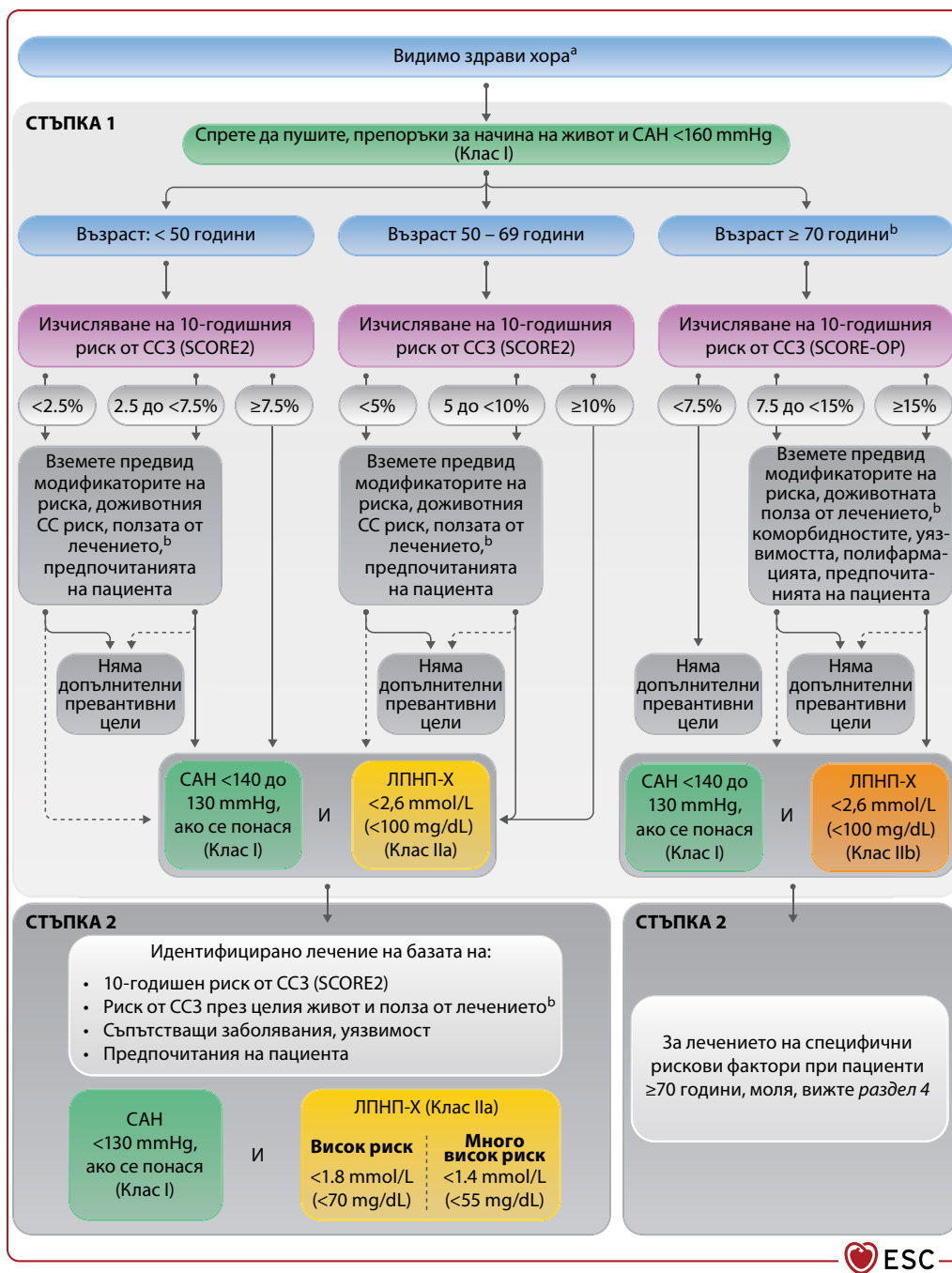
Спиране на пушенето, препоръките за начин на живот и САН <160 mmHg се препоръчват при всички (Фигура 6). Възрастта е доминиращият двигател на риска от ССЗ, а изчисленият 10-годишен риск от ССЗ при почти всички индивиди ≥70 години надвишава конвенционалните рискови прагове.

Следователно, праговете на риска от ССЗ за лечение на рискови фактори са по-високи при видимо здрави хора >70 години. 10-годишният риск от ССЗ >15% по принцип се счита за „много висок риск“ и се препоръчва лечение на рисковите фактори на АС-ССЗ (забележете: препоръката за липидо-по-

нижаващо лечение при очевидно здрави хора ≥70 години е клас IIb; „може да се има предвид“; вж. *раздел 4.6*). 10-годишен риск от ССЗ от 7,5 до <15% се счита за „висок риск“ и лечението на рисковите фактори трябва да се вземат предвид модификатори на риска от ССЗ, уязвимост, доживотна полза от лечението (в региони с нисък и умерен риск, *Карте 1*), 10-годишен риск от ССЗ от 7,5 до <15% се счита за „висок риск“ и лечението на рисковите фактори трябва да се вземе предвид, като се отчитат модификаторите на риска от ССЗ, уязвимостта, доживотната полза от лечението (в региони с нисък и умерен риск, *Карте 1*), коморбидностите, полифармацията и предпочитанията на пациента. Предвид субективния характер на много от тези фактори, не е възможно да се определят строги критерии за тези фактори. 10-годишният риск от ССЗ <7,5% се счита за „нисък до умерен риск“ и обикновено не отговаря на условията за лечение на рисковите фактори, освен когато един или няколко модификатора на риска (*раздел 3.3*) повишат риска или изчисленият доживотен риск и лечебната полза се преценят за значителни.⁷⁵⁻⁷⁹

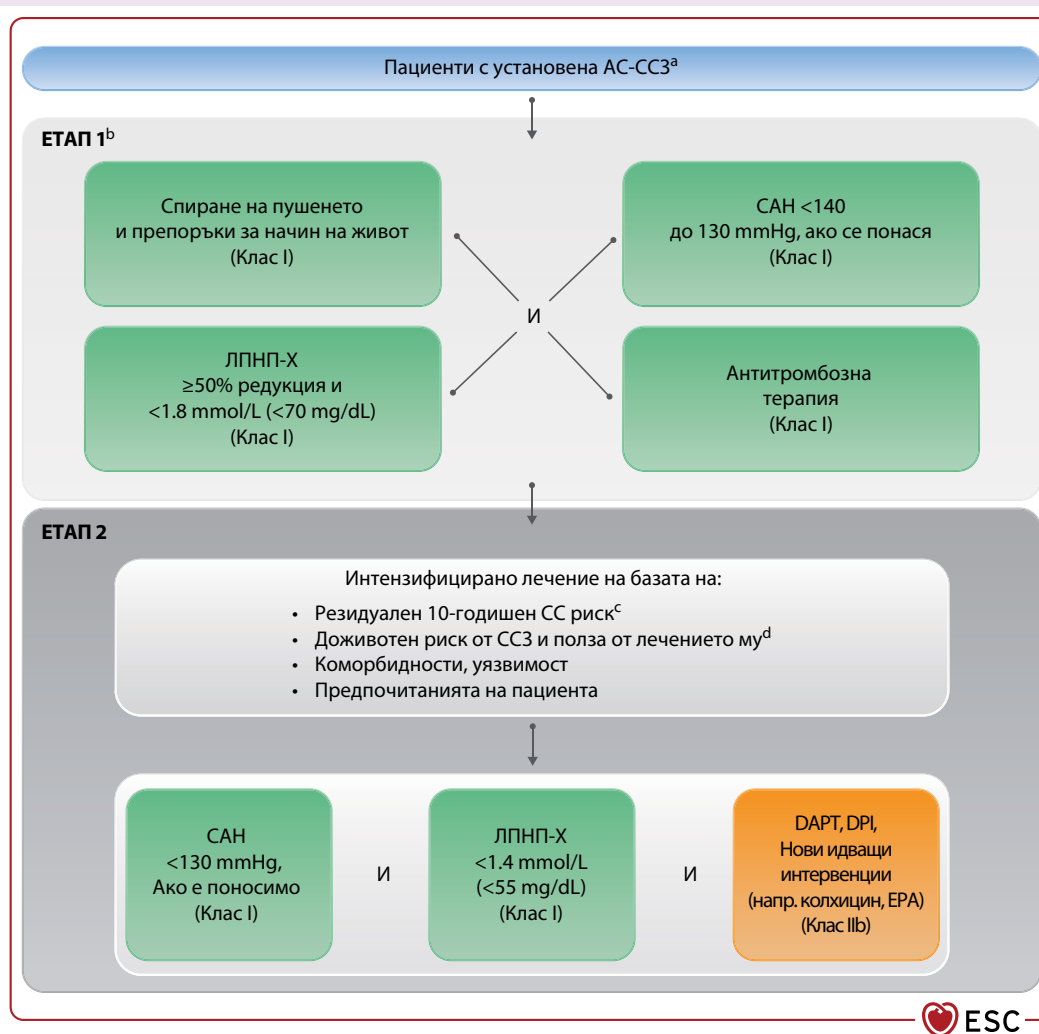
3.2.3.6. Оценка на риска и лечение на рисковите фактори при видимо здрави хора на възраст <50 години

Спиране на тютюнопушенето, променен начин на живот и САН <160 mmHg се препоръчват за всички (Фигура 6). 10-годишният риск от ССЗ при сравнително млади, видимо здрави хора е относително нисък, дори при наличието на високи нива на рискови фактори, но доживотният риск от ССЗ при тези обстоятелства е много висок. При видимо здрави



Фигура 6: Диаграма на риска от сърдечно-съдови заболявания и лечение на рисковите фактори при видимо здрави лица.

АС-ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; ХББ = хронична бъбречна болест; ССЗ = сърдечно-съдова болест; ЗД = захарен диабет; ESC Европейско кардиологично дружество; ФХ = фамилна хипертония; ЛПНП-Х = холестерол с липопротеини с ниска плътност; LIFE-CVD = Доживотно перспективно сърдечно-съдово заболяване (LIFETIME-perspective CardioVascular Disease); САН = систолно артериално налягане; SCORE2 = Системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP = Системна оценка на коронарния риск 2 – при възрастни хора. Непрекъснатите линии представят опциите по подразбиране за повечето хора. Пунктирните линии представляват алтернативен избор за някои, в зависимост от специфичните за пациента характеристики и състояния, посочени в полетата. Крайните цели за лечение на SBP (<130 mmHg) и ЛПНП-Х (в зависимост от нивото на риска) съгласно съответните ESC насоки трябва да се следват, както е посочено. Поетапният подход трябва да се прилага като цяло: след СТЪПКА 1, да се предвиди преминаване към засилените цели на СТЪПКА 2 и задължително. Резултатите по отношение на риска са налични в приложението ESC CVD Risk Calculator за мобилни устройства (<https://www.escardio.org/Education/ESCPrevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) и на уебсайтове като <https://www.u-prevent.com>. ^a Не включва пациенти със ССЗ, ЗД, ХББ или ФХ. ^b Моделът LIFE-CVD за изчисляване на риска от ССЗ през целия живот и ползата от лечението е калибриран за региони с нисък и умерен риск (вж. *Каре 1*).



Фигура 7: Блок-схема за лечение на сърдечносъдовия риск и рисковите фактори при пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване.

Крайните цели за лечение на САН ($< 130 \text{ mmHg}$) и ЛПНП-Х (според нивото на риск) съгласно съответните Препоръките на ESC^{3,4} трябва да се преследват, както е посочено. Поетапният подход трябва да се прилага като цяло: след СТЪПКА 1, е задължително да се предвиди преминаване към засилените цели на СТЪПКА 2.

ОКС = остър коронарен синдром; АС-ССЗ = атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания; СР = сърдечна рехабилитация; ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; DAPT = двойна антитромботична терапия; ЗД = захарен диабет; ESC = European Society of Cardiology; EUROASPIRE = European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events; ЛПНП-Х = липопротеинов холестерол с ниска плътност; САН = систолно артериално налягане; SMART = Вторични манифестации на артериална болест. Рискови сторове са налични в Калкулатор на риска от ССЗ на ESC за мобилни устройства CVD (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Preventionof-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) и в уебсайтове, като например <https://www.u-prevent.com>.

^a За пациенти със ЗД, вижте блок-схемата при ЗД (Фигура 8).

^b За пациенти с скорошен ОКС тези цели за превенция са част от участието в СР (клас I/A).

^c За пациенти на възраст ≥ 70 years, високият 10-годишен риск може да бъде свързан с по-малка абсолютна доживотна полза от лечението, поради по-малка очаквана продължителност на живота.

^d Доживотната полза от лечението се изразява като допълнителен свободен от ССЗ живот, получен от определена интервенция или интензификация на лечението.

хора на възраст < 50 години, 10-годишният риск от ССЗ $> 7,5\%$ обикновено се счита за „много висок риск“, тъй като този риск е свързан с висок доживотен риск и се препоръчва лечение на рисковите фактори за АС-ССЗ. 10-годишен риск от ССЗ от 2,5 до $< 7,5\%$ се счита за „висок риск“ и трябва да се вземе предвид лечение на рисковите фактори, като се от-

читат модификаторите на риска от ССЗ, доживотният риск и ползата от лечението (в региони с нисък и умерен риск), както и предпочитанията на пациента. 10-годишен риск от ССЗ $< 2,5\%$ се счита за „нисък до умерен риск“ и обикновено не отговаря на изискванията за лечение на рискови фактори, освен когато един или няколко модификатора на риска

(вижте раздел 3.3) увеличат риска и изчисления доживотен риск, а ползата от лечението се приема за съществена (вж. *Карте 1*) (Фигура 6).⁷⁵⁻⁷⁸

При обсъждане на риска с по-млади хора, перспективата за доживотна полза може да бъде полезна, както и обсъждането на възможността за избягване на опустошително СС събитие в краткосрочен до средносрочен план, въпреки факта, че 10-годишният риск от СС3 може да е много нисък.

Прогнозите за риска от СС3, както и прогнозите за доживотна полза от лечението с рискови фактори, е вероятно да бъдат непрецизни в много млада възраст (<40 години). На тази възраст обикновено не се обмисля медикаментозно лечение за понижаване на липидите и кръвното налягане, с изключение на пациенти с ФХ или специфични нарушения на АН. Здравословният начин на живот, който се поддържа през целия живот, е по-важен при прекалено младите. Менделовите рандомизационни проучвания илюстрират много добре, че относително малките разлики в ЛПНП-Х или САН, поддържани през целия живот, имат големи последици върху риска от СС3 през целия живот.⁸⁰

3.2.3.7. Оценка на риска и лечение на рискови фактори при пациенти с установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване

Пациентите с клинично установена АС-СС3 са като цяло изложени на много висок риск от повторни СС събития, ако рисковите фактори не бъдат лекувани. Поради това, спирането на тютюнопушенето, приемането на здравословен начин на живот и лечението на рисковите фактори се препоръчва при всички пациенти (СТЪПКА 1). По-нататъшното засилване на лечението с рискови фактори чрез насочване към още по-строги цели на лечението (СТЪПКА 2) е от полза при повечето пациенти и трябва да се вземе предвид 10-годишният риск от СС3, коморбидностите, доживотният риск и ползата от лече-

нието (*Карте 1*), уязвимостта и предпочитанията на пациента в споделен процес на вземане на решения (Фигура 7).

След първоначално лечение на рисковите фактори, индивидуалният резидуален риск за рецидив на СС3 варира в широки граници и трябва да се вземе предвид.⁸¹

Очевидно е, че пациентите с пресен ОКС или прогресиращо съдово заболяване, както и пациентите със ЗД и съдово заболяване, са изложени на изключително висок риск от повтарящи се СС събития. За други пациенти с установено АС-СС3, остатъчният риск може да бъде по-малко очевиден и може да бъде изчислен на базата на клинични критерии, като възраст, нива на (промяна в) рисковите фактори и модификатори на риска или чрез изчисляване на резидуалния риск от СС3 с калкулатор.

Рискът от рецидив на СС3 се влияе главно от класическите рискови фактори, локализацията на съдовото заболяване и бъбречната функция. Средствата за стратификация на риска за вторична превенция включват рисков скор SMART [(Secondary Manifestations of Arterial Disease) Вторични прояви на артериална болест] (достъпен в приложението ESC CVD Risk) за оценка на 10-годишен остатъчен риск от СС3 при пациенти със стабилна АС-СС3, дефинирана като КАБ, ПАБ или мозъчно-съдова болест,⁸¹ и рисковия модел на Европейското действие за вторична и Първична превенция чрез интервенция за намаляване на събитията (EUROASPIRE, European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Event), която оценява 2-годишния риск от рекурентно СС3 при пациенти със стабилна КАБ.⁸²

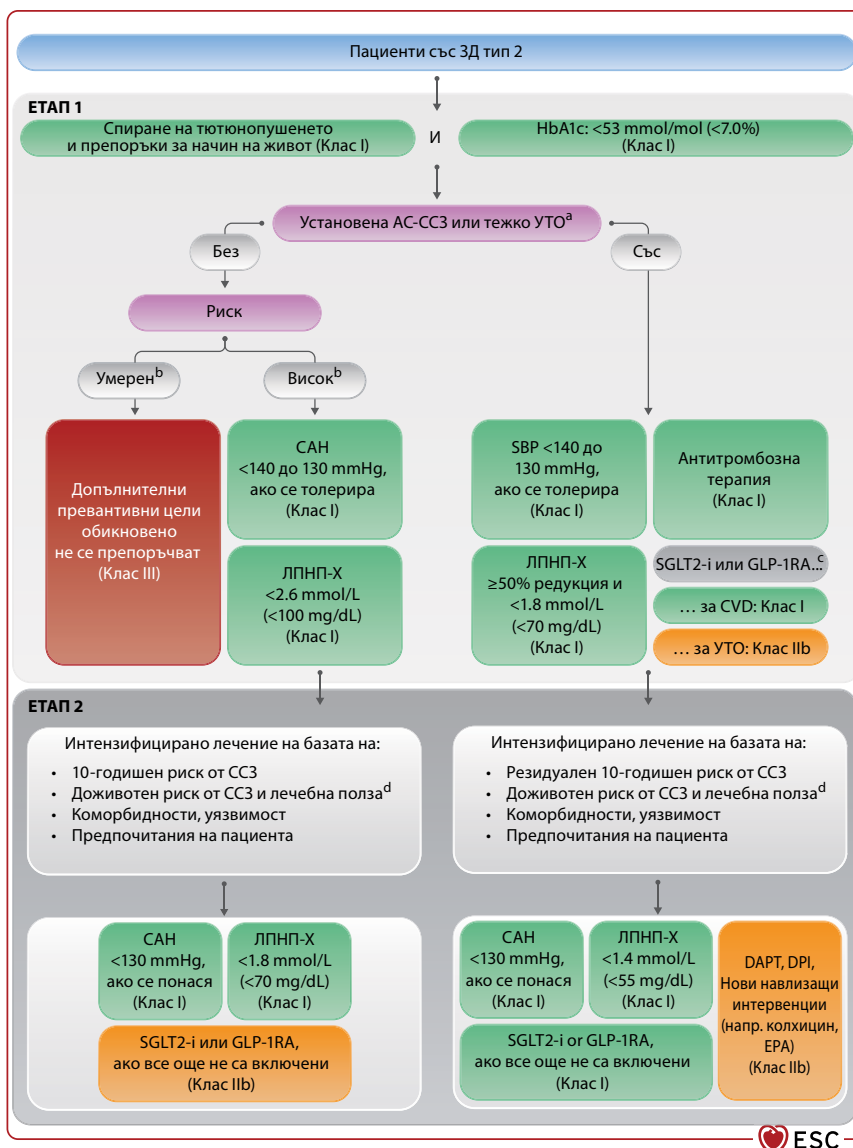
Понякога рецидивиращият риск от СС3 е много висок, въпреки максималното (толерирано) конвенционално лечение. В такива случаи могат да се обмислят нови, но по-малко утвърдени превантивни начини на лечение, като инхибиране на двойния антитромботичен път,⁸³ икосапент етил,⁸⁴ или

Карте 1. Доживотна оценка на риска от СС3 и изчисляване на ползите от лечението

Превенцията на СС3 чрез лечение на рискови фактори обикновено се извършва с доживотна перспектива. Рискът от СС3 през целия живот може да бъде приблизително оценен по клиничния опит с клинични критерии като възраст, (промяна в) нивата на рискови фактори, модификатори на риска и др. или преценен при видимо здрави хора, пациенти с потвърдено АС-СС3 и лица със ЗД тип 2 със специфични доживотни рискови скорове за СС3.⁷⁵⁻⁷⁷ Доживотната полза от повлияването на рисковите фактори може да бъде оценена чрез комбиниране на рискови модели през целия живот с честоти на риска, извлечени от RCTs, мета-анализи на RCTs или Менделови рандомизационни проучвания, които могат да предоставят оценки на ефектите от дългосрочното лечение на рисковите фактори. Онлайн калкулатори (като приложението ESC CVD Risk) може да се използва за оценка на средната доживотна полза от спиране на тютюнопушенето (вижте също Фигура 11), понижаване на липидите (вижте също Фигура 12) и понижаване на АН (вижте също Фигура 15) на ниво индивидуален пациент, изразено като допълнителни години живот без СС3.⁷⁸ Средната доживотна полза е лесна за тълкуване и може да подобри комуникацията на потенциалните ползи от терапията с пациентите в споделен процес на вземане на решения. Това може от своя страна да повиши ангажираността на пациентите, себе-ефективността и мотивацията за придържане към промените в начина на живот и лечението с лекарства.

Доживотният риск е оценка на възрастта, при която има 50% вероятност дадено лице или да е претърпяло СС3, или да е починало. Доживотната полза е числената разлика между прогнозираната възраст, при която има 50% вероятност дадено лице да е претърпяло СС3, или да е починало със и без предложено лечение. Понастоящем няма официални прагове за лечение за средна доживотна полза. В допълнение, изчислената индивидуална полза през целия живот трябва да се разглежда в светлината на изчислената продължителност на лечението. Продължителността на доживотното лечение е обикновено по-дълга при младите хора в сравнение с по-възрастните хора. Както ефектът от лечението, така и продължителността на лечението определят индивидуалната „възвръщаемост на инвестицията“ от лечението на рисков фактор. В споделен процес на вземане на решения между доставчик на здравни услуги и пациент, трябва да се установи минималната желана полза от определено лечение, процес, при който могат да се вземат предвид предпочитанията на пациента, очакваните вреди от лечението и разходите.

АН = артериално налягане; СС3 = сърдечно-съдово заболяване; ЗД = захарен диабет; ESC = Европейско кардиологично дружество; HR = рисково отношение; RCT = рандомизирано контролирано проучване.



Фигура 8: Блок-схема на лечение на сърдечно-съдов риск и рискови фактори при пациенти със захарен диабет тип 2. Трябва да се стремим към крайните цели за лечение на САН (<130 mmHg) и ЛПНП-Х (според нивото на риск), съгласно съответните ESC Препоръки,^{3,4} както е посочено. Поетапният подход трябва да се прилага като цяло: след СТЪПКА 1, да се вземе предвид преминаване към интензифицираните цели на СТЪПКА 2 е задължително. Резултатите за риска са налични в приложението Рисков калкулатор на ESC за ССЗ за мобилни устройства (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculationapp>) и в уебсайта <https://www.u-prevent.com>.

ACR = отношението албумин-креатинин; АС-ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; ХББ = хронична бъбречна болест; ССЗ = сърдечно-съдова болест; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; ЗД = захарен диабет; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ESC = Европейско кардиологично дружество; GLP-1RA = Глюкагоноподобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c = гликиран хемоглобин; СН = сърдечна недостатъчност; ЛПНП-Х = липопротеинов холестерол с ниска плътност; САН = систолно артериално налягане; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2; УТО = увреждане на таргетни органи (ретинопатия, нефропатия, невропатия).

а Като УТО се дефинира при най-малко един от следните данни: eGFR <45 mL/min/1.73 m², независимо от наличието или отсъствието на албуминурия; eGFR 46–59 mL/min/1.73 m² и микроалбуминурия (ACR 30–300 mg/g или 330 mg/mmol); протеинурия (ACR >300 mg/g или >30 mg/mmol); наличие на микроваскуларно заболяване в най-малко три различни места (например микроалбуминурия плюс ретинопатия плюс невропатия).

^б Вижте Таблица 4 за СС рисковите групи.

^с При пациенти с преобладаваща СН или ХББ се препоръчват инхибитори на SGLT2, а при слединсултни пациенти се препоръчва лечение с GLP-1RA.

^д Доживотната полза от лечението се изразява като допълнителен живот без ССЗ, спечелен с определена интервенция или интензификация на лечението. Вижте *Каре 1*.

може да бъде взета предвид противовъзпалителна терапия с колхицин (вж. *подраздел 4.10*).^{85,86}

3.2.3.8. Оценка на риска и лечение на рискови фактори при лица със захарен диабет тип 2

Повечето възрастни със ЗД тип 2 са изложени на висок или много висок риск от бъдещи ССЗ, особено от средна възраст нататък. Средно, ЗД тип 2 удвоява риска от сърдечносъдови заболявания и намалява продължителността на живота с 4 – 6 години, като абсолютните рискове са най-високи при тези с увреждане на прицелни органи (УТО). ЗД тип 2 също повишава риска от сърдечно-бъбречни последици, по-специално СН и ХББ. Относителните рискове (RRs) за ССЗ при ЗД тип 2 са по-високи в по-младите възрасти на началото им и са малко по-високи при жените в сравнение с мъжете.⁸⁷ Спирането на тютюнопушенето и приемането на здравословен начин на живот се препоръчват за всички хора със ЗД тип 2, а лечението на рисковите фактори трябва да се вземе предвид при всички хора със ЗД, най-малко тези на възраст над 40 години (вж. *подраздели 4.6 и 4.7*). Все пак има широк диапазон в индивидуалния риск за СС събития, особено след първоначално управление на рисковите фактори.⁸⁸

Лица със ЗД с тежко УТО (за дефиниция: вижте *Таблица 4*) могат да се считат за много висок риск от ССЗ, подобно на хората с установено ССЗ (вж. *Таблица 4*). Повечето други със ЗД се считат за изложени на висок риск от АС-ССЗ.⁶⁴ Въпреки това, може да се направи изключение при пациенти с добре контролиран краткотраен ЗД (напр. <10 години), без доказателства за УТО и без допълнителни рискови фактори за АС-ССЗ, за които може да се приеме, че са с умерен СС риск.

В допълнение към полуколичественото разделяне на три описани по-горе рискови категории, специфичните за ЗД рискови модели могат да прецизират оценките на риска и да илюстрират въздействието на лечението. Тези модели обикновено включват продължителност на ЗД, ниво на гликиран хемоглобин (HbA1c) и наличие на УТО. Примери са рисковият скор ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation, Действие при диабет и съдови заболявания: претерАкс и диамикроН-МР контролирана оценка), който прогнозира 10-годишния риск от ССЗ и рисковия двигател на UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), който прогнозира фаталния и нефаталния риск от ССЗ и е наличен за употреба във Великобритания. Всъщност, ние препоръчваме предпазливо използване на тези калкулатори, тъй като и двата се основават на по-стари кохортни данни^{89,90} (*Фигура 8*).

Интензифицирането на лечението с рискови фактори в СТЪПКА 2 трябва да има предвид при всички пациенти, като се взема предвид 10-годишният риск от ССЗ, коморбидностите, доживотният риск и ползата от лечението (*Каре 1*), уязвимостта и предпочитанията на пациента в споделен процес на вземане на решения.⁷⁵

3.2.3.9. Оценка на риска и лечение на рисковите фактори при лица със захарен диабет тип 1

Хората със ЗД тип 1 са изложени на повишен риск от ССЗ, а по-ранната изява на ЗД тип 1 е свързана с повече загубени години живот при жените, отколкото при мъжете, най-вече поради ССЗ. RR от ССЗ са средно по-високи при ЗД тип 1 спрямо тип 2, поради средно три до четири допълнителни десетилетия хипергликемия и обичайните рискови фактори допринасят силно за резултатите от ССЗ при ЗД тип 1.⁹² Рисковете от ССЗ са намалели с течение на времето, в съответствие с подобренията в очакваната продължителност

на живота.⁹³ Доживотните рискове за ССЗ през целия живот при ЗД тип 1 са по-високи при по-лош гликемичен контрол, по-нисък социален клас и по-млада възраст на началото му. Абсолютният риск от СС събития или смъртност от ССЗ е най-висок сред тези с доказателство за микросъдово заболяване, особено бъбречни усложнения, и е силно повлиян от възрастта. Стратификацията на риска от ССЗ при лица със ЗД тип 1 може да се основава на същата класификация на риска, като при ЗД тип 2, обобщена в *Таблица 4*, въпреки че нивото на доказателства за ЗД тип 1 е по-слабо.

Препоръки за изчисляване на риска от ССЗ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При видимо здрави хора <70 години без установени АС-ССЗ, ЗД, ХББ, генетични/по-редки липидни или нарушения на АН, се препоръчва оценка на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ със SCORE 2. ⁶⁸	I	B
При видимо здрави хора ≥70 години без установени АС-ССЗ, ЗД, ХББ, генетични/по-редки липидни или нарушения на АН, се препоръчва оценка на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ със SCORE2-OP. ⁷²	I	B
При видимо здрави лица, след оценка на 10-годишен фатален и нефатален риск от ССЗ, трябва да се вземат предвид цяложивотният риск и ползата от лечението, рисковите модификатори, уязвимостта, полифармацията и предпочитанията на пациента.	Ila	C
Пациенти с установени АС-ССЗ и/или ЗД, и/или умерено до тежко бъбречно заболяване, и/или генетични/по-редки липидни нарушения или АН трябва да се вземат предвид като висок или много висок СС риск. ^{75,77,81,88–90}	I	A
Поетапен подход за интензификация на лечението, насочен към интензивно лечение на рисковите фактори, се препоръчва при привидно здрави хора с висок или много висок риск от ССЗ, както и пациенти с установено АС-ССЗ и/или ЗД, като се взема предвид риска от ССЗ, ползата от лечението на рисковите фактори, модификаторите на риска, коморбидностите и предпочитанията на пациента. ^{66,67}	I	B
Лечението на рисковите фактори на АС-ССЗ се препоръчва при видимо здрави хора без ЗД, ХББ, генетични/по-редки липидни или АН нарушения, които са с много висок риск от ССЗ (SCORE2 ≥7,5% за възраст под 50 години; SCORE2 ≥10% за възраст 50–69 години; SCORE2-OP ≥15% за възраст ≥70 години). ^{68,72}	I	C
обмисли при видимо здрави хора без ЗД, ХББ, генетични/по-редки липидни нарушения или АН, които са с висок риск от ССЗ (SCORE2 2,5 до <7,5% за възрастта под 50 години; SCORE2 5 до <10% за възрастта 50–69; SCORE2-OP 7,5 до <15% за възрастта >70 години), като се вземат предвид модификаторите на риска от ССЗ, доживотният риск и ползата от лечението, и предпочитанията на пациента.	Ila	C

АС-ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; АН = артериално налягане; ХББ = Хронична бъбречна болест (вж. определение в *Таблица 4*); ЗД = захарен диабет; SCORE2 = Системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP = Системна оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни лица.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

3.2.4. Комуникация на риска от сърдечносъдови заболявания

Намаляването на риска от ССЗ на индивидуално ниво започва с подходяща оценка на индивидуалния риск и ефективната връзка на риска и очакваната рискова редукция чрез лечение на рисковите фактори. Взаимодействията пациент-лекар са сложни, а комуникирането на риска е предизвикателство.^{94,95} Няма единен „правилен“ подход; той ще зависи по-скоро от предпочитанията и разбирането на индивида, които могат да се различават в зависимост от образователния статус и номерирането. Възприемането на риска е силно повлияно и от емоционални фактори, като страх, оптимизъм и т.н. („пациентите не мислят за риск, те усещат риска“).⁹⁶

Важно е да се проучи дали пациентите разбират своя риск, очакването намаляване на риска и плюсовете и минусите на интервенцията, и да идентифицират какво е важно за тях. Например, един пациент може да се фокусира върху живот без лекарства, докато друг може да е по-малко способен да промени начина си на живот. Що се отнася до резултатите, намалването на риска за смърт е от решаващо значение за някои, докато за други е по-важен рискът за заболяване. Краткосрочният риск може да мотивира някои пациенти, докато доживотната полза (виж *Каре 1*) ще имат по-голямо въздействие при други. Като цяло, визуалните средства (графики и т.н.) подобряват разбирането на риска, абсолютният риск (намалването) се разбира по-добре от RR (рисковата редукция), а използването на „брой лица необходими за лечение“ се разбира по-малко.

При видимо здрави хора стандартният подход е да се съобщи абсолютният 10-годишен риск от ССЗ събитие със SCORE2 или SCORE2-OP, които могат да бъдат намерени в приложението ESC CVD Risk Calculator (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculator-app>) или на <http://www.heartscore.org> или <https://www.u-prevent.com>. В специфични ситуации човек може да избере да изрази риска в термини, различни от абсолютния 10-годишен риск. Пример за такива ситуации са рисковете при млади или много възрастни хора. При младите хора доживотният риск може да бъде по-информативен, тъй като 10-годишният риск от ССЗ обикновено е нисък, дори при наличие на рискови фактори. При по-възрастните хора е необходима специфична оценка на риска, като се отчита конкуриращата смъртност извън ССЗ.⁷⁸ Не се препоръчва директна трансляция на RR до решенията за лечение, тъй като абсолютният риск остава ключов критерий за започване на лечението.

Алтернативен начин за изразяване на индивидуалния риск е да се изчисли „рисковата възраст“ на дадено лице.⁹⁶ Рисковата възраст на човек с няколко рискови фактора за АС-ССЗ е възрастта на лице от същия пол със същото ниво на риск, но с ниски нива на рисковите фактори. Рисковата възраст е интуитивен и лесно разбираем начин за илюстриране на вероятното намаляване на очакваната продължителност

Препоръки за комуникиране на риска от ССЗ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се информирана дискусия относно риска от ССЗ и ползите от лечението, съобразени с нуждите на пациента. ⁹⁶	I	C

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Препоръки за модификаторите на риска от ССЗ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Стрес симптоми и психосоциалните стресови фактори променят риска от ССЗ. Трябва да се вземе предвид оценката на тези стресови фактори. ^{100–102}	IIa	B
Скорингът на КАК точкуване може да служи за подобряване на класификацията на риска ситуиран около праговете за вземане на решение за лечение. Откриването на плака чрез каротиден ултразвук е алтернатива, когато оценката на КАК не е налична или не е осъществима. ^{103,104}	IIb	B
За конкретни етническите подгрупи трябва да се вземе предвид умножения с RR изчислен риск. ¹⁰⁵	IIa	B
Рутинното събиране на други потенциални модификатори, като генетични рискови резултати, циркулиращи или уринни биомаркери, или съдови тестове или изобразителни методи (различни от точкуването на КАК или каротидният ултразвук за определяне на плака), не се препоръчва.	III	B

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; КАК = коронарен артериален калций; RR = релативен риск.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

на живота, на което ще бъде изложен млад човек с нисък абсолютен, но висок RR на ССЗ, ако не бъдат взети превантивни мерки. Рисковата възраст също се изчислява автоматично като част от HeartScore (<http://www.heartscore.org/>).^{97–99}

Рискът от ССЗ може също да бъде изразен с продължителност на целия живот, а не с 10-годишен хоризонт, например калкулаторът LIFE-CVD (LIFETIME-perspective CardioVascular Disease, Доживотна перспектива на сърдечно-съдовата болест) (Приложение за изчисляване на риска от ССЗ или <https://www.u-prevent.com>) (вижте също *Каре 1*).⁷⁸ Моделите за прогнозиране на доживотния риск от ССЗ идентифицират лица с висок риск както в краткосрочен, така и в дългосрочен план. Такива модели отчитат прогнозния риск в контекста на конкуриращи се рискове от други заболявания през оставащата очаквана продължителност на живота на индивида. Подобен подход, който също използва доживотната перспектива, е да се изчисли ползата за целия живот от превантивните интервенции.⁷⁸ Доживотната полза от превантивни интервенции може да се изрази като печалба в живота без ССЗ (години), което е по-лесно за комунициране с пациента и може да помогне на споделения процес на вземане на решения.

3.3. Потенциални модификатори на риска

Освен конвенционалните рискови фактори за ССЗ, включени в диаграмите на риска, допълнителни рискови фактори или видове индивидуална информация също могат да променят изчисления риск. Оценката на потенциален модификатор може да се има предвид, ако:

- Подобрява мерките за прогнозиране на риска, като дискриминация или прекласификация (например чрез изчисляване на нетния индекс за прекласифициране).
- Въздействието на общественото здраве е ясно (напр. брой, необходим за скрининг или нетна полза).

- Изпълнимо е в ежедневната практика.
- Налична е информация не само за това как рискът се увеличава при неблагоприятен резултат, но също така и за това как рискът намалява, ако модификаторът покаже благоприятен резултат.
- Литературата за този потенциален модификатор не е изкривена от публикационни пристрастия.

Много малко потенциални модификатори покриват всички тези критерии. Мета-анализите в тази област са, например, податливи на значителни публикационни отклонения.¹⁰⁶ Също така, точният начин за интегриране на допълнителна информация върху обикновените входни параметри на калкулатора на риска е най-често неизвестен. И накрая, липсват като цяло RCTs, за да бъде определено дали допълнителната информация за риска в крайна сметка води до подобрени здравни резултати.

Оценката на потенциалните модификатори на риска изглежда особено уместна, ако рискът на индивида е близо до прага за вземане на решение. В ситуации с нисък или много висок риск допълнителната информация е по-малко вероятно да промени управленските решения. Броят на лицата в тази „сива зона“ е голям. Следователно, осъществимостта се превръща в ограничение, тъй като модификаторите стават по-сложни или скъпи, като например някои техники за изобразяване.

Трябва да се внимава да не се използват модификатори на риска само за увеличаване на оценките на риска, когато профилът на модификатора е неблагоприятен, но и обратното. Въпреки че неблагоприятният модификатор на риска може да увеличи изчисления риск на индивида, по-благоприятен профил, отколкото би се очаквал въз основа на други характеристики на пациента, трябва да има обратен ефект. И накрая, важно е да се признае, че степента, до която изчисленият абсолютен риск е повлиян от модификаторите, по принцип е много по-малка от (независимите) RRs, докладвани в литературата за тези модификатори.¹⁰⁷

Вземайки предвид горните факти, ние обобщаваме в този раздел литературата върху няколко популярни модификатори на риска.

3.3.1. Психосоциални фактори

Психосоциалният стрес е свързан, в зависимост от дозата, с развитието и прогресията на АС-ССЗ, независимо от конвенционалните рискови фактори и пола. Психосоциалният стрес включва симптоми на стрес (т.е. симптоми на психични разстройства), както и стресори като самота и критични житейски събития. RRs на психосоциалния стрес обикновено са между 1,2 и 2,0^{108,109} (*Допълнителна таблица 4*). Обратно, по-

казателите за психично здраве, като оптимизъм и силно чувство за цел, са свързани с по-нисък риск.¹⁰⁹ Психосоциалният стрес има преки биологични ефекти, но е също така силно свързан със социално-икономическите и поведенчески рискови фактори (напр. тютюнопушене, лошо спазване).^{100,109–113} Макар че асоциациите на психосоциалния стрес със ССЗ здраве са силни, само за „жизненото изтощение“ е доказано е, че подобрява прекласификацията на риска.¹⁰¹ Поради важността на симптомите на стрес сред пациентите с АС-ССЗ, няколко препоръки и научни заявления препоръчват скрининг на пациенти с АС-ССЗ за психологичен стрес^{113–115} (*Каре 2 и Допълнителна таблица 5*). Неотдавнашно проспективно кохортно проучване със среден срок на проследяване 8,4 години съобщава за благоприятни ефекти от скрининга за депресия върху големите събития при АС-ССЗ.¹⁰²

3.3.2. Етническа принадлежност

Европа включва много граждани, чийто етнически произход произлиза от страни като Индия, Китай, Северна Африка и Пакистан. Като се има предвид значителната вариабилност на рисковите фактори за АС-ССЗ между групите имигранти, нито една оценка на риска от ССЗ не се представя адекватно във всички групи. По-скоро използването на мултиплициращ фактор би било полезно за отчитане на риска от ССЗ, наложен от етническата принадлежност, независимо от други рискови фактори в рисковия скор. Най-съвременните релевантни данни идват от констатациите на QRISK3 във Великобритания,¹⁰⁵ въпреки че те се фокусират върху по-широк спектър резултати от ССЗ, а не просто върху смъртността от ССЗ.

Имигрантите от Южна Азия (особено Индия и Пакистан) имат по-високи нива на ССЗ, независимо от другите рискови фактори, докато уеднаквените рискове от ССЗ изглеждат по-ниски в повечето други етнически групи. Причините за тези различия остават недостатъчно проучени, както и рисковете, свързани с други етнически произходи. Въз основа на тези данни, следните корекционни фактори, базирани на данни от Великобритания, могат да бъдат използване при оценка на риска от ССЗ с помощта на рискови калкулатори.¹⁰⁵ В идеалния случай трябва да се използват специфични за страната и калкулатора на риска RRs, тъй като въздействието на етническата принадлежност може да варира между региони и рискови калкулатори.

- Южна Азия: умножете риска по 1,3 за индийците и бангладешците и 1,7 за пакистанците.
- Други азиатци: умножете риска по 1,1.
- Черни Кариби: умножете риска по 0,85.
- Черни африканци и китйци: умножете риска по 0,7.

Каре 2. Основни теми за психосоциална оценка

Едновременна диагностична оценка	Най-малко един на всеки пет пациенти е с диагноза психично разстройство, обикновено проявяващо се с телесни симптоми (напр. стягане в гърдите, недостиг на въздух). Следователно лекарите трябва да бъдат еднакво внимателни както към соматичните, така и към емоционалните причини за симптомите.
Скрининг	Препоръчват се скринингови инструменти за оценка на депресия, тревожност и безсъние (напр. Въпросник за здравето на пациентите, ¹¹⁶ вижте <i>Допълнителна таблица 5</i>). ^{117,118}
Стресори	Има прости въпроси, за да влезете в разговор за значими стресови фактори: ¹¹² Притеснявате ли се от стрес в работата, финансови проблеми, трудности в семейството, самота или някакви стресови събития?
Нужда от подкрепа за психично здраве	Интересувате ли се от препращане към психотерапевт или служба за психично здраве?

3.3.3. Изобразяване

3.3.3.1. Коронарен артериален калций

Скорингът на коронарния артериален калций (КАК) може да прекласифицира риска от ССЗ нагоре и надолу в допълнение към конвенционалните рискови фактори и по този начин може да се разглежда при мъже и жени с изчислени рискове около праговете за вземане на решение.^{103,104} Наличността и рентабилността на мащабното сканиране за КАК трябва обаче да се разглеждат в локо-регионален контекст (вж. *подраздел 2.3* върху рентабилността). Ако се открие КАК, неговата степен трябва да се сравни с това, което би се очаквало за пациент от същия пол и възраст. По-високият от очакванията КАК увеличава изчисления риск на лицето, докато отсъстващият или по-нисък от очакването КАК се свързва с по-нисък от изчисления риск. Точкуването на КАК не предоставя директна информация за общото натоварване на плаките или тежестта на стенозата и може да бъде ниско или дори нулево при пациенти на средна възраст с мека некалцирана плака. Съветите към клиниките са да се консултират със съществуващите протоколи за подробности как да оценяват и интерпретират скоростите за КАК.

3.3.3.2. Контрастна компютър-томографска коронарна ангиография

Контрастната компютърна томографска ангиография (КТА) позволява идентификация на коронарните стенози и предсказва сърдечни събития.¹¹⁹ В проучване SCOT-HEART (Шотландска компютърна томография на сърцето) 5-годишният процент на коронарна смърт или миокарден инфаркт е бил намален, когато контрастната КТА е бил използвана при пациенти със стабилна гръдна болка.¹²⁰ В проучване SCOT-HEART (Шотландска компютърна томография на сърцето) 5-годишният процент на коронарна смърт или миокарден инфаркт е бил намален, когато КТА с контраст е бил използвана при пациенти със стабилна гръдна болка.¹²⁰ Релативната редукция на миокардния инфаркт е била сходна при пациенти с несърдечна гръдна болка. Не е известно дали КТА с контраст подобрява класификацията на риска или добавя прогностична стойност към оценката на КАК.

3.3.3.3. Каротиден ултразвук

Системното използване на дебелината на интима-медия (IMT) за подобряване на рисковата преценка не се препоръчва, поради липсата на методологична стандартизация и липсата на добавена стойност на IMT при прогнозиране на бъдещи ССЗ събития, дори в групата със среден риск.¹²¹

Плаката се дефинира като наличие на задебеляване на фокална стена, което е >50% по-голямо от заобикалящата съдова стена, или като фокална област с измерване на IMT >1,5 mm, която проминава в лумена.¹²² Въпреки че доказателствата са по-малко разпространени, отколкото КАК, оценката на плака на каротидната артерия с помощта на ултразвук вероятно също прекласифицира риска от ССЗ,^{104,122} и може да се счита за рисков модификатор при пациенти с междинен риск, когато не е възможно изчисляване на КАК скор.

3.3.3.4. Артериална ригидност

Артериалната ригидност обикновено се измерва чрез използване на скоростта на аортната пулсова вълна или индекса на артериално увеличение. Проучванията показват, че артериалната ригидност предсказва бъдещ риск от ССЗ и подобрява класификацията на риска.¹²³ Въпреки това, трудностите при измерване и съществените отклонения на публикации¹⁰⁶ оспорват широкото използване.

3.3.3.5. Глезенно-брахиален индекс

Оценките са, че 12–27% от лицата на средна възраст имат глезенно-брахиален индекс (ABI) <0,9, около 50–89% от които нямат типична клаудикация.¹²⁴ Мета-анализът на данните за отделни пациенти са установили, че потенциалът за прекласификация на ABI е ограничен, може би с изключение на жени със среден риск.¹²⁵

3.3.3.6. Ехокардиография

Поради липсата на убедителни доказателства, че подобрява прекласификацията на риска от ССЗ, ехокардиографията не се препоръчва като подобрител на прогнозния СС риск.

3.3.4. Уязвимост

Уязвимостта е многоизмерно състояние, независимо от възрастта и мултиморбидността, което прави индивида по-уязвим към въздействието на стресовите фактори. Той представлява функционален рисков фактор за неблагоприятни резултати, включително висока СС и не-СС заболяемост и смъртност.^{126,127}

Уязвимостта не е като стареенето и двете не трябва да се бъркат. Честотата на уязвимостта се увеличава с възрастта, но хората на една и съща хронологична възраст могат да се различават значително по отношение на здравословното състояние и жизнеността. „Биологичната възраст“ е много по-важна в контекста на клиничния статус (включително признаци на уязвимост) и тежките клинични резултати (включително податливост на ССЗ).^{126,127} По подобен начин, въпреки че наличието на коморбидности може да обостри уязвимостта на индивида, слабостта не е същата както мултиморбидността (вж. *подраздел 6.7*).

Скринингът за уязвимост е показан при всеки възрастен пациент, но трябва да се извършва и при всяко лице, независимо от неговата/нейната възраст, когато е изложен на риск от ускорено стареене.^{126,127} Повечето инструменти се отнасят до уязвими характеристики, включително бавност, слабост, ниска физическа активност (РА), изтощение и измършавяване (напр. Fried scale, Short Physical Performance Battery, Rockwood Clinical Frailty Scale, сила на ръкохватката, скорост на походка).^{126–129} Оценката на слабостта е важна на всеки етап от траекторията на СА-ССЗ. По време на остро ССЗ събитие обаче, оценката на слабостта е по-трудна и или разчита на снемане на анамнеза, или трябва да бъде отложена до момента, когато пациентите се върнат в стабилно състояние.

Уязвимостта е потенциален модификатор на глобалния СС риск. Въздействието на слабостта върху риска от ССЗ се демонстрира в целия спектър на АС-ССЗ, включително хора с рискови фактори за АС-ССЗ, пациенти със субклинични АС-ССЗ, стабилни АС-ССЗ, остри мозъчни и коронарен синдроми и СН,^{126–130} със самата уязвимост, а не с класически рискови фактори за ССЗ прогнозиращи и смъртността по всички причини, и общата смъртност от ССЗ при много старите хора.^{130,131} Важно е, че способността на мерките при уязвимост за подобряване на прогнозирането на риска от ССЗ не е официално оценена. Следователно, ние не препоръчваме мерките за уязвимост да се интегрират в официалната оценка на риска от ССЗ.

Важно е, че уязвимостта може да повлияе на лечението. Нефармакологичните интервенции (например балансирано хранене, добавяне на микроелементи, физически тренировки, социално активиране), целящи предотвратяване, смекчаване или изчезване на уязвимостта, са от изключително значение.^{126,127,132} Що се отнася до фармакотерапията и имплантирането на устройства, оценката на слабостта не е ме-

тод за определяне на допустимостта за някакво конкретно лечение, а по-скоро служи за изграждане на индивидуализиран план за грижи с предварително определени приоритети. Немоощните индивиди често имат съпътстващи заболявания, полифармация и могат да бъдат по-податливи на странични ефекти от лекарства и сериозни усложнения по време на инвазивни и хирургични процедури.^{126,127}

3.3.5. Фамилна анамнеза

Фамилната анамнеза за преждевременно ССЗ е прост индикатор за риска от ССЗ, отразяващ взаимодействието на генетиката и околната среда.¹³³ В малкото проучвания, които са оценили едновременно ефектите от фамилната анамнеза и генетиката, фамилната анамнеза е останала сигнификантно свързана със ССЗ след корекция за генетични скорове.^{134,135} Въсъщност, фамилната анамнеза подобрява само незначително прогнозата за риска от ССЗ отвъд конвенционалните АС-ССЗ рискови фактори.^{136–141} Възможните обяснения са различните прилагани дефиниции на фамилната анамнеза и че конвенционалните рискови фактори за АС-ССЗ обясняват като цяло въздействието на фамилната анамнеза.

Фамилната анамнеза за преждевременно ССЗ е проста, нескъпа информация, която може да подтикне към цялостна оценка на риска при лица с фамилна анамнеза за преждевременни ССЗ.¹³⁶

3.3.6. Генетика

Етиологията на АС-ССЗ има генетична компонента, но тази информация понастоящем не се използва в превантивните подходи.¹⁴² Напредъкът на полигенните рискови скорове за стратификация на риска може да увеличи използването на генетика с превантивна цел.^{143–145} Що се отнася до АС-ССЗ обаче, има липса на консенсус относно това кои гени и съответните единични нуклеотидни полиморфизми трябва да бъдат включени и дали да се използват фактор-специфични или специфични за изхода полигенни рискови скорове.¹⁴⁶ Оценяването на полигенния риск показва известен потенциал за подобряване на прогнозирането на риска от АС-ССЗ за първична превенция,^{147–149} но точността на постепенната прогноза е сравнително скромна и се нуждае от допълнителна оценка както при мъжете, така и при жените.^{150,151} Необходими са и допълнителни доказателства за оценка на клиничната полезност на полигенните рискови скорове при други клинични условия, като например при пациенти с предшестващо АС-ССЗ.¹⁵²

3.3.7. Социално-икономически детерминанти

Ниският социално-икономически статус и стресът на работното място са независимо свързани с развитието и прогнозата на АС-ССЗ и при двата пола.^{153,154} Най-силната връзка е установена между ниските доходи и смъртността от ССЗ, с RR от 1,76 [95% доверителен интервал (CI) 1,45–2,14].¹⁵⁵ Стресът на работното място се определя от напрежението в работата (т.е. комбинацията от високи изисквания и нисък контрол по време на работа) и дисбаланса между усилия и възнаграждение. Има предварителни доказателства, че вредното въздействие на стреса на работното място върху АС-ССЗ здраве е независимо от конвенционалните рискови фактори и тяхното лечение.¹⁵⁶

3.3.8. Излагане на околната среда

Експозициите на околната среда с потенциал за промяна на риска от ССЗ включват замърсяване на въздуха и почвата,

както и надпорогови нива на шум. Оценката на индивидуалното кумулативно излагане на замърсители и шум остава предизвикателство, но когато е налично, може да повлияе на индивидуалната оценка на риска.

Компонентите на замърсяване на външния въздух включват прахови частици във въздуха [ПЧ; вариращи по размер от едри частици с диаметър 2,5–10 µm, до фини (<2,5 µm; ПЧ_{2,5}) и ултрафини (<0,1 µm)], и газообразни замърсители (напр. озон, нитроген диоксид, летливи органични съединения, въглероден оксид, серен диоксид), произведени най-вече чрез изгаряне на изкопаеми горива. Замърсяванията на почвата и водата също са модификатори на риска от ССЗ; повишената експозиция на олово, арсен и кадмий е свързана с множество резултати от ССЗ, включително хипертония, коронарна сърдечна болест (КСБ), инсулт и смъртност от ССЗ.¹⁵⁷ Околното замърсяване с ПЧ наскоро беше класирано като водещ модифицируем рисков фактор за смърт, а също така отговорен за коригираните години живот с инвалидност на глобално ниво.¹⁵⁸ Скоросен модел изчисли, че загубата на продължителността на очаквания живот, поради замърсяване на въздуха, е подобна, а дори надвишава тази, която се дължи на тютюнопушене, предизвиква повишена глобална смъртност, изчислена на 8,8 милиона годишно.¹⁵⁹

Краткосрочните ефекти върху смъртността са свързани предимно с излагане на ПЧ, азотен диоксид и озон, със средно 1,0% увеличение на общата смъртност за увеличение от 10 µg/m³ в експозицията на ПЧ_{2,5}; дългосрочните ефекти са свързани главно с ПЧ_{2,5}. Доказателствата, свързващи експозицията на ПЧ и СС събития, се основават на мащабни епидемиологични проучвания и експериментални проучвания. Връзките със смъртността от АС-ССЗ варират, но по-голямата част от кохортните проучвания свързват дългосрочното замърсяване на въздуха с повишен риск от фатална или нефатална КАБ и с субклинична атеросклероза. Доказателствата сочат, че намаляването на PM_{2,5} е свързано с подобрения на възпалението, тромбозата и оксидативния стрес и намаляване на смъртността от исхемична болест на сърцето.^{38,160,161} Тъй като е трудно да бъдат получени достатъчно точни оценки на индивидуалната експозиция, понастоящем е трудно да се изчисли официалната рекласификация на риска.

Препоръки за риск от сърдечно-съдови заболявания, свързани със замърсяване на въздуха

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Пациентите с (много) висок риск от ССЗ могат да бъдат насърчени да се опитат да избегнат дългосрочно излагане на региони с високо замърсен въздух.	IIb	C
В региони, където хората са подложени на дългосрочно излагане на високи нива на замърсяване на въздуха, могат да се вземат предвид (възможни) програми за скрининг на риска от ССЗ.	IIb	C

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

3.3.9. Биомаркери в кръвта или урината

Предложени са много биомаркери за подобряване на стратификацията на риска. Някои може да са причинно-следствени [напр. липопротеин(а), отразяващ патогенна липидна фракция], докато други може би отразяват подлежащите механизми.

зми (напр. С-реактивен протеин, отразяващ възпаление) или да показват ранно сърдечно увреждане (например натриуретични пептиди или високочувствителен сърдечен тропонин).

В Препоръките от 2016 г.² ние препоръчахме да не се използва рутинна употреба на биомаркери, тъй като повечето от тях не подобряват прогнозирането на риска, а пристрастието в публикацията сериозно изкривява доказателствата.^{106,162} Нови проучвания потвърдиха, че С-реактивният протеин има ограничена допълнителна стойност.¹⁰³ Има подновен интерес към липопротеин (а), но също така осигурява ограничена допълнителна стойност по отношение на потенциала за прекласификация.^{163,164} Сърдечните биомаркери са обещаващи,^{165,166} но е необходима още работа.

3.3.10. Телесен състав

През последните десетилетия, BMI при деца, юноши и възрастни се е увеличил значително в световен мащаб.⁴³ В обсервационни проучвания, смъртността по всички причини е минимална при BMI 20 – 25 kg/m², с J- или U-образна връзка при настоящи пушачи.^{45,46} Менделовите рандомизационни анализи подсказват линейна връзка между BMI и смъртността при никога непушили и J-образна връзка при винаги пушили.⁴⁴ Мета-анализ е направил заключение, че както BMI, така и обиколката на талията са по подобен начин силно и непрекъснато свързани с АС-ССЗ при по-възрастните и младите, както и при мъжете и жените.⁴⁷

Сред тези с установена АС-ССЗ доказателствата са противоречиви. Системните прегледи на пациенти с ОКС или СН са предположили „парадокс на затлъстяването“, при който затлъстяването изглежда защитава.^{167,168 169} Всъщност, това доказателство трябва да се интерпретира с повишено внимание, тъй като може да действат обратна причинно-следствена връзка и други пристрастия.⁴⁵

3.3.10.1. Кой индекс на затлъстяване е най-добрият предиктор за сърдечносъдов риск?

BMI може да се измерва лесно и се използва широко за дефиниране на категории телесно тегло (вж. *Допълнителна таблица б*). Телесните мазнини, съхранявани във висцерални и други извънматочни депа, носят по-висок риск от подкожните мазнини. Налични са няколко мерки за глобална и коремна мазнина, от които обиколката на талията е най-лесната за измерване. Праговете на СЗО за обиколка на талията са широко приети в Европа. Препоръчват се две нива на действие:

- Обиколка на талията $\geq$ 102 cm при мъжете и $\geq$ 88 cm при жените: телесното тегло повече да не нараства
- Обиколка на талията $\geq$ 102 cm при мъжете и $\geq$ 88 cm при жените: препоръчва се намаляване на теглото.

При различните етноси може да се изискват различни гранични стойности за антропометрични измервания.

Фенотипът „метаболично здравословно затлъстяване“, дефиниран от наличието на затлъстяване при липса на метаболически рискови фактори, придоби интерес. Дългосрочните резултати подкрепят идеята, че метаболично здравословното затлъстяване е преходна фаза, преминаваща по-скоро към глюкометаболни аномалии, отколкото към специфично „състояние“.¹⁷⁰

3.3.10.2. Ре-класификация на риска

Връзките между BMI, обиколка на талията, а съотношението талия-ханш и ССЗ се запазват след корекция за конвенционални рискови фактори. Тези мерки обаче не подобряват прогнозирането на риска от ССЗ, както е оценено чрез прекласификация.⁴⁷

Препоръки за оценка на сърдечно-съдовите заболявания при специфични клинични състояния

Клинични състояния	Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
ХББ	При всички пациенти с ХББ, със или без ЗД, се препоръчва подходящ скрининг за АС-ССЗ и прогресия на бъбречното заболяване, включително проследяване на промените в албуминурията. ¹⁷²	I	C
Карцином	Препоръчва се мониториране на сърдечната дисфункция с помощта на техники за изобразяване и циркулиращи биомаркери преди, периодично по време на, и след лечение на карцином. ¹⁷³	I	B
	Кардиопротекция при пациенти с висок риск (тези, които получават високи кумулативни дози или комбинирана лъчетерапия), получаващи антрациклинова химиотерапия, може да се вземе предвид за предотвратяване на ЛК дисфункция. ^{174,175}	IIb	B
	При пациенти на лечение за карцином се препоръчва скрининг за рискови фактори за АС-ССЗ и оптимизиране на СС рисков профил.	I	C
ХОББ	Препоръчва се всички пациенти с ХОББ да бъдат изследвани за АС-ССЗ и за рискови фактори за АС-ССЗ.	I	C
Инфламаторни състояния	Оценката на общия риск за ССЗ може да се обмисли при възрастни с хронични възпалителни състояния. ¹⁷⁶	IIb	B
	При възрастни с ревматоиден артрит трябва да се вземе умножаване на изчисления общ риск от ССЗ с фактор 1,5. ^{177,178}	IIa	B
Мигрена	При оценката на риска от ССЗ трябва да се има предвид наличието на мигрена с аура. ^{179–181}	IIa	B
	Избягване на комбинирани хормонални контрацептиви може да се вземе предвид при жени с мигрена с аура. ^{182,183}	IIb	B
Нарушения на съня и ОСА	При пациенти със СА-ССЗ, затлъстяване и хипертония е показан редовен скрининг за невъзстановителен сън (напр. с въпроса: „колко често сте се притеснявали от проблеми със заспиването или спането, или прекалено дълго спане?“).	I	C
	Ако има значителни проблеми със съня, които не се повлияват в рамките на 4 седмици на хигиена на съня, се препоръчва насочване към специалист.	I	C

Продължава

Продължение			
Психични разстройства	Препоръчва се психичните разстройства със значително функционално увреждане или намалено използване на здравни системи да се разглеждат като влияещи на общия СС риск.	I	C
Условия специфични за пола	При жени с анамнеза за пре-eklampsia и/или индуцирана от бременност хипертония, трябва да се вземе предвид периодичен скрининг за хипертония и ЗД. ^{184–187}	Ila	B
	При жени с анамнеза за синдром на поликистозни яйчници или гестационен ЗД трябва да се вземе предвид периодичен скрининг за ЗД. ^{188–191}	Ila	B
	При жени с анамнеза за преждевременно или мъртво раждане може да се обмисли периодичен скрининг за хипертония и ЗД. ^{192,193}	Ilb	B
	Оценката на риска от ССЗ трябва да се вземе предвид при мъже с ЕД.	Ila	C

АС-ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; ХББ = хронична бъбречна болест; ХОББ = хронична обструктивна белодробна болест; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; ССЗ = сърдечно-съдова болест; ЗД = захарен диабет; ЕД = еректилна дисфункция; ЛК = левокамерен/а/о/и; ОСА = обструктивна сънна апнея.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

3.3.10.3. Оценка на рисковите фактори и риска от сърдечно-съдови заболявания при хора със затлъстяване

Трябва да се обмисли цялостна оценка на риска от ССЗ при лица с неблагоприятен телесен състав. Основните свързани с риска последствия от затлъстяването включват хипертония, дислипидемия, инсулинова резистентност, системно възпаление, протромботично състояние, албуминурия, както и намаляване на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR)¹⁷¹ и развитието на ЗД тип 2, СС събития, както и СН и ПМ.

3.4. Клинични състояния

Индивидуалните изчислени рискове от ССЗ, оценени от конвенционалните рискови фактори в рискови скорове, подлежат на прецизиране чрез потенциални модификатори на риска, както е подчертано в *раздел 3.3*. Освен тези потенциални модификатори, специфични клинични състояния могат да повлияят на риска от ССЗ. Тези клинични състояния често увеличават вероятността от ССЗ или са свързани с по-лоша клинична прогноза. Настоящият раздел разглежда някои от тези състояния, които често не са включени в традиционните рискови резултати, но могат да бъдат интегрирани в някои национални рискови скорове. Тук обсъждаме как тези условия увеличават този риск.

Много клинични състояния споделят общи рискови фактори за ССЗ и АС-ССЗ и следователно лечението им позволява синергично намаляване на общото болестно натоварване.

3.4.1. Хронична бъбречна болест

В световен мащаб, общият брой на лицата с хронична бъбречна болест (ХББ), които не са лекувани с бъбречна заместителна терапия, беше приблизително 850 милиона през 2017 г.¹⁹⁴ Този брой представлява разпространение от 10–12% сред мъжете и жените. ХББ е третата най-бързо растяща причина за смърт в световен мащаб.¹⁹⁵

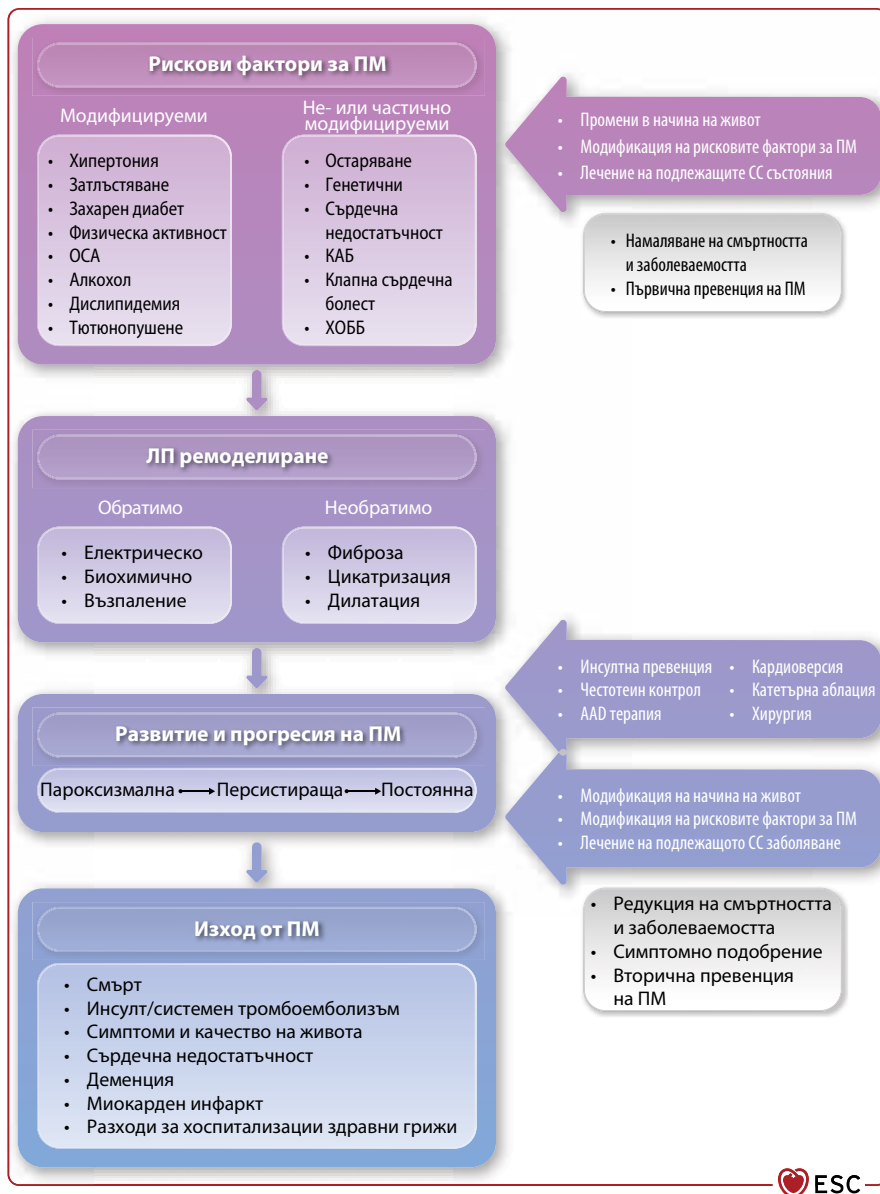
ХББ се дефинира като аномалии на бъбречната структура или функция, присъстващи в продължение на >3 месеца, със здравни последствия. Критерии и маркери за бъбречно увреждане, по-специално бъбречно заболяване, дължащо се на ЗД, са албуминурията [съотношение албумин към креатинин (ACR) >30 mg/g в капки урина] и скорост на гломерулна филтрация (GFR) <60 ml/min/1,73 m². GFR може да бъде изчислена от (eGFR) по калибрирания серумен креатинин и получените уравнения, чрез използване на формулата за колаборация CKD-EPI (Епидемиология на хроничната бъбречна болест). Тежестта на бъбречното заболяване се дели на етапи (категории) според нивото на GFR и албуминурията; пациент с eGFR <60 mL/min/1,73 m² се класифицира като стадий 3а на ХББ, което обозначава напреднало увреждане на бъбречната функция.¹⁷²

Сред хората с ХББ, ССЗ е водещата причина за заболяемост и смърт.¹⁹⁶ Дори след корекция на познатите рискови фактори за КАБ, включително ЗД и хипертония, рискът за смърт нараства прогресивно с влошаване на ХББ.¹⁹⁷ Тъй като GFR намалява по-надолу от 60–75 mL/min/1,73 m², вероятността от развитие на КАБ увеличава линейно,¹⁹⁸ до три пъти риска от смъртност от ССЗ при достигане на eGFR до 15 mL/min/1,73 m². Бъбречната болест е свързана с много висок СС риск. Сред хората с ХББ има високо разпространение на традиционните рискови фактори за КАБ, като ЗД и хипертония. Използването на КАК скор за стратификация на риска при пациенти с ХББ би могъл да бъде обещаващ инструмент.^{199–203} Освен това, хората с ХББ са изложени и на други нетрадиционни рискови фактори за АС-ССЗ, като такива свързани с уремия, включително възпаление, оксидативен стрес и стимулиращи съдова калцификация. ХББ и бъбречната недостатъчност не само увеличават риска от КАБ, но променят също така и клиничната му изява и основните симптоми.²⁰⁴

3.4.2. Предсърдно мъждене

Предсърдното мъждене (ПМ) изглежда е свързано с повишен риск от смърт и от ССЗ и бъбречно заболяване.²⁰⁵ Освен това, ПМ изглежда е по-силен рисков фактор за ССЗ при жените, отколкото при мъжете.²⁰⁶

Разпространението на ПМ варира между 2% и 4%, като се очаква 2,3-кратно покачване, отчасти поради застаряване на населението и засиленото търсене на недиагностицираното ПМ, както и на по-ниска СС смъртност.²⁰⁷ Коригираната по възраст честота, разпространението и рискът от ПМ през целия живот са по-ниски при жените спрямо мъжете и при небелите спрямо белите кохорти.^{208,209} Оценката на доживотния риск от ПМ сега е 1 на 3 лица с европейски произход при индексна възраст от 55 години.²¹⁰ Обременяването с рискови фактори на АС-ССЗ и коморбидностите, включително фактори на начина на живот, и възрастта повлияват значително доживотния риск за развитие на ПМ.^{211–213} Наблюдаваният ефект от клиничното натоварване с рискови фактори на АС-ССЗ и множество коморбидности върху доживотния риск от ПМ (значително нарастване от 23,4% сред индивидите с оптимален профил на клиничните рискови фактори до 33,4% и съответно 38,4% при тези с гранични и повишени клинич-



Фигура 9: Роля на рисковите фактори и коморбидностите при предсърдно мъждене.²¹⁵

ПМ = предсърдно мъждене; КАБ = коронарна артериална болест; ХОББ = хронична обструктивна белодробна болест; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; ЗД = захарен диабет; СН = сърдечна недостатъчност; ОСА = обструктивна сънна апнея.

ни рискови фактори)²¹⁴ предполага, че ранната интервенция и контрола на модифицируемите рискови фактори за АС-ССЗ могат да намалят инцидентното ПМ. Континуумът на нездравословния начин на живот, рисков(и) фактор(и) и ССЗ могат да допринесат за предсърдно ремоделиране/кардиомиопатия и развитие на ПМ, което обикновено е резултат от комбиниран ефект на множество взаимодействащи фактори (Фигура 9).²¹⁵ Управлението на рисковите фактор и ССЗ намалява тежестта на ПМ. Таргетната терапия на основните състояния може да подобри значително поддържането на синусовия ритъм при пациенти с персистиращо ПМ и СН.²¹⁶ Въпреки това, проучвания, насочени към изолирано управление само на специфични състояния (напр. хипертония), дават непоследователни резултати.²¹⁷

Общият годишен риск от исхемичен инсулт при пациенти с ПМ е 5%, но варира значително в зависимост от комор-

бидностите.²¹⁵ Кардиоемболичните инсулти свързани с ПМ обикновено са по-тежки и се повтарят често.²¹⁸ Нещо повече, ПМ изглежда по-силен предиктор за инсулт при жените, отколкото при мъжете.²¹⁵ ПМ е свързан и с нарушена когнитивна функция, варираща от леко когнитивно увреждане до деменция.²¹⁹ ПМ се свързва независимо с два пъти повишен риск от смъртност по всички причини при жените и 1,5 пъти повишен риск при мъжете.²²⁰ В една популация най-честите причини за смърт са били СН (14,5%), малигненост (23,1%) и инфекция/сепсис (17,3%), докато смъртността, свързана с инсулт, е била само 6,5%.²²¹ Тези данни показват, че в допълнение към лечението с антикоагулация и СН коморбидните състояния трябва да бъдат лекувани активно, за да бъдат намалени свързаните с ПМ смъртност и заболеваемост.

Що се отнася до АН, както заседналият начин на живот, така и много високите нива на АН са свързани с развитието

на ПМ (U-образна асоциация), чрез различни механизми. Освен това, когато ПМ се развие при спортисти, това не е свързано със същия повишен риск от инсулт.

3.4.3. Сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност (СН) с исхемичен произход представлява тежка клинична проява на АС-ССЗ. И обратно, самата СН (с предимно исхемична етиология) повишава риска от СС събития (миокарден инфаркт, аритмии, исхемичен инсулт, СС смърт).

Безсимптомната ЛК дисфункция (сistolна и/или диastолна дисфункция), както и явната симптомна СН [в целия спектър на ЛКИФ, т.е. СН с намалена фракция на изтласкване (СННИФ), СН със средна фракция на изтласкване,²²² и СН със запазена фракция на изтласкване (СНзИФ)] повишава риска от спешни хоспитализации за ССЗ (включително хоспитализации поради влошаване на СН) и СС и смъртни случаи по всички причини.

Тези неблагоприятни ефекти върху клиничните резултати са демонстрирани при безсимптомни лица без явно ССЗ при пациенти с остър и предходен миокарден инфаркт, при пациенти с остър и предходен инсулт и при пациенти с други клинични прояви на ССЗ.²²³

Диагнозата исхемична СН поставя лицата в много висок СС риск и обосновава препоръките като терапевтични стратегии за вторична превенция. Освен това, за пациенти със симптомна СННИФ се препоръчват няколко лекарства за намаляване на риска от СС заболяемост и смъртност (вж. раздел 6.2).

3.4.4. Рак

При пациенти с карцином има припокриване между рисковите фактори за рак и АС-ССЗ, с общи биологични механизми и генетични предразположения. Поради това, превенцията и лечението им е от полза за намаляване както на ССЗ, така и на риска за карцином. Освен това, степените на разпространение на риска от ССЗ зависи както от токсичността на ССЗ на лечението, така и от фактори свързани с пациента. Благодарение на скорошните подобрения на клиничния изход при много пациенти с карцином, смъртността от ССЗ може в крайна сметка да надхвърли тази от повечето форми на раков рецидив.^{224,225}

Бързо разширяващото се разнообразие от нови противоракови лекарства/адювантни терапии демонстрира широк спектър от ранни и късни странични ефекти на ССЗ, включително кардиомиопатия, ЛК дисфункция, СН, хипертония, КАБ, аритмии и други наранявания. Следователно, ефективните стратегии за прогнозиране и превенция на СС токсичност са от критично значение. Латентността и тежестта на кардиотоксичността на лъчетерапията, както и ускорената атеросклероза и мозъчно съдова болест, са свързани с множество фактори, включително дозата (общо на фракция), обема на облъченото сърце, едновременното приложение на други кардиотоксични лекарства, и пациентски фактори (които включват, наред с други фактори, по-млада възраст, традиционни рискови фактори и анамнеза за сърдечно заболяване).^{226,227} Нещо повече, радио- и химиотерапията може да окажат директни съдови ефекти и да повишат свързаните с атеросклерозата СС резултати.^{227,228}

3.4.4.1. Диагностика и скрининг

Признаците или симптомите на сърдечна дисфункция трябва да се проследяват преди и периодично по време и след лечение на рак за ранно откриване на промени при паци-

енти, получаващи потенциално кардиотоксична химиотерапия. Понастоящем се препоръчва откриване на субклинични аномалии с помощта на образна диагностика и измерване на циркулиращи биомаркери (като сърдечни тропонини и натриуретични пептиди).^{173,229} Измерванията на миокардния стрейн, особено систоличния глобален надлъжен стрейн, могат да предхождат значимото намаляване на ЛКИФ.^{230–233}

3.4.4.2. Превенция на кардиотоксичност и сърдечносъдови рискови фактори

RCT на превантивна терапия с инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и/или бета-блокери след трастузумаб или антрациклини са докладвали противоречиви резултати.^{230,234,235} Основните ползи са по-слабо изразено ремоделиране на ЛК или намален спад на ЛКИФ, наблюдаван със сърдечен магнитен резонанс, но преминаването към по-добър изход остава спекулативно.

Упражненията трябва да бъде силно препоръчани. По-специално, аеробните упражнения се считат за обещаваща нефармакологична стратегия за предотвратяване и/или лечение на токсичността при химиотерапията.²³⁶ Едно проучване е показало значително по-висок риск от ССЗ при преживелите рак в детска възраст, отколкото при възрастни контроли без рак, и особено при преживели рак при възрастни с подлежащи рискови фактори за АС-ССЗ.²³⁷ Поради това, в тази популация се препоръчва агресивно управление на рисковите фактори за АС-ССЗ.

3.4.5. Хронична обструктивна белодробна болест

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е комплексно, прогресиращо респираторно заболяване и в момента е четвъртата водеща причина за смърт в света. Характеризира се с хронично ограничаване на въздушния поток с респираторни симптоми и е свързано с повишена възпалителна реакция и аномалии на дихателните пътища, причинени от значително излагане на вредни частици или газове (главно тютюнопушене). Въпреки че ХОББ е призната и задълбочено изследвана като СС коморбидност, нейната роля като рисков фактор за АС-ССЗ не е добре установена. Независимо от това, пациентите с ХОББ имат два до три пъти повишен риск от ССЗ в сравнение със съответни по възраст контроли,, когато са коригирани за тютюнопушене. Пациентите с лека до умерена ХОББ са 8–10 пъти по-склонни да умрат от АС-ССЗ, отколкото от дихателна недостатъчност, като имат по-висок процент на хоспитализация и смърт поради ССЗ, инсулт и СН.^{238,239} ССЗ също протича не-диагностицирано; по-малко от една трета от пациентите с ХОББ с електрокардиографски (ЕКГ) данни за миокарден инфаркт са диагностицирани със ССЗ.²⁴⁰ Смъртността от ССЗ нараства с 28%, а честотата на нефаталните коронарни събития с 20%, за всяко намаление с 10% на форсирания експираторен обем за 1 секунда (FEV1).²⁴¹ Острите екзацербации на ХОББ, главно поради инфекции, са чести и са отговорни за четирикратно увеличение на СС събития.²⁴² Рискът от миокарден инфаркт, както и исхемичен инсулт се повишава през 3-те месеца след остра екзацербация.²⁴³

Високата честота на ССЗ при пациенти с ХОББ може да се обясни с факта, че и двете заболявания споделят общи рискови фактори, като тютюнопушене, стареене, хипертония и дислипидемия.²⁴⁴ Метаболитен синдром и намалена РА са налице при 34% от пациентите с ХОББ, а неговите най-разпространени компоненти са хипертония (56%), абдоминално

затлъстяване (39%) и хипергликемия (44%).²⁴⁵ ССЗ може да бъде причинено от хипоксия по време на тренировка поради свръхраздуване на белите дробове, висока сърдечна честота в покой, нарушен вазодилаторен капацитет и периферен, сърдечен и неврохуморален симпатиков стрес. Атеросклерозата и калцификацията на коронарните артерии може да са резултат от оксидативен стрес и намаляване на молекулите против стареене, причиняващи както белодробно, така и съдово стареене.²⁴⁶ Системното възпаление е забележимо при ХОББ, с циркулиращи биомаркери във високи концентрации и свързано с повишена смъртност.²⁴⁷ Тропонинът се повишава по време на остра екзацербация на ХОББ, а 10% от хоспитализираните пациенти отговарят на дефиницията остър миокарден инфаркт (ОМИ).²⁴⁸ Нивото на В-натриуретичния пептид, ако е повишено, повишава риска от смъртност.²⁴⁹

Системното възпаление и оксидативният стрес, причинени от ХОББ, предизвикват съдово ремоделиране, сква-ност и атеросклероза, и предизвикват „прокоагулантно“ състояние, което засяга всички видове съдове.²⁵⁰ Когнитивното увреждане и деменция, поради мозъчно микросъдово увреждане, корелират с тежестта на ХОББ; пациентите имат 20% повишен риск както от исхемичен, така и от хеморагичен инсулт, който може да бъде до седем пъти по-чест след остра екзацербация.²⁵¹ ПАБ е налице при около 9% от пациентите с ХОББ,²⁵² които имат почти удвоен риск от развитие на ПАБ,²⁵³ както и повишена честота на каротидните плаки, свързани с тежестта на заболяването.²⁵⁴ И накрая, ХОББ е позитивно свързана с аневризма на коремната аорта, независимо от пушаческия статус.²⁵⁵

Сърдечните аритмии са чести и могат да се дължат на хемодинамични ефекти (белодробна хипертония, диастолна дисфункция, предсърдно структурно и електрическо ремоделиране) причинени от заболяването, в комбинация с автономен дисбаланс и патологична камерна реполяризация.²⁵⁶ ПМ е често, пряко свързано с FEV1, обикновено се предизвиква от остри екзацербации на ХОББ и е независим предиктор за вътреболнична смъртност от ХОББ.^{257,258} ХОББ е и рисков фактор за независима от ЛКИФ камерна тахикардия.²⁵⁹ а и за внезапна сърдечна смърт, независимо от рисковия профил на ССЗ.²⁶⁰ Неразпознатата камерна дисфункция е често срещана при ХОББ,²⁶¹ въпреки че СН е 3,8 пъти по-честа при пациенти с ХОББ, отколкото при контролите.²⁶² Пациентите с чести остри екзацербации имат висока честота на диастолна дисфункция; Рискът от СНЗИФ е по-висок, поради високото разпространение на хипертонията и ЗД.²⁶³

Вземайки предвид тези факти, от изключително значение изглежда пациентите с ХОББ да се скринират за АС-ССЗ и рискови фактори на АС-ССЗ, като се има предвид, че ХОББ влияе върху точността на диагностичните тестове за ССЗ. Постигането на адекватно упражнение е трудно, вазодилаторите за миокардно перфузионно скениране могат да бъдат противопоказани, поради риск от бронхоспазм, а стресът или трансторакалната ехокардиография са често нарушени поради лоши ултразвукови прозорци. Компютърната томография, коронарната ангиография или магнитно-резонансната томография са възможни алтернативи, но остават скъпи, отнемат време и не са винаги достъпни.

Употребата на лекарства за ХОББ (т.е. дългодействащи мускаринови антагонисти и дългодействащи бета агонисти) не е свързана с общите нежелани СС събития при пациенти със стабилна ХОББ. Олодаторол може да намали риска от общи СС нежелани събития, а формотерол може да намали риска от сърдечна исхемия. Дългодействащите бета агонис-

ти могат да намалят честотата на хипертонията, но могат и да повишат риска от СН, така че трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със СН.²⁶⁴

3.4.6. Възпалителни състояния

Възпалителните състояния повишават риска от ССЗ, както остро, така и с течение на времето. Най-доброто доказателство за хронично възпаление, повишаващо риска от ССЗ, е налице за ревматоиден артрит, който увеличава риска от ССЗ с приблизително 50% над установените рискови фактори.¹⁷⁶ Следователно е подходящ нисък праг за оценка на общия риск от ССЗ при възрастни с ревматоиден артрит и трябва да се помисли за увеличаване на оценката на риска въз основа на нивото на активност на заболяването.¹⁷⁶ Съществуват и доказателства за приблизително 20% повишение на риск от ССЗ при пациенти с активно възпалително заболяване на червата.²⁶⁵

При други хронични възпалителни състояния, като псориазис¹⁷⁷ и анкилозиращ спондилит,¹⁷⁸ рискът от ССЗ може също да бъде повишен. Въпреки това, силата на доказателствата е по-слаба, както и независимостта на такива повишени рискове от класическите рискови фактори за АС-ССЗ. Въпреки това, изглежда разумно поне да се обмисли оценка на риска от ССЗ при пациенти с което и да е хронично възпалително състояние и да се вземе предвид наличието на такива състояния, когато има съмнение дали е необходимо започване на превантивни интервенции. Кумулативната тежест на заболяването и скорошната степен на възпаление са важни детерминанти на риск-повишаващия ефект.

Освен оптималното противовъзпалително лечение, СС риск при възпалителни състояния трябва да се лекува с подобни интервенции, както при общата високорискова популация, тъй като има доказателства, че традиционните методи за намаляване на риска (напр. лечение за намаляване на липидите) са също толкова полезни за предотвратяване на АС-ССЗ.

3.4.7. Инфекции (човешки имунодефицитен вирус, инфлуенца, периодонтит)

Инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV) е свързана с 19% повишен риск от LEAD и КАБ над този, който се обяснява с традиционните атеросклеротични рискови фактори.^{266,267} Въпреки това, за тези с траен брой CD4 клетки <200 клетки/мм³, рискът от инцидентни LEAD събития е почти два пъти по-висок, докато за тези с траен брой CD4 клетки ≥500 клетки/мм³, няма прекомерен риск от инцидентни LEAD събития в сравнение с неинфектирани хора.²⁶⁸

ССЗ и грипът са се свързвали отдавна, поради припокриване на пиковата честота на всяко заболяване през зимните месеци. Епидемиологичните проучвания отбелязват увеличаване на СС смъртни случаи по време на грипни епидемии, което показва, че СС усложнения на грипната инфекция, включително остра исхемична болест на сърцето и по-рядко инсулт, са важни допринасящи фактори за заболяемост и смъртност по време на грипна инфекция.

Рискът от ОМИ или инсулт е над четири пъти по-висок след респираторна инфекция, като рискът е най-висок през първите 3 дни след поставянето на диагнозата.²⁶⁹ Предотвратяването на грипа, особено чрез ваксинация, би могъл да предотврати предизвикан от грипа ОМИ.²⁷⁰

Проучванията свързват пародонталното заболяване както с атеросклероза, така и със ССЗ,^{271–273} серологичните проучвания са свързали повишените антигенови титри на периодон-

талните бактерии с атеросклеротична болест.²⁷⁴ Въпреки това, ако активното лечение или профилактиката на периодонтита се подобри, клиничната прогноза изисква допълнителни изследвания, въпреки предварителните доказателства.^{275–277}

3.4.8. Мигрена

Мигрената е силно разпространено състояние, засягащо около 15% от общото население.²⁷⁸ Има два основни типа мигрена – мигрена без аура, която е най-честият подтип, и мигрена с аура, която представлява около една трета от всички мигрени. При много пациенти и двете форми съществуват едновременно.

Наличните данни показват, че мигрената като цяло е свързана с двукратно повишен риск от исхемичен инсулт и 1,5 пъти увеличение на риска от сърдечна исхемична болест.^{179–181,279,280} Асоциациите са по-очевидни за мигрена с аура.^{179,180,280} Като се има предвид младата средна възраст на населението засегнато от мигрена, абсолютното увеличение на риска на индивидуално ниво е малко, но високо на популационно ниво, поради високото разпространение на мигрената.²⁸¹

Няколко доказателствени линии също показват, че съдовият риск при пациенти с мигрена може да се увеличи от пушенето на цигари¹⁸² и от употребата на комбинирани хормонални контрацептиви.^{183,281–283} Контрацепцията, използваща комбинирани хормонални контрацептиви, трябва да се избягва при жени с мигрена.^{282,283} Въпреки това е необходима допълнителна информация, тъй като липсват доброкачествени проучвания, оценяващи риска от инсулт, свързан с употребата на ниски дози естроген при жени с мигрена.

3.4.9. Нарушения на съня и обструктивна сънна апнея

Нарушенията на съня или необичайната продължителност на съня са свързани с повишен риск от ССЗ.^{284–286} Що се отнася до продължителността на съня, 7 часа изглежда оптимална за здравето на СС.²⁸⁷

Сред общата популация, разпространението на общите нарушения на съня е около 32,1%: 8,2% за безсъние, 6,1% за парасомния, 5,9% за хиперсомнолентност, 12,5% за нарушението неспокойни крака и движения на крайниците по време на сън и 7,1% за свързани със съня нарушения на дишането [напр обструктивна сънна апнея (ОСА)].²⁸⁸ Всички нарушения на съня са силно свързани с психични разстройства и споделят свръхвъзбудимостта като подлежащ механизъм.^{289,290}

Най-важното нарушение на дишането, свързано със съня, е ОСА, което се характеризира с повтарящи се епизоди на апнея, всеки от които надвишава 10 секунди. Въпреки силните връзки на ОСА със ССЗ, включително хипертония, инсулт, СН, КАБ и ПМ, лечението на ОСА с позитивно налягане в дихателните пътища (РАР) не е успяло да подобри тежките СС резултати при пациенти с установено ССЗ.^{291–293} Поради това са необходими намеси, които включват промяна в поведението (намаляване на затлъстяването, въздържане от алкохол), хигиена на съня и намаляване на стреса в допълнение към РАР.^{290,294} По отношение на хипертонията и ОСА, РАР слаби ефекти върху нивата на АН, но само при пациенти с потвърдена с АВРМ резистентна хипертония, които използват РАР повече от 5,8 часа/нощ.²⁹⁵

3.4.10. Психични разстройства

12-месечното разпространение на психични разстройства или разстройства на психичното здраве в общото европей-

ско население е между 27% и 38% в зависимост от източниците и дефинициите.²⁹⁶ Всички психични разстройства (напр. тревожни разстройства, соматични разстройства, разстройства на веществата, личностни разстройства, разстройства на настроението и психотични разстройства) са свързани с развитието на ССЗ и намалена продължителност на живота и при двата пола.^{297–300} Рискът нараства с тежестта на психичното разстройство и бдителността за (често неспецифични) симптоми е от решаващо значение.³⁰¹ Началото на ССЗ е свързано с приблизително 23 пъти повишен риск от психични разстройства в сравнение със здрава популация.^{115,302} В този контекст скрининг трябва да се извършва при всяка консултация (или 24 пъти годишно). 12-месечното разпространение на психичните разстройства при пациенти с ССЗ е около 40%, което води до значително по-лоша прогноза.^{100,108,303,304} Появата на ССЗ увеличава риска от извършване на самоубийство.³⁰⁵ В този контекст, трябва да се повиши осъзнаването на симптомите на тревожност и депресия.

Точният механизъм, чрез който психичните разстройства увеличават ССЗ, остава несигурен. Вредните ефекти са потенциално причинени от нездравословен начин на живот, повишена експозиция на социално-икономически стресори и кардиометаболитни странични ефекти на някои лекарства,¹¹³ но също и от директни ефекти на базираната на амигдалата система за защита на страха и други преки патофизиологични пътища.³⁰³ Злоупотребата с психостимуланти (напр. кокаин) е мощен тригер за миокардна исхемия.³⁰⁶ Освен това, способността на тези пациенти да използват адаптивно здравните системи е нарушена, поради тяхното психическо състояние (напр. не са в състояние да се доверяват на други хора и да търсят помощ, увредени способности за придържане).¹⁰⁰ Бариери от страна на доставчиците на здравни услуги са стигматизиращите нагласи, недостатъчната грамотност в областта на психичното здраве и липсата на доверие в грижите за психично здраве.^{307–309} Въпреки че пациентите с психични разстройства са с повишен риск от ССЗ, те получават по-нисък процент на признаване и лечение на традиционните рискови фактори за АС-ССЗ.³¹⁰ Предварителни доказателства сочат, че вземането под внимание на психичните разстройства подобрява класическите СС рискови модели.^{311,312}

Някои категории пациенти с обучителни затруднения и асоциирани разстройства (като синдром на Даун) са изложени на повишен риск от ССЗ, но може би не на конкретно ААС-ССЗ. Въпреки това, здравните неравенства и преобладаването на рисковите фактори за СС могат да бъдат по-големи в тези популации, въпреки че епидемиологичните изследвания са оскъдни.

3.4.11. Не-алкохолна мастна чернодробна болест

Неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) се свързва с повишен риск от инфаркт на миокарда и инсулт. NAFLD представлява натрупване на ектопична мазнина; хората с NAFLD са често с наднормено тегло или затлъстяване и не рядко имат аномални нива на АН, глюкозата и липидите. Едно скорошно проучване, изследващо дали NAFLD увеличава риска от сърдечносъдови заболявания отвъд традиционните рискови фактори³¹³, показва, че след корекция на установените рискови фактори, асоциациите не се запазват. Независимо от това, пациентите с NAFLD трябва да бъдат изчислени за риска от ССЗ, да бъдат изследвани за ЗД и да им

бъде препоръчан здравословен начин на живот с намаляване на приема на алкохол.

3.4.12. Полово-специфични състояния

3.4.12.1. Акушерски състояния

Прееклампсията (дефинирана като свързана с бременността хипертония, придружена от протеинурия) се среща при 12% от всички бременности и е свързана с повишаване на риска от ССЗ с фактор 1,5–2,7 в сравнение с всички жени,^{185,186,314} докато RR на развиващата се хипертония е 3¹⁸⁷, а ЗД е 2.^{184,185} Не е установено дали повишеният риск от ССЗ след пре-еклампсия се появява независимо от рисковите СС фактори. Обосноваността на скрининг при тези жени за поява на хипертония и ЗД обаче е доста силна. Понастоящем не изглежда необходим отделен модел на риска за жени с анамнеза за хипертонични нарушения при бременност, въпреки по-високия изходен риск.³¹⁵

Свързаната с бременността хипертония засяга 10–15% от всички бременности. Асоциираният риск от по-късно ССЗ е по-нисък, отколкото при прееклампсия, но е все пак повишен (RR 1.7–2.5).^{193,314,316,317} Също така, рискът за продължителна или бъдеща хипертония е повишен (RRs варират от 2,0 до 7,2 или още повече).^{187,318} Отново обаче е имало непълна корекция на конвенционалните рискови фактори. Рискът от развитие на ЗД е също повишен при тези жени (RR 1.6–2.0).^{314,319} Както недоносените (RR 1.6), така и мъртвородените (RR 1.5) са били свързани с умерено увеличение на риска от ССЗ.³¹⁶

И накрая, гестационният ЗД води до рязко повишен риск от бъдещ ЗД, като до 50% от засегнатите жени развиват ЗД в рамките на 5 години след бременността, както и до два пъти повишен риск от ССЗ в бъдеще.^{188,320} Скринингите чрез глюкоза на гладно или HbA1c се предпочитат пред пероралното изследване за глюкозен толеранс.^{191,321}

3.4.12.2. Неакушерски състояния

Синдромът на поликистозните яйчници засяга 5% от всички жени в техните фертилни години.^{322,323} Той е свързан с повишен риск от ССЗ.³¹⁴ Рискът от развитие на хипертония вероятно е повишен, но данните са противоречиви.³²⁴ Синдромът на поликистозните яйчници се свързва с по-висок риск от развитие на хипертония, риск от развитие на ЗД (RR 2–4),^{189,191} което подсказва, че е подходящ периодичен скрининг за ЗД.

Преждевременната менопауза се среща при около 1% от жените на възраст ≤40 години. До 10% от жените изпитват ранна менопауза, дефинирана като тази настъпваща на 45-годишна възраст.^{314,325} Ранната менопауза е свързана с повишен риск от ССЗ (RR 1.5).^{326–328} Установена е линейна обратна връзка между по-ранната менопауза и риска от ИБС, при което всяко 1-годишно намаляване на възрастта при менопауза предвещава 2% повишен риск от КСБ.³²⁹

3.4.12.3. Еректилна дисфункция

Еректилната дисфункция (ЕД), дефинирана като постоянна невъзможност за достигане и поддържане на ерекция, задоволителна за сексуалната активност, има многофакторна причина. Засяга почти 40% и повече от 50% от мъжете съответно над 40 и 60 години.^{330,331} Мъжете с ЕД имат повишен риск от смъртност по всички причини [коефициент на вероятност (OR) 1,26, 95% CI 1,01–1,57] и смъртност от ССЗ (OR 1,43, 95% CI 1,00–2,05). ЕД и ССЗ са с общи рискови фактори (хиперхолестеролемия, хипертония, инсулинова

резистентност и ЗД, тютюнопушене, затлъстяване, метаболитен синдром, заседнал начин на живот и депресия) и обща патофизиологична основа на етиологията и прогресията.^{332,333}

Лекарства, използвани за предотвратяване на ССЗ, като алдостерон рецепторни антагонисти, някои бета-блокери и тиазидни диуретици, могат да причинят ЕД.^{330,332–335} ЕД се свързва със субклинично съдово заболяване³³⁶ и предшества КАБ, инсулт и ПАБ с период, който обикновено варира от 2 до 5 години (средно 3 години). Мъжете с ЕД имат 44–59% по-висок риск от сърдечносъдови събития, 62% за ОМИ, 39% за инсулт и 24–33% за смъртност по всички причини, с по-висок риск при тези с тежка ЕД.^{337–341}

Има убедителни доказателства, че е необходима оценка на риска от ССЗ при мъже с ЕД.^{336,342} При мъже с ЕД и нисък до среден риск от ССЗ се предлага подробно профилиране на риска чрез, например КАК скор, но засага това не е подкрепено от доказателства.^{338,341} Оценката на тежестта на ЕД и физическият преглед трябва да бъдат част от първостепенната оценка на риска от ССЗ при мъжете.^{333,341} Промените в начина на живот са ефективни за подобряване на сексуалната функция при мъжете: те включват енергични физически упражнения,^{334,343} подобро хранене, контрол на теглото и спиране на тютюнопушенето.^{343–345}

4. Рискови фактори и интервенции на индивидуално ниво

4.1. Препоръки за лечение: класове, оценки и свобода на избор

Ясната комуникация за рисковете и ползите е от решаващо значение преди започване на каквото и да е лечение. Комуникацията за риска се обсъжда в *подраздел 3.2.4*, а ползите от индивидуалното лечение са тема на този раздел. Във всички сценарии, при които препоръките за индивидуални интервенции за намаляване на риска са „силни“ (клас I или IIa), е важно да се разбере, че много пациенти, които са получавали често подходяща информация за риска (в някои проучвания до 50% от случаите) имат възможност съзнателно да изберат да се въздържат от предложената интервенция. Това се отнася не само за мерките за начин на живот, но и за лекарствените интервенции. Очевидно това, което специалистите смятат за достатъчно намаляване на риска за разумно усилие или започване на лекарство с малко странични ефекти, не винаги съответства на вижданията на пациентите. Обратното също е вярно: не само че някои пациенти с (много) висок риск могат да се откажат от намеси, някои пациенти с нисък до умерен риск може да са силно мотивирани да намалят риска си още повече. Следователно, препоръките за лечение никога не са „задължителни“ за пациенти с (много) висок риск, нито има интервенции, които са „забранени“ за пациенти с нисък до умерен риск. Има доказателства, че по-висок дял от жените в сравнение с мъжете имат ниска осведоменост за риска от техните ССЗ и необходимостта от терапевтични интервенции. Това налага усилия за подобряване на осведомеността, оценката на риска и лечението при жените.^{52,346–351}

Таблица 6: Цели на лечението за различни категории пациенти

Категории пациенти	Превантивни цели (СТЪПКА 1)	Интензифицирани/допълнителни превантивни цели ^a (СТЪПКА 2)
Видимо здрави лица	За АН и липиди: започване на лекарствено лечение на базата на СС рискова оценка (Таблица 5) или САН >160 mmHg	
<50 години	Спиране на пушенето и оптимизация на начина на живот САН <140 до 130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <2.6 mmol/L (100 mg/dL)	САН <130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <1.8 mmol/L (70 mg/dL) и ≥50% редукция при високорискови пациенти ЛПНП-Х <1.4 mmol/L (55 mg/dL) и ≥50% редукция при много високо рискови пациенти
50 - 69 години	Спиране на пушенето и оптимизация на начина на живот САН <140 до 130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <2.6 mmol/L (100 mg/dL)	САН <130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <1.8 mmol/L (70 mg/dL) и ≥50% редукция при при високорискови пациенти ЛПНП-Х <1.4 mmol/L (55 mg/dL) and ≥50% редукция при много високо рискови пациенти
≥70 години	Спиране на пушенето и оптимизация на начина на живот САН <140, ако се понася ^b ЛПНП-Х <2.6 mmol/L (100 mg/dL)	За управление на специфични рискови фактори при пациенти ≥70 години, моля вижте съответните подточки в <i>раздел 4</i> .
Пациенти с ХББ	САН <140 до 130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <2.6 mmol/L (100 mg/dL) и ≥50% редукция на ЛПНП-Х Иначе според анамнезата за АС-ССЗ и ЗД	ЛПНП-Х <1.8 mmol/L (70 mg/dL) при високорискови пациенти и <1.4 mmol/L (55 mg/dL) при пациенти с много висок риск (вж. Таблица 4)
Пациенти с ФХ	Спиране на пушенето и оптимизация на начина на живот САН <140 до 130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <2.6 mmol/L (100 mg/dL) и ≥50% ЛПНП-Х редукция Иначе според анамнезата за АС-ССЗ и ЗД	ЛПНП-Х <1.8 mmol/L (70 mg/dL) при високорискови пациенти и <1.4 mmol/L (55 mg/dL) при пациенти с много висок риск (вж. Таблица 4)
Лица със ЗД тип 2		
Добре контролиран кратко-траен ЗД (напр. <10 години) без доказателства за УТО и без допълнителни АС-ССЗ рискови фактори	Спиране на пушенето и оптимизация на начина на живот	
Без установени АС-ССЗ или тежко УТО (вж. Таблица 4 за дефиниции)	Спиране на пушенето и оптимизация на начина на живот САН <140 до 130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <2.6 mmol/L (100 mg/dL) HbA1c <53 mmol/mol (7.0%)	SBP <130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <1.8 mmol/L (70 mg/dL) и ≥50% редукция SGLT2 инхибитори или GLP-1RA
С установено АС-ССЗ и/или тежко УТО (вж. Таблица 4 за дефиниции)	Спиране на пушенето и оптимизация на начина на живот САН <140 до 130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <1.8 mmol/L (70 mg/dL) HbA1c <64 mmol/mol (8.0%) SGLT2 инхибитор или GLP-1RA ССЗ: антитромбоцитна терапия	SBP <130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <1.4 mmol/L (55 mg/dL) и ≥50% редукция SGLT2 инхибитор или GLP-1RA, ако вече не е включен <i>Може допълнително да се вземат предвид нови предстоящи лечения: DAPT, инхибиране на двоен път, колхицин, икосапент етил</i>
Пациенти с установено АС-ССЗ	Спиране на пушенето и оптимизация на начина на живот САН <140 до 130 mmHg, ако се понася ^b Интензивна перорална липидо-понижаваща терапия, насочена към >50% намаление на ЛПНП-Х и ЛПНП-Х <1.8 mmol/L (70 mg/dL) Антитромбоцитна терапия	САН <130 mmHg, ако се понася ^b ЛПНП-Х <1.4 mmol/L (55 mg/dL) <i>Може допълнително да се вземат предвид нови предстоящи лечения: DAPT, инхибиране на двоен път, колхицин, икосапент етил, и т.н.</i>

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; АН = артериално налягане; ХББ = хронична бъбречна болест; ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; ДАН = диастолично артериално налягане; ЗД = захарен диабет; EAS = Европейско дружество по атеросклероза (European Atherosclerosis Society); ESC = Европейско кардиологично дружество; ФХ = фамилна хиперхолестеролемия; GLP-1RA = глюкагоноподобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c = гликиран хемоглобин; ЛПНП-Х = липопротеинов холестерол с ниска плътност; САН = систолно артериално налягане (в лекарски кабинет); SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2; УТО = таргетно органно увреждане.

^a В зависимост от 10-годишния (остатъчен) риск и/или очаквана доживотна полза (вж. Таблица 4 за подробности), коморбидностите и предпочитанията на пациента. Доказателствените нива на идентифицираните цели варират, вж. *таблиците* с препоръки в *подраздели 4.6 и 4.7*. За ХББ и ФХ целите за ЛПНП-Х са взети от Препоръки на ESC/EAS 2019 за лечение на дислипидемии.³

^b Целевият диапазон за лечение на кабинетното ДАН варират <80 mmHg.

4.2. Оптимизиране на управлението на сърдечносъдовия риск

4.2.1. Цели на комуникацията между клиницист и пациент

Клиницистите трябва да предоставят персонализирано представяне на препоръките, за да подобрят разбирането, да насърчат промените в начина на живот и да подкрепят придържането към лекарствената терапия. Прилагането на това в ежедневната практика се изправя пред различни бариери.³⁵² Способността на пациентите да приемат здравословен начин на живот зависи от когнитивни и емоционални фактори, въздействието на диагнозата или симптомите, социално-икономически фактори, образователно ниво и психично здраве. Възприеманата чувствителност към болестта и очакваната тежест на последствията са също важни компоненти на мотивацията на пациентите.³⁵³

4.2.2. Как да подобрим мотивацията?

Комуникационните стратегии, като мотивационно интервюиране, са полезни.³⁵⁴ Консултативните сесии могат да включват член на семейството или приятел, особено при пациенти в напреднала възраст. Връзката е от изключително значение: съсредоточете се преди срещата; слушайте внимателно; съгласете се за най-важното; свържете с анамнезата на пациента; изследвайте емоциите.³⁵⁵ Принципът OARS (Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarizing; въпроси с отворен край, утвърждаване, рефлексивно слушане и обобщаване) помага на пациентите да представят своите възприятия, а на клиницистите – да обобщат. Принципът SMART (Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely; специфичен, измерим, постижим, реалистичен, своевременно) може да помогне при поставянето на целите за промяна в поведението.^{355,356} Здравните специалисти трябва да вземат предвид способностите, възможностите (физически, социални или екологични) и мотивацията за промяна в поведението.³⁵⁷ Препоръчват се мултидисциплинарни поведенчески подходи, които съчетават знанията и уменията на различни полагащи грижи лица.³⁵⁸

4.2.3. Оптимизиране на придържането към лекарствата

Придържането към лекарства варира от 50% за първична превенция на АС-ССЗ до 66% за вторична превенция.³⁵⁹ Лекарите трябва да имат предвид неспазване на придържането при всеки пациент и да питат неосъдително за това.³⁶⁰ Приблизително 9% от случаите на АС-ССЗ в Европа могат да бъдат приписани на лоши придържане към лекарства.³⁶¹ Като допринасящи непридържането участват полифармацията, сложността на лекарствените/дозовите режими, лошите взаимоотношения между лекар и пациент, липсата на приемане на болестта, вярванията за последствия и странични ефекти, интелектуални/когнитивни способности, психични разстройства, физически ограничения, финансови аспекти, и самостоятелно живее-не.^{360,362–364} Важно е, че само значителното намаляване на риска мотивира пациентите за превантивно лекарствено лечение, което премахва необходимостта от подходяща комуникация за риска.^{365,366} Депресията е друг важен фактор, а адекватното лечение подобрява придържането към нея.^{367,368}

Приложенията за мобилни телефони могат да подобрят придържането както към лекарствата, така и към промените в поведението.³⁶⁹ Използването им е лесно и вероятно рентабилно.³⁷⁰

4.2.4. Цели на лечението

В следващите раздели се обсъждат различни области на индивидуално лечение. Таблица 6 обобщава целите на лечението и някои ключови интервенции за различни категории пациенти. За допълнителна информация относно рисковите категории и принципа на поэтапен подход към целите на лечението, моля, вижте *подраздел 3.2.3.1*. За подробности относно целите на лечението, как да ги постигнете, силите на препоръките и нивата на подкрепящи доказателства, моля, отидете на съответните подраздели.

4.3. Оптимизиране на начина на живот

4.3.1. Физическа активност и упражнения

ФА намалява риска от много неблагоприятни здравни резултати и рискови фактори във всички възрасти и двата пола. Съществува обратна връзка между умерена до енергична ФА и смъртността по всички причини, СС заболяемост и смъртност, както и честотата на ЗД тип 2.^{371–373,383–387}

Намаляването на риска продължава в целия диапазон от обеми на ФА, а наклонът на спадане на риска е най-стръмен за най-малко активните индивиди.^{371–374,386,387} Повече информация за предписването на ФА може да бъде намерена в скорошни Препоръки на ESC.³⁸⁸

Препоръки за физическа активност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се за лица от всички възрасти да се стремят към аеробна ФА с умерена интензивност поне 150 – 300 минути седмично или с енергичен интензитет 75 – 150 минути седмично или еквивалентна комбинация от тях, за намаляване на смъртността по всички причини, СС смъртност и заболяемост. ^{371,372}	I	A
Препоръчва се възрастните, които не могат да изпълняват 150 минути умерено интензивна ФА седмично, да останат толкова активни, колкото им позволяват способностите и здравословното им състояние. ^{373,374}	I	B
Препоръчва се да се намали времето за заседнал живот, за да се ангажира поне с лека активност през целия ден, за да се намали смъртността и заболяемостта по всички и СС причини. ^{375–377}	I	B
Извършването на упражнения срещу съпротивление, в допълнение към аеробната активност, се препоръчва през 2 или повече дни в седмицата, за да се намали смъртността по всички причини. ^{378,379}	I	B
Интервенции в начина на живот, като групово или индивидуално обучение, техники за промяна на поведението, телефонни консултации и използване на базирани на потребителите на преносими устройства за проследяване, трябва да се имат предвид за увеличаване на участието във ФА. ^{380–382}	Ila	B

СС = сърдечно-съдов/а/о/и; ФА = физическа активност.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

4.3.1.1. Предписание за физическа активност

ФА трябва да се оценява индивидуално и да се предписва по отношение на честота, интензитет, време (продължител-

Таблица 7: Класификация на интензивността на физическата активност и примери за абсолютни и относителни нива на интензивност.

Абсолютна интензивност			Относителна интензивност		
Интензивност	MET ^a	Примери	%HRmax	RPE (скоростна скала на Borg)	Тест за говорене
Лека	1.1–2.9	Ходене <4,7 км/ч, лека домакинска работа	57–63	10–11	
Умерена	3–5.9	Ходене с умерено или бързо темпо (4,1–6,5 км/ч), бавно колоездене (15 км/ч), боядисване/декориране, почистване с прахосмукачка, градинарство (косене на тревна площ), голф (дърпане на стикове в количка), тенис (двойки), танц в бална зала, водна аеробика	64–76	12–13	Дишането е по-бързо, но е съвместимо с изговарянето на цели изречения
Силна	≥6	Състезателно ходене, джогинг или бягане, колоездене >15 км/ч, тежко градинарство (непрекъснато копаене или окопаване), плувни обиколки, тенис (поединично)	77–95	14–17	Дишането е много трудно, невъзможно е комфортно водене на разговор

%HRmax = процент измерена или изчислена максимална сърдечна честота (220 – възрастта); MET = метаболитен еквивалент на задачата; RPE = оценка на възприеманото усилие (скала на Borg 6–20); VO₂ = кислородна консумация.

^a MET се изчислява като енергийните разходи за дадена дейност, разделени на енергийните разходи в покой: 1 MET = 3.5 mL кислород kg⁻¹ min⁻¹ VO₂.

Модификация на ³⁹².

ност), тип и прогресия.³⁸⁹ Препоръки отнасящи се до скрининга преди участието могат да бъдат намерени в предишни Препоръки на ESC.³⁸⁸ Интервенции, за които е показано че повишават нивото на ФА или намаляват обездвиженото поведение, включват интервенции въз основа на поведенческата теория, като поставяне на цели, преоценка на целите, самоконтрол и обратна връзка.^{372,380,381} Използването на преносимо устройство за проследяване на активността може да помогне за повишаване на ФА.³⁸² Най-важното е да се насърчи дейността, която хората харесват и/или могат да включат в ежедневните си дейности, тъй като такива дейности е по-вероятно да бъдат дълготрайни.

4.3.1.2. Аеробна физическа активност

Примерите за аеробна ФА включват ходене, джогинг, колоездене и т.н.³⁸⁹ Препоръчва се възрастните да изпълняват поне 150–300 минути седмично ФА с умерен интензитет или 75–150 минути ФА със силен интензитет, или еквивалентна комбинация от двете, разпределени през цялата седмица.^{371,372} Допълнителни предимства се получават с още повече ФА. Практикуването на ФА трябва още повече да се насърчава при лица, които не могат да изпълнят минимума. При обездвижени хора се препоръчва постепенно повишаване на нивото на активност. Когато възрастните хора или хора с хронични заболявания не могат да постигнат 150 минути умерена интензивност ФА седмично, те трябва да бъдат толкова активни, колкото техните способности и условия позволяват.^{371–375,384,385} ФА, натрупана с епизоди дори <10 минути, се свързва с благоприятен изход, включително по отношение на смъртността.^{371,390}

ФА може да се изрази с абсолютни или относителни термини.³⁸⁹ Абсолютен интензитет е количеството енергия, изразходвана за минута активност, оценено чрез поглъщане на кислород за единица време (mL/min или L/min) или чрез метаболитен еквивалент на задачата (MET). Наличен е компендиум на енергийните разходи в MET стойности при различни дейности.³⁹¹ Абсолютната мярка не отчита индивидуални фактори като телесно тегло, пол и ниво на фитнес.³⁸⁹

Относителната интензивност се определя въз основа на максималното (върхово) усилие на лицето, напр. процент на

кардио-респираторна годност (%VO₂max), процент на максимален (пиков) сърдечен ритъм (%HRmax) или използване на оценка на възприеманото усилие по скалата на Borg. Хората в по-малка форма обикновено се нуждаят от по-високо ниво на усилие, отколкото хората с по-добра форма, за да извършват същата дейност. Необходима е мярка за относителна интензивност, за да се осигури индивидуално предписание за ФА.³⁸⁹

Класификацията както на абсолютната, така и на относителната интензивност и примери са представени в Таблица 7.

4.3.1.3. Упражнение за съпротивление

Упражнението срещу съпротивление, в допълнение към аеробната ФА, е регистрирано с по-ниски рискове от общи СС и обща смъртност.^{378,379,393–395} Предложеното предписание е от един до три серии от 8–12 повторения с интензивност 60–80% от индивидуалния максимум за 1 повторение на лицето, с честота най-малко 2 дни седмично в разнообразие от 8–10 различни упражнения, включващи всяка основна мускулна група. За по-възрастни хора или хора с отслабена кондиция се предлага да се започне с един набор от 10–15 повторения при 40–50% от максимума на 1 повторение.³⁸⁹ Освен това, на възрастните хора се препоръчва да изпълняват многокомпонентна ФА, която съчетава аеробни, мускуло-укрепващи и балансиращи упражнения за предотвратяване на падания.³⁷²

4.3.1.4. Заседнал начин на живот

Обездвижването е свързано с по-голям риск от няколко големи хронични заболявания и смъртност.^{371,372,375–377,396–399} За физически неактивни възрастни, ФА с лек интензитет, дори само 15 минути на ден, вероятно ще бъдат полезни. Има смесени доказателства, които предполагат как пристъпите на активност, които прекъсват обездвиженото поведение, са свързани със здравните резултати.^{375,398,400}

4.3.2. Хранене и алкохол

Хранителните навици влияят на СС риск, главно чрез рискови фактори като липиди, АН, телесно тегло и ЗД.^{401,402}

Препоръки за хранене и алкохол		
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Здравословната диета се препоръчва като крайтъгълен камък на СС превенция при всички индивиди. ^{401,402}	I	A
Препоръчва се прием на средиземноморска или подобна диета за по-нисък риск от ССЗ. ^{403,404}	I	A
Препоръчва се замяна на наситените с ненаситени мазнини, за да намаляване на риска от ССЗ. ^{405–409}	I	A
Препоръчва се намаляване на приема на сол с цел понижаване на АН и риска от ССЗ. ⁴¹⁰	I	A
Препоръчва се да се избере по-растителна храна, богата на фибри, която включва пълнозърнести храни, плодове, зеленчуци, варива и ядки. ^{411,412}	I	B
Препоръчва се да се ограничи консумацията на алкохол до максимум 100 g на седмица. ^{413–415}	I	B
Препоръчва се да се яде риба, за предпочитане мазна, поне веднъж седмично и да се ограничи (преработеното) месо. ^{406,416–418}	I	B
Препоръчително е да се ограничи консумацията на свободна захар, по-специално подсладените със захар напитки, до максимум 10% от енергийния прием. ^{419,420}	I	B
ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; АН = артериално налягане. ^a Клас на препоръките. ^b Ниво на доказателственост.		

Таблица 8 обобщава характеристиките на здравословната диета. Въпреки че препоръките относно хранителните вещества и храни остават важни за СС здраве, има нарастваща загриженост относно устойчивостта на околната среда, подкрепяща преминаването от животински към по-растителен хранителен модел.^{411,412}

4.3.2.1. Мазни киселини

Рискът от КСБ намалява, когато хранителните наситени мазнини се заменят по подходящ начин (Фигура 10). Такъв е и случаят при замяната на месни и млечни храни.^{406,407} Полиненаситените мазнини (-25%), мононенаситените мазнини (-15%) и в по-малка степен въглехидратите от пълнозърнести храни (-9%) са всичките свързани с намален риск от КСБ, когато се заменят изокалорично с диетични наситени мазнини.^{408,409}

Намаляването на приема на наситени мазни киселини до по-малко от 10% от енергията може да има допълнителни ползи.⁴⁰⁵ Въпреки това, ефектът на понижаване на ЛПНП-Х чрез заместване на полиненаситени (ПУФА) с наситени мазни киселини може да бъде по-малък при затлъстели (5,3%), отколкото при хора с нормално тегло (9,7%).⁴²¹

Транс-мастните киселини, образувани при промишлена преработка на мазнините, имат неблагоприятни ефекти върху общия холестерол (увеличение) и ЛПВП-Х (намаляване). Средно 2% увеличение на енергийния прием от трансмастни киселини е свързано с 23% по-висок риск от ИБС.⁴²² Регламент на Комисията на Европейския съюз (ЕС) определи горната граница на 2 g на 100 g мазнини (април 2019) (https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/trans-fat-food_en).

Когато се спазват препоръките за по-нисък прием на наситени мазнини, следва намаляване на хранителния прием на холестерол.

Таблица 8: Характеристики на здравословното хранене

Приемайте повече растителна и по-малко животинска храна.
Наситените мазни киселини трябва да представляват <10% от общия енергиен прием чрез заместване с PUFA, MUFA и въглехидрати от пълнозърнести храни.
Транс-ненаситените мазни киселини трябва да бъдат сведени до минимум, доколкото е възможно, без да се съдържат в преработените храни.
<5 g общ прием на сол на ден.
30–45 g фибри на ден, за предпочитане от пълнозърнести храни.
≥200 g плодове на ден (≥2–3 порции).
≥200 g зеленчуци на ден (≥2–3 порции).
По-специално, червеното месо трябва да се намали до максимум 350–500 g седмично, а преработеното месо трябва да се сведе до минимум.
Риба се препоръчва 1–2 пъти седмично, особено мазна риба
30 g несолени ядки на ден
Консумацията на алкохол трябва да бъде ограничена до максимум 100 g на седмица
Консумацията на подсладените със захар напитки, като безалкохолни напитки и плодови сокове, трябва да се обезкуражи
MUFA = (monounsaturated fatty acid) мононенаситена мазна киселина; PUFA = (polyunsaturated fatty acid) полиненаситена мазна киселина.

4.3.2.2. Минерали и витамини

Намаляването на приема на натрий може да намали САН, средно с 5,8 mmHg при пациенти с хипертония и 1,9 mmHg при нормотензивни пациенти.⁴¹⁰ Проучването DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) показва доза-зависим отговор между натриевата редукция и намаляването на АН.⁴²³ В мета-анализ, намаляването на солта с 2,5 g/ден е довело до 20% намаление на събитията от АС-ССЗ (RR 0,80).⁴¹⁰ Има дебат върху U- или J-образната връзка между ниския прием на сол и АС-ССЗ.⁴²⁴ Основното заболяване и недохранването могат да обяснят както ниския прием на храна и сол, така и повишеното АС-ССЗ.^{410,425,426} Съвкупността от доказателства оправдава задължителното намаляване на солта за предотвратяване на КСБ и инсулт.

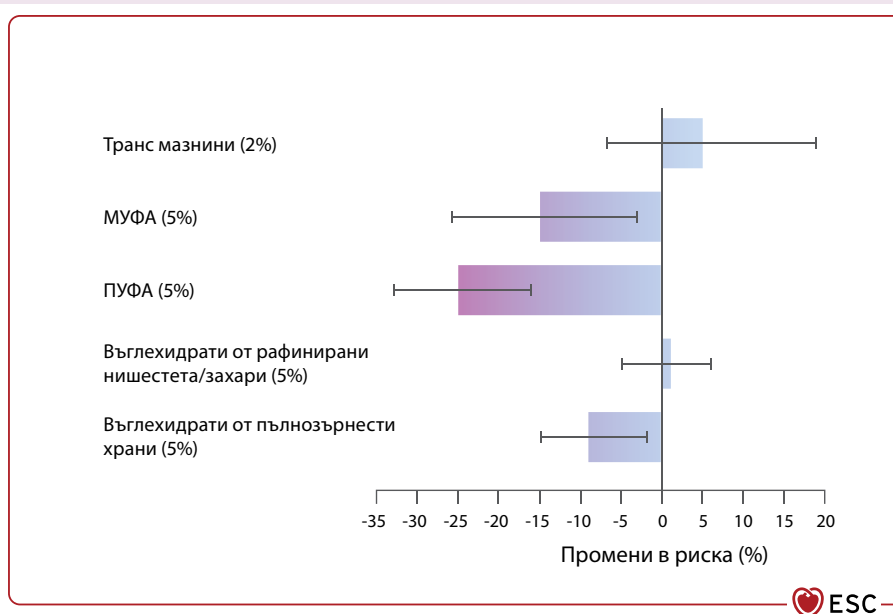
В повечето западни страни, приемът на сол е висок (910 g/ден), докато препоръчителният максимален прием е 5 g/ден. Оптималният прием може да бъде до 3 g/ден. Намаляването на солта може да се постигне чрез диетичен избор (по-малко преработени храни) и преформулиране на храните чрез намаляване на съдържанието на сол (вж. *подраздел 5.2.2*).

Калият (напр. в плодове и зеленчуци) има благоприятни ефекти върху АН и риска от инсулт (RR 0,76).⁴²⁷

Що се отнася до витамините, наблюдателни проучвания са открили обратни връзки между витамините А и Е и риска от АС-ССЗ. Въпреки това, интервенционните опити не са успели да потвърдят тези констатации. Също така, опитите за добавка с витамини от група В (В6, фолиева киселина и В12) и витамини С и D не са показали благоприятни ефекти.^{428,429}

4.3.2.3. Фибри

Всеки 7 g/ден по-висок прием на всички фибри е свързан с 9% по-нисък риск от КАБ (RR 0,91).⁴³⁰ По-високият прием на фибри с 10 g/ден се свързва с 16% по-нисък риск от инсулт (RR 0,84) и 6% по-нисък риск от ЗД тип 2 (RR 0,94).^{431,432} Високият прием на фибри може да намали постпрандиалните глюкозни реакции след храненията богати на карбохидрати, както и по-ниски нива на триглицеридите.⁴³³



Фигура 10: Прогнозна процентна промяна в риска от коронарна болест на сърцето, свързана с изокалорични замествания на наситените мазнини с други видове мазнини или въглехидрати. Възпроизведено от Sacks *et al.*⁴⁰⁹. МУФА = мононенаситена мастна киселина; ПУФА = полиненаситена мастна киселина.

4.3.2.4. Специфични храни и групи храни

4.3.2.4.1. Плодове, зеленчуци и варива.

Мета-анализът съобщава за 4% по-нисък риск от смъртност от ССЗ за всяка допълнителна порция плодове (еквивалентни на 77 g) и зеленчуци (еквивалентни на 80 g) на ден, докато смъртността по всякакви причини не е намалена допълнително с прием на повече от пет порции.⁴³⁴

Мета-анализът съобщава за 11% по-нисък риск от инсулт, свързан с три до пет дневни порции плодове и зеленчуци и 26% с пет порции на ден в сравнение с по-малко от три порции.^{435,436} Единична порция варени (варива) на ден понижава ЛПНП-Х с 0,2 mmol/L и се свързва с по-нисък риск от КСБ.^{437,438}

4.3.2.4.2. Ядки.

Мета-анализ на проспективни кохортни проучвания подсказва, че дневната консумация на 30 g (смесени) ядки е свързана с 30% по-нисък риск от АС-ССЗ.⁴³⁷ И варивата, и ядките съдържат фибри и други биоактивни компоненти.⁴³⁸

4.3.2.4.3. Месо

Както от гледна точка на здравето, така и от екологична гледна точка, се препоръчва по-ниска консумация на месо, особено преработено месо.⁴¹¹ Ограничаването на червеното месо може да има малък или никакъв ефект върху основните кардиометаболитни резултати.⁴¹⁶ Въпреки това, заместването на червеното месо с висококачествени растителни храни (т.е. ядки, соя и бобови растения) подобрява концентрациите на ЛПНП-Х.⁴⁶ Скоросен анализ показва, че по-високият прием на преработено месо и непреработено червено месо е свързан със 7% и 3% съответно повишен риск от АС-ССЗ.

Чрез намаляване на преработените меса, приемът на сол също ще бъде намален. Световният фонд за изследване⁴¹⁷ на рака препоръчва ограничаване на консумацията на червено месо до 350–500 g на седмица.⁴³⁹

4.3.2.4.4. Риба и добавки от рибено масло

Проучванията показват, че яденето на риба, особено богата на n-3 ПУФА риба, най-малко веднъж седмично, е свързано с 16% по-нисък риск от КАБ⁴¹⁸, а яденето на риба два до четири пъти седмично е свързано с 6% по-нисък риск на инсулт.⁴⁴⁰ Най-високият риск е наблюдаван в диапазона от липса на прием или много нисък прием.

Няколко мета-анализа и скоросен Кохранов (Cochrane) преглед не показват ползи от рибеното масло върху СС изход и/или смъртността,^{441–443} въпреки че се наблюдава 7% по-нисък риск от ССЗ. Мета-анализ на 13 RCTs включва резултатите от VITAL (изпитване Витамин D и омега-3), ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, Изследване на сърдечносъдови събития при диабет) и REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial, Намаляване на сърдечносъдови събития чрез интервенция с икозапент етил).⁴⁴⁴ В анализа, с изключение на REDUCE-IT, рибеното масло е намалило общия брой АС-ССЗ (RR 0,97) и смъртността от КСБ (RR 0,92).⁴⁴⁴ Включването на REDUCE-IT (Проучване, проведено при участници с високи триглицериди, сравняващо много високи дози икозапент етил срещу плацебо минерално масло) засилва резултатите.⁴⁴⁴ Това обаче е единственото проучване, което тества висока доза икозапент етил и бяха повдигнати въпроси относно избора на плацебо. Съвсем наскоро STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia, Проучване на дългосрочните резултати за оценка на остатъчния риск от статини с Epanova при пациенти с висок сърдечносъдов риск с хипертриглицеридемия) не успя да демонстрира полза от комбиниран препарат от ейкозапентаенова киселина и докозахексаенова киселина.⁴⁴⁵

4.3.2.4.5. Алкохолни напитки

Горната безопасна граница за пиене на алкохолни напитки е около 100 g чист алкохол на седмица. Как това се изразява в

брой напитки зависи от размера на порциите, чиито стандарти се различават за всяка страна, най-вече между 8 и 14 г на напитка. Тази граница е сходна за мъжете и жените.⁴¹³ Пиенето над тази граница намалява продължителността на живота.

Резултатите от епидемиологични проучвания предполагат, че докато по-високата консумация на алкохол е приблизително линейно свързана с по-висок риск от всички подтипове на инсулт, коронарна болест, СН и няколко по-рядко срещани подтипа ССЗ, тя изглежда приблизително логаритмично-линейно свързана с по-нисък риск от миокарден инфаркт.⁴¹³ Нещо повече, проучванията с менделова рандомизация не подкрепят видимо защитни ефекти на умерените количества спрямо отсъствието на алкохол по отношение АС-ССЗ което предполага, че най-ниските рискове за изход от ССЗ са при въздържателите и че всяко количество алкохол равномерно повишава АН и ВМІ.^{414,415} Тези данни оспорват концепцията, че умерената консумация на алкохол е универсално свързана с по-нисък риск от ССЗ.

4.3.2.4.6. Безалкохолни напитки и захар

Редовната консумация на подсладени със захар напитки (т.е. две порции на ден в сравнение с една порция на месец) е била свързана с 35% по-висок риск от КАБ при жените в Проучването за здравето на медицинските сестри, докато изкуствено подсладените напитки не са били свързани с КАБ. В кохортата EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, Европейски проспективни изследвания карцином и хранене), както изкуствените, така и подсладените със захар безалкохолни напитки са били свързани със смъртност по всички причини, докато само предишната е била свързана с заболявания на кръвообращението.⁴¹⁹ Указанията на СЗО препоръчват максимален прием на 10% от енергията чрез свободни захари (моно- и дизахариди), което включва добавяне на захари, както и захарите, налични в плодовите сокове.⁴²⁰

4.3.2.4.7. Кафе

Нефилтрираното кафе съдържа повишаващите ЛПНП-Х кафестол и кахвеол, и може да е свързано с до 25% повишен риск от смъртност от АС-ССЗ при консумация на девет или повече напитки на ден.⁴⁴⁶ Нефилтрираното кафе включва варено, гръцко и турско кафе и някои видове еспресо. Умерената консумация на кафе (3–4 чаши на ден) вероятно не е вредна, може би дори умерено полезна.⁴⁴⁷

4.3.2.4.8. Функционални храни

Функционалните храни, съдържащи фитостероли (растителни стероли и станоли), са ефективни за понижаване на нивата на ЛПНП-Х средно с 10%, когато се консумират в количества от 2 g/ден.⁴⁴⁸ Ефектът е допълнение към този, който се получава при диета с ниско съдържание на мазнини или употреба на статини. Все още не са провеждани проучвания с клинични крайни точки. Добавките на червен ориз с дрожди не се препоръчват и дори могат да причинят странични ефекти.⁴⁴⁹

4.3.2.4.9. Диетични модели

Изучаването на въздействието на цялостната диета показва пълния превантивен потенциал на диетата. Средиземноморската диета включва висок прием на плодове, зеленчуци, варива, пълнозърнести продукти, риба и зехтин, умерена консумация на алкохол и ниска консумация на (червено) месо, млечни продукти и наситени мастни киселини. По-голямото придържане към средиземноморската диета е свързано с 10% намаляване на заболяемостта или смъртността от

СС и 8% намаляване на смъртността по всички причини.⁴⁰³ Спазването на средиземноморска диета, обогатена с ядки за период от 5 години, в сравнение с контролната диета, намалява риска от АС-ССЗ с 28% и с 31% с диета, обогатена с екстра върджин зехтин.⁴⁰⁴

Също така, преминаването от по-животински към растителен хранителен модел може да намали АС-ССЗ.⁴¹¹

4.3.3. Телесно тегло и състав

Препоръки за телесното тегло

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се хората с наднормено тегло и затлъстяване да се стремят към намаляване на теглото, за да намалят АН, дислипидемията и риска от ЗД тип 2, и по този начин да подобрят профила на риска от ССЗ. ^{450,451}	I	A
Докато редица диети са ефективни средства за загуба на тегло, препоръките са по отношение на риска от ССЗ във времето да се поддържа здравословна диета. ^{452–454}	I	A
При затлъстели лица с висок риск трябва да се обмисли бариатрична хирургия, когато промяната в начина на живот не води до поддържана загуба на тегло. ⁴⁵⁵	IIa	B

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; АН = артериално налягане; ЗД = захарен диабет.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

4.3.3.1. Цели и начини на лечение

Въпреки че диетата, упражненията и промяната на поведението са основните терапии при наднормено тегло и затлъстяване, те често са неуспешни в дългосрочен план. Все пак, поддържането дори на умерена загуба на тегло с 5–10% от изходното ниво има благоприятен ефект върху рисковите фактори, включително АН, липидите и гликемичния контрол,^{450,451} както и върху преждевременната смъртност по всички причини.⁴⁵⁶ Загубата на тегло е свързана с по-ниска заболяемост, но по-висока смъртност при (биологично) по-възрастни хора („парадоксът на затлъстяването“). В тази група трябва да се набляга по-малко върху загубата на тегло и повече върху поддържането на мускулна маса и доброто хранене.

4.3.3.2. Диети за отслабване

Ограничаването на енергията е крайгълният камък на контрола. ФА е от съществено значение за поддържане на загубеното тегло и предотвратяване на обратното наддаване на тегло, но не се разглеждана тук. Хипокалоричните диети могат да бъдат категоризирани като:

1. Диети, които целят намаляване на АС-ССЗ, включително на растителната основа^{457,458} и хипокалоричните средиземноморски диети,^{458,459} с модификации, за да отговорят на наличността и предпочитанията на местната храна.
2. Промени в състава на мазните и въглехидратните макронутриентни съставки в диетата, включително диети с ниско или много ниско съдържание на въглехидрати (50–130 g и съответно 20–49 g въглехидрати/ден), умерени въглехидратни диети (>130–225 g въглехидрати/ден) и диети с ниско съдържание на мазнини (<30% от енергията от мазнини).

3. Високо-протеинови диети за запазване на чистата мускулна маса и засилване на ситостта.
4. Диети, фокусирани върху специфични групи храни (напр. увеличаване на плодовете и зеленчуците или избягване на рафинирани захари).
5. Диети, които ограничават енергийния прием за определени периоди от време, например 2 дни в седмицата или редуващи се дни (интермитентно гладуване), или през определени часове от деня (хранене с ограничено време).

Тези диети дават до голяма степен сходна краткосрочна загуба на тегло.^{452–454} До 12 месеца ефектите показват тенденция за намаляване.⁴⁵³ Ползите от средиземноморската диета обаче са склонни да персистират. Качеството на хранителните вещества в диетата, например заместването на ненаситени с наситени мазнини (вижте *подраздел 4.3.2.1*) и включването на богати на фибри въглехидрати⁴⁶⁰ определят дали диетата ще бъде здравословна в дългосрочен план.

Диетите с ниско или много ниско съдържание на въглехидрати могат да имат предимства по отношение на контрола на апетита, понижаването на триглицеридите и намаляването на лекарствата за ЗД тип 2.⁴⁶¹ Такива диети може да са кетогенни и да се нуждаят от медицински или поне диетичен надзор. Проучванията над 2 години са оскъдни. Екстремният прием на въглехидрати трябва да се избягва в дългосрочен план, а растителните замествания на мазнини и протеини за въглехидрати имат предимства пред животинските.⁴⁶²

Диетите с интермитентно гладуване водят до загуба на тегло, еквивалентна на непрекъснато енергийно ограничение, когато са съобразени с приема на енергия.⁴⁶³

Лекарства, одобрени в Европа като добавки участващи при загубата на тегло (орлистат, налтрексон/бупропион, високи дози лираглутид) могат да допълнят промяната в начина на живот с цел постигане на загуба на тегло и поддържане, макар и понякога за сметка на страничните ефекти. Мета-анализът на подпомаганата от лекарства загуба на тегло установи благоприятни ефекти върху АН, гликемичния контрол и смъртността от АС-ССЗ.⁴⁶⁴

Много ефективен вариант за лечение на екстремно затлъстяване или затлъстяване със съпътстващи заболявания е бариатричната хирургия. Мета-анализът показва, че пациентите, подложени на бариатрична хирургия, са имали над 50% по-нисък риск от обща, АС-ССЗ и ракова смъртност в сравнение с хора с подобно тегло, които не са имали операция.⁴⁵⁵

4.4. Психично здраве и психосоциални интервенции

Лечението на нездравословния начин на живот ще намали риска от ССЗ, както и ще подобри психичното здраве. Спирането на тютюнопушенето, например, има положителен ефект върху резултатите от депресията,^{113,476} както и от терапията с упражнения⁴⁷⁷ и от здравословните диетични практики.⁴⁷⁷ Базираните на доказателства интервенции за спиране на тютюнопушенето и подобряване на ФА и диетата се считат за полезни и приложими за лица с психични разстройства.^{465,478–480}

Психичните разстройства са свързани с повишен риск от ССЗ и по-лоша прогноза при пациенти с АС-ССЗ, поради СС събития или други причини за смърт, включително самоубийство.^{100,113,305} Леченията за психично здраве намалява ефективно симптомите на стрес и подобряват качеството

Препоръки за психично здраве и психосоциални интервенции на индивидуално ниво

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Пациентите с психични разстройства се нуждаят от засилено внимание и подкрепа за подобряване на придържането към промените в начина на живот и лекарственото лечение. ^{3,465}	I	C
При пациенти с АС-ССЗ с психични разстройства се препоръчват базирани на доказателства психични грижи и интердисциплинарно сътрудничество. ^{100,113,466}	I	B
Пациентите с АС-ССЗ със стрес трябва да се има предвид насочване към психотерапевтично лечение на стреса, за да се подобри СС изход и да се намалят стресовите симптоми. ^{467–469}	IIa	B
Пациенти с КСБ и умерена до тежка голяма депресия трябва да се вземат предвид за антидепресивно лечение със SSRI. ^{470,471}	IIa	B
При пациенти със СН и голяма депресия, SSRIs, SNRIs и трицикличните антидепресанти не се препоръчват. ^{472,473 c}	III	B

АС-ССЗ = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; КСБ = коронарна сърдечна болест; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; СН = сърдечна недостатъчност; SNRI = серотонин-норадреналинов инхибитор с обратно захващане; SSRI = селективен серотонин инхибитор с обратно захващане.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Подробности, обясняващи тази препоръка, са предоставени в допълнителен материал *раздел 2.1*.

на живота. Няколко обсервационни проучвания показват, че лечението или ремисията на депресията намалява риска от ССЗ.^{113,481–484} Психологическите интервенции при пациенти с КСБ могат да намалят сърдечната смъртност (RR 0,79) и да облекчат психологическите симптоми.⁴⁶⁶ Психотерапията, фокусирана върху управлението на стреса при пациенти с АС-ССЗ, подобрява резултатите от ССЗ. В SUPRIM (Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project, Вторична превенция в проект за първична здравна помощ в Упсала), пациентите в интервенционната група са имали 41% по-нисък процент на и нефатални първи рецидивирани АС-ССЗ събития [коефициент на опасност (HR 0,59)] и по-малко повтарящи се ОМИ (HR 0,55).⁴⁶⁷ В SWITCHD (Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease), интервенцията доведе до значително намаляване на смъртността по всички причини (OR 0,33).⁴⁶⁸ Неотдавнашно RCT съобщи, че сърдечната рехабилитация (СР), усиlena чрез управление на стреса, е довела до значително намаляване на събитията от АС-ССЗ в сравнение с единствена стандартна СР (HR 0,49).⁴⁶⁹ Що се отнася до психофармакотерапията на пациенти с КСБ и депресия, лечението със селективния инхибитор на обратното захващане серотонин (SSRI) намалява процента на повторния прием за КСБ (рисков коефициент 0,63) и смъртността по всички причини (рисков коефициент 0,56).⁴⁷⁰ Скорешна RCT съобщи, че при пациенти с ОК и депресия лечението със SSRI есциталопрам е довело до по-ниска честота на комбинираната крайна точка смърт по всички причини, инфаркт на миокарда или перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) (HR 0,69).⁴⁷¹ Съвместната грижа за пациенти с ИБС и депресия има малък благоприятен ефект върху депресията, но намалява значително краткосрочните големи сърдечни събития.⁴⁸⁵

По отношение на страничните ефекти от психофармакологичните лечения, много психиатрични лекарства са свързани с повишен риск от внезапна сърдечна смърт.⁴⁸⁶ При пациенти със СН, антидепресантите са свързани с повишен риск от сърдечна смъртност и смъртност по всички причини (HR 1.27; вижте за подробности допълнителен материал за *подраздел 4.4*).⁴⁷² Следователно, пациенти с АС-ССЗ със сложни психични разстройства и особено тези, които се нуждаят от психиатрично медикаментозно лечение, изискват интердисциплинарно сътрудничество.

4.5. Интервенция при тютюнопушене

Препоръки за интервенционни стратегии върху тютюнопушенето

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Всякакво тютюнопушене трябва да бъде спряно, тъй като употребата на тютюн е силна и независима причина за АС-ССЗ. ^{487,488}	I	A
При пушачи трябва да се вземе предвид предлагане на проследяваща подкрепа, никотин-заместителна терапия, варениклин и бупропион поотделно или в комбинация. ^{489–494}	IIa	A
Препоръчва се спиране на тютюнопушенето, независимо от наддаването на тегло, тъй като наддаването на тегло не намалява ползите от спирането на АС-ССЗ. ⁴⁹⁵	I	B
АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване.		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

4.5.1. Спиране на тютюнопушенето

Спирането на тютюнопушенето е потенциално най-ефективната от всички превантивни мерки, със значително намаляване на (повторни) инфаркти на миокарда или смърт.^{487,488} Доживотните печалби в годините без ССЗ са значителни при всички възрасти, а ползите очевидно са дори още по-съществени, ако се отчетат други усложнения от тютюнопушенето. От 45-годишна възраст, печалбата от 3–5 години продължава при мъжете до 65-годишна възраст и при жените до 75-годишна възраст (*Фигура 11*). Дори и при тежки пушачи (>20 цигари/ден), спирането намалява риска от ССЗ в рамките на 5 години, въпреки че той остава повишен за повече от 5 години. Общите ползи за здравето ще бъдат даже по-големи поради повлияване на здравето без ССЗ.

Отказването трябва да се насърчава при всички пушачи, а пасивното пушене трябва доколкото е възможно да се избягва. Много кратки съвети могат да имат предимство, когато времето е ограничено (*Таблица 9*). Голям импулс за спиране възниква по време на диагностициране или лечение на ССЗ. Подтикването на лицето да се опита да се откаже, краткото повторение на ползата по отношение на ССЗ и други ползи от отказването и съгласуването на конкретен план с определено проследяване са намеси с доказан ефект.

Пушачите, които се отказват, може да очакват средно наддаване на тегло от 5 kg, но ползите за здравето от спирането на тютюнопушенето надвишават рисковете от увеличаването на теглото.⁴⁹⁵ Устойчивото или повторното започване на тютюнопушене е често срещано при пациенти с КСБ, особено при тези с тежка депресия и излагане на околната

Таблица 9: „Много кратък съвет“ за спиране на тютюнопушенето

„Много кратък съвет“ относно тютюнопушенето е доказана 30-секундна клинична интервенция, разработена в UK, която идентифицира пушачите, съветва ги за най-добрия метод за отказване и подкрепя последващите опити за отказване. Има три елемента на много кратките съвети:

- ASK – установяване и отбелязване на пушаческия статус
- ADVISE – съвети върху най-добрия начин на отказване
- ACT – предложение за помощ

UK = Великобритания (Обединено кралство).

среда.⁴⁹⁸ Терапиите за контролиране на настроението може да подобрят резултатите при пациенти с настояща или минала депресия.⁴⁹⁹

4.5.2. Базирани на доказателства лекарствени интервенции

Медикаментозната подкрепа за спиране на тютюнопушенето трябва да се има предвид при всички пушачи, които са готови да предприемат това действие. Доказаните лекарствени интервенции включват никотино-заместваща терапия (NRT), бупропион, варениклин и цитизин (не са широко достъпни).^{489–491} Всички форми на NRT (дъвки, трансдермални никотинови пластири, назален спрей, инхалатор, сублингвални таблетки) са ефективни. Комбинацията спрямо единична NRT и 4 mg срещу 2 mg дъвка могат да увеличат успеха.⁴⁹² NRT не показва нежелани ефекти при пациенти с АС-ССЗ,⁴⁹³ но доказателствата за ефикасност в тази група са неокончателни.⁴⁹⁴ При пациенти с АС-ССЗ, всички средства, като варениклин (RR 2.6), бупропион (RR 1.4), телефонна терапия (RR 1.5) и индивидуално консултиране (RR 1.6), увеличават процента на успех.⁴⁹⁴ Антидепресантът бупропион, подпомага дългосрочното спиране на тютюнопушенето със сходна ефикасност като NRT.⁴⁹⁰

Варениклин 1 mg b.i.d. (два пъти на ден) увеличава процента на отказване повече от два пъти в сравнение с плацебо.⁴⁹¹ RR за въздържание спрямо NRT е 1,25, а спрямо бупропион 1,4. По-ниските или променливи дози също са ефективни и намаляват страничните ефекти. Варениклин се понася добре и след 12-седмичния стандартен режим. Варениклин, започнат в болница след ОКС, е ефикасен и безопасен.⁵⁰⁰

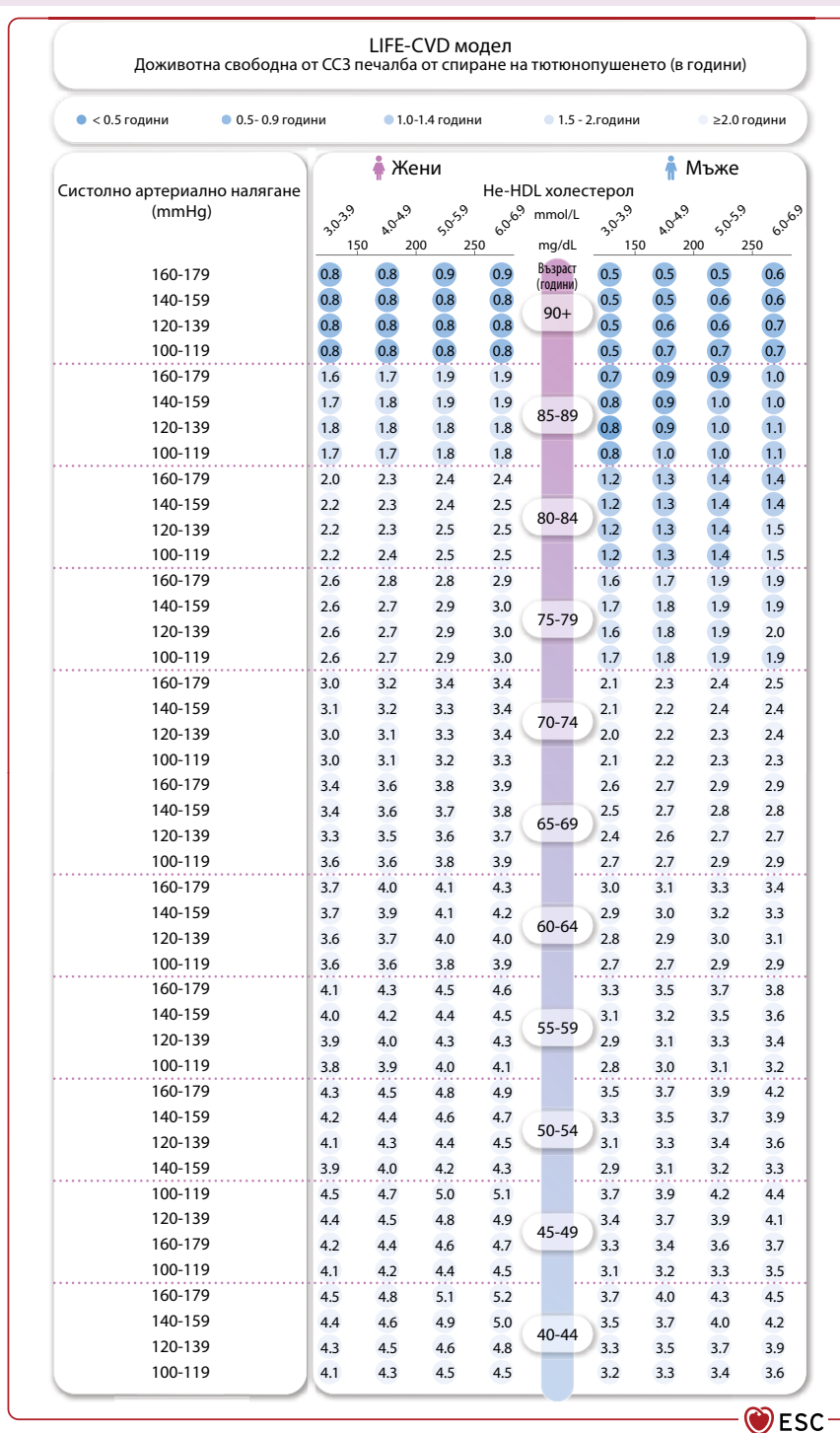
Основният страничен ефект на варениклин е гаденето, но това обикновено отшумява. Малко вероятна е причинно-следствена връзка между варениклин и невропсихиатричните нежелани реакции.⁵⁰¹ Варениклин, бупропион и NRT не увеличават сериозните СС рискове от нежелани събития по време или след лечението.⁵⁰²

Цитизинът е ефективен за спиране на тютюнопушенето, но доказателствата към днешна дата са ограничени.⁴⁹¹

4.5.2.1. Електронни цигари

Електронните цигари (е-цигари) симулират горими цигари чрез нагряване на никотина и други химикали в пара. Е-цигарите доставят никотин без повечето от тютюневите химикали и вероятно са по-малко вредни от тютюна.

Последните данни показват, че е-цигарите вероятно са по-ефективни от NRT по отношение на спирането на тютюнопушенето.^{503–505} Дългосрочните ефекти на е-цигарите върху сърдечносъдовата система и белодробното здраве обаче изискват повече изследвания.⁵⁰⁶ Двойната употреба с цигари трябва да се избягва. Нещо повече, тъй като елек-



Фигура 11: Доживотната полза по отношение на атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания има от спиране на тютюнопушенето при привидно здрави хора, на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, систолно кръвно налягане и липопротеин-холестерол без висока плътност.

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; ESC = Европейско кардиологично дружество; ЛПВП-Х = липопротеин-холестерол с висока плътност; HR = рисков коефициент; LIFE-CVD = сърдечно-съдова болест в доживотна перспектива; САН = систолно артериално налягане. Доживотната полза се изразява като „години средна продължителност на живота без инфаркт на миокарда или инсулт“, спечелени от спиране на тютюнопушенето. Доживотната полза се изчислява чрез оценка на риска от ССЗ през целия живот с модела LIFE-CVD,76 умножен по HR в сравнение с продължително пушене (0,60) от мета-анализ на проучвания за риска от ССЗ от тютюнопушене⁴⁹⁶ и умножен по HR (0,73) за не-ССЗ конкурираща смъртност.⁴⁹⁷ За индивидуални оценки на ползата през целия живот може да се използва тази таблица или електронната версия на LIFE-CVD, достъпна чрез приложението ESC CVD риск или <https://u-prevent.com/>.

тронните цигари предизвикват пристрастяване, употребата им трябва да бъде предмет на подобен маркетингов контрол като стандартните цигари, особено ароматизираните сортове, които се харесват на децата.⁵⁰⁷ Въпреки че са с по-ниско съдържание на токсични вещества от обикновените цигари, цигарите, „които се нагриват, но не изгарят“, наистина съдържат тютюн и трябва да се обезкуражават.

4.6. Липиди

Този раздел обхваща препоръки за диагностика и лечение на неблагоприятни нива на липидите в кръвта. Повече подробности и насоки за сложни случаи/третични грижи, включително генетични липидни нарушения, има в Препоръки на ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) 2019 г. за управление на дислипидемията.³

Последните доказателства потвърждават, че ключовото инициращо събитие в атерогенезата е задържането на ЛПНП и други богати на холестерол липопротеини в артериалната стена. Каузалната роля на ЛПНП-Х и други апо-В-съдържащи липопротеини в развитието на АС-ССЗ е несъмнено демонстрирана чрез генетични, наблюдателни и интервенционни изследвания.²⁰ Мета-анализът на клиничните изпитвания е показал, че относителното намаляване на риска от ССЗ е пропорционално на абсолютното намаляване на ЛПНП-Х, независимо от лекарството(ата), използвани за постигане на такава промяна, без доказателства за долна граница на стойностите на ЛПНП-Х или ефект на „J-кривата“.²¹ Абсолютната полза от понижаването на ЛПНП-Х зависи от абсолютния риск от АС-ССЗ и абсолютната редукция на ЛПНП-Х, така че дори малко абсолютно намаление на ЛПНП-Х може да доведе до сигнификантна редукция на абсолютния риск при високо-рисков или много високо-рисков пациент.²² Скорошно ЛПНП-Х таргет-ръководено RCT при пациенти след исхемичен инсулт или транзиторна исхемична атака (TIA) демонстрира таргетно ниво на ЛПНП-Х <1,8 mmol/L (70 mg/dL) с употребата на статин и, ако е необходимо, езетимиб, е било свързано с по-нисък риск от ССЗ отколкото с тези, които са имали таргетен диапазон от 2,3–2,8 mmol/L (90–110 mg/dL).⁵⁰⁸ Проучвания върху клиничната безопасност на (много) ниски постигнати стойности ЛПНП-Х не са предизвикали особени опасения, макар че са необходими по-дълги периоди наблюдение.

4.6.1. Измерване на липиди и липопротеини

4.6.1.1. Измервания на гладно спрямо не на гладно

Вземането на проба на липидните параметри, която не е на гладно, се препоръчва за общ скрининг на риска, тъй като има същата прогностична стойност, както пробите на глад-

Таблица 10: Съответстващи нива на липопротеинов холестерол с невисока плътност и апо-липопротеин В за често използваните прицелни нива на липопротеинов холестерол с ниска плътност

ЛПНП-Х	Не-ЛПВП-Х	Аполипопротеин В
2.6 mmol/L (100 mg/dL)	3.4 mmol/L (131 mg/dL)	100 mg/dL
1.8 mmol/L (70 mg/dL)	2.6 mmol/L (100 mg/dL)	80 mg/dL
1.4 mmol/L (55 mg/dL)	2.2 mmol/L (85 mg/dL)	65 mg/dL

ЛПВП-Х = липопротеин-холестерол с висока плътност;
ЛПНП-Х = липопротеин-холестерол с ниска плътност.

но.^{509,510} При пациенти с метаболитен синдром, ЗД или хипертриглицеридемия, изчисленият ЛПНП-Х от проби, които не са на гладно, трябва да се интерпретира внимателно.

4.6.1.2. Измерване на липопротеинов холестерол с ниска плътност

ЛПНП-Х може да бъде измерен директно, но в повечето проучвания и много лаборатории, ЛПНП-Х се изчислява по формулата на Friedewald:

- В mmol/L: ЛПНП-Х = общ холестерол – ЛПВП-Х – (0.45 × триглицериди)
- В mg/dL: ЛПНП-Х = общ холестерол – ЛПВП-Х – (0.2 × триглицериди)

Изчислението е валидно, само когато концентрацията на триглицеридите е <4.5 mmol/L (~400 mg/dL), и не е точна, когато ЛПНП-Х е много нисък [<1.3 mmol/L (50 mg/dL)]. При пациенти с ниски нива на ЛПНП-Х и/или хипертриглицеридемия (<800 mg/dL), налични са алтернативни формули^{511,512} или ЛПНП-Х може да бъде измерен директно.

4.6.1.3. Липопротеинов холестерол без висока плътност

Стойността на не-ЛПВП-Х се изчислява чрез изваждане на ЛПВП-Х от общия холестерол. Не-ЛПВП-Х, за разлика от LDL-C, не изисква концентрацията на триглицеридите да бъде <4,5 mmol/L (400 mg/dL). Той има и предимство в това, че е точен при условия без гладуване и може да бъде по-точен при пациенти със ЗД. Има доказателства за ролята на не-ЛПВП-Х като таргетно лечение, тъй като той включва информация за всички аполипопротеин-В съдържащи липопротеини.⁵¹³ Предлагаме го като разумна алтернативна лечебна цел при всички пациенти, особено за тези с хипертриглицеридемия или ЗД. Как нивата на не-ЛПВП-Х съответстват на най-често използваните цели за LDL-C е показано в Таблица 10.

4.6.1.4. Аполипопротеин В

Аполипопротеин В осигурява директна оценка на общата концентрация на атерогенни липидни частици, особено при пациенти с повишени триглицериди. Всъщност, информацията, предоставена от аполипопротеин В, е подобна като цяло на тази на изчисления ЛПНП-Х.⁵¹⁴ Как нивата на аполипопротеин В съответстват на често използвани таргетни стойности на ЛПНП-Х е показано в Таблица 10.

4.6.2. Определяне на липидни цели

4.6.2.1. Цели на липопротеиновия холестерол с ниска плътност

Таргетните стойности на ЛПНП-Х са обобщени в препоръките по-долу. Тъй като не всички лекарства се понасят или

Препоръка за целите при липопротеин-холестерола с ниска плътност^a

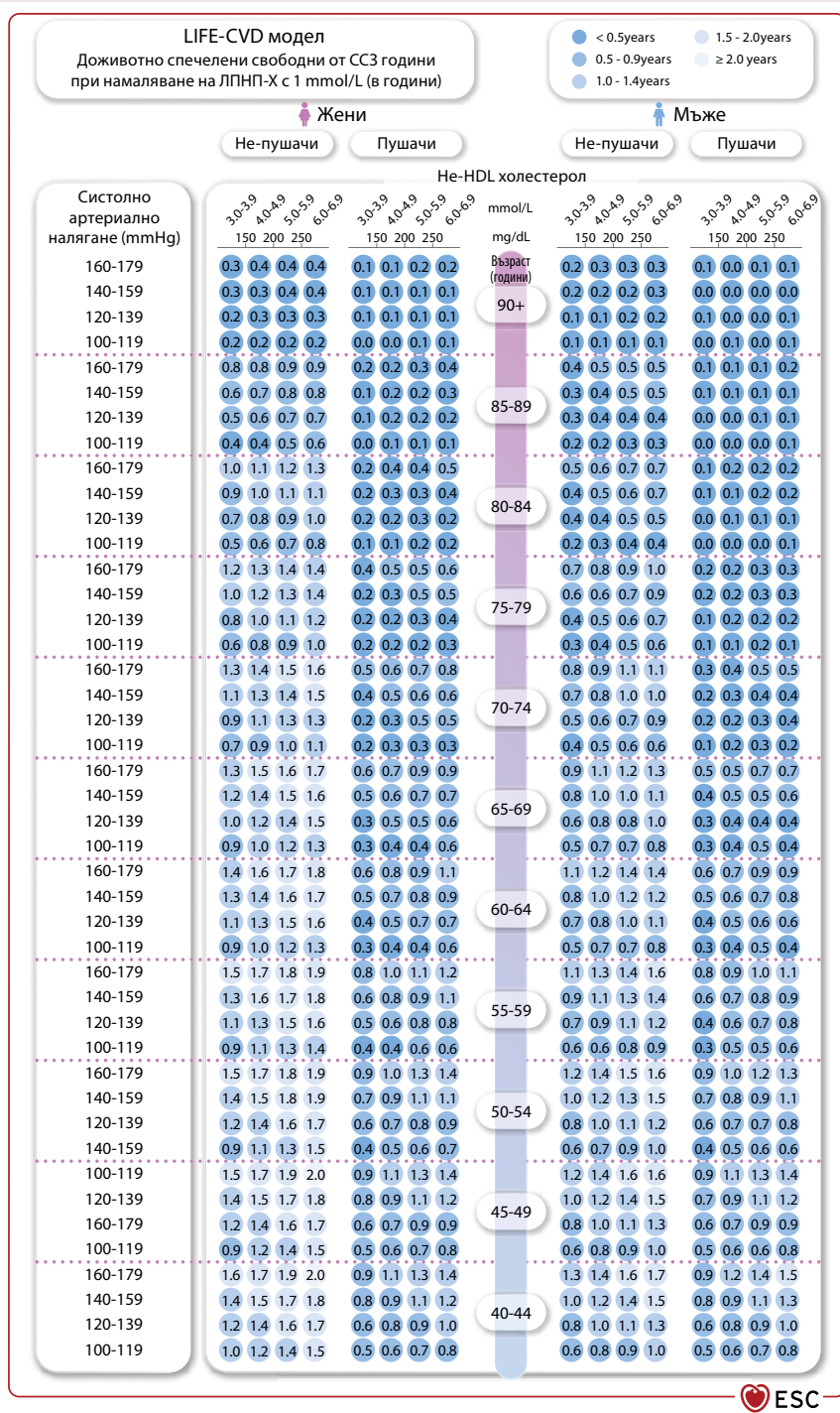
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Подходът за поэтапно засилване на лечението се препоръчва при видимо здрави хора с висок или много висок риск от ССЗ, както и пациенти с установено АС-ССЗ и/или ЗД, като се вземат предвид риска от ССЗ, ползата от лечението, модификаторите на риска, коморбидностите и предпочитанията на пациентите.	I	C

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ЗД = захарен диабет.

^a Препоръки от *подраздел 3.2*.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.



Фигура 12: Среден брой години без сърдечно-съдови заболявания, спечелени чрез намаляване с 1 mmol/L (40 mg/dL) на холестерола от липопротеините с ниска плътност при видимо здрави лица.

Понастоящем моделът е валидиран за страни с нисък и умерен риск. Доживотната полза от понижаване на ЛПНП-Х с 1 mmol/L за видимо здрави хора, на базата на следните рискови фактори: възраст, пол, настоящо пушене, САН и не-ЛПВП-Х. Доживотната полза се изразява като „години средна продължителност на живота без инфаркт на миокарда или инсулт“, получена от понижаване на ЛПНП-Х с 1 mmol/L. При понижаване на ЛПНП-Х с 2 mmol/L средният ефект е почти два пъти по-голям и т.н. Доживотната полза се изчислява чрез оценка на доживотния рис от ССЗ с модела LIFE-CVD,⁷⁶ умножен по HR (0,78) от мета-анализа на ефекта от понижаването на липидите.²² За индивидуално изчисляване на доживотната полза може да бъде използвана тази таблица или електронната версия на LIFE-CVD, достъпна в приложението на ESC за риск от ССЗ или <https://u-prevent.com/>.

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; ESC = Европейско кардиологично дружество; ЛПВП-Х = липопротеин-холестерол с висока плътност; HR = рисково отношение; ЛПНП-Х = липопротеин-холестерол с ниска плътност; LIFE-CVD = LIFETIME-perspective CardioVascular Disease, Доживотна перспектива за сърдечно-съдова болест; САН = систолно артериално налягане.



Фигура 13: Очаквано намаляване на холестерола на липопротеините с ниска плътност при комбинирани терапии. ЛПНП-Х = липопротеин-холестерол с ниска плътност; PCSK9 = протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9. Адаптация по Mach *et al.*³

са налични/достъпни, лечението трябва да се фокусира върху постигане на нива на ЛПНП-Х, възможно най-близо до дадените цели. Лечението трябва да бъде споделен процес на вземане на решения между лекарите и пациента.

Както беше обяснено по-рано в тези Препоръки (*подраздел 3.2.3.1*), ние предлагаме поетапен подход към целите на лечението, също и за ЛПНП-Х (Фигури 6–8). Този подход може да изглежда нов, но в действителност прилича на клиничната практика, при която интензификацията на лечението се разглежда на базата на очакваната полза, страничните ефекти и, което е важно, предпочитанията на пациента. Крайните липидни цели са същите като в Препоръките на ESC/EAS 2019 за дислипидемия.³ Доказателства от изследвания за понижаване на глюкозата показват, че поетапното лечение не компрометира постигането на целта и е свързано с по-малко странични ефекти и по-висока удовлетвореност на пациентите.^{66,67} В специфични случаи (при много висок риск) лекарят може да избере да обедини и двете стъпки и продължавате директно към ниското таргетно ниво на ЛПНП-Х от СТЪПКА 2. При видимо здрави хора, доживотната полза от лечението на намаляването на ЛПНП-Х може да играе роля при споделеното вземане на решения, заедно с модификаторите на риска, коморбидностите, предпочитанията на пациента и уязвимостта. Фигура 12 може да подкрепи вземането на решения, тъй като показва очакваните доживотни ползи в годините без ССЗ свързани с общия рисков профил на ССЗ, калибрирани в страни с нисък до умерен риск от ССЗ.

След СТЪПКА 1, при всички пациенти трябва да се вземе предвид интензификация на лечението със СТЪПКА 2. Като се има предвид, че *по-ниското е по-добро*, ние насърчаваме либералното интензифициране на лечението, особено ако се използват субмаксимални дози (евтини) генерични статини и няма очевидни страничните ефекти.

Целта на лечението на ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL) в СТЪПКА 2, при пациенти с установено АС-ССЗ или без АС-ССЗ, но с много висок риск, е по-ниска от най-ниската цел за ЛПНП-Х от 1,8 mmol/L (70 mg/dL) в Препоръките за превенция на ESC от 2016 г.² Тази ниска цел е установена въз основа на данни от скорошни менделови проучвания

за рандомизиране,⁸⁰ мета-анализи от Колаборацията на изпитателите върху лечението с холестерол (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration),²¹ RCTs като IMPROVE-IT (Подобрено намаляване на изхода: международно изпитване на ефикасността на виторин, Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial),⁵¹⁵ и – още по-скоро – проучвания за клиничен изход на инхибитора на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9).^{516–518} Класът и доказателственото ниво в подкрепа на тази прицелна стойност на ЛПНП-Х от <1,4 mmol/L (55 mg/dL) за пациенти с АС-ССЗ са идентични с тези в скорошните Препоръки на ESC/EAS за дислипидемия.³ За първична превенция при пациенти с много висок риск обаче, класът на препоръките е по-нисък (клас I в препоръките при дислипидемия, клас IIa в настоящите препоръки), тъй като Работната група беше по-малко единодушна по отношение на тази таргетна стойност на ЛПНП-Х в контекста на първичната превенция.

За пациенти със СА-ССЗ, които получават второ съдово усложнение в рамките на 2 години (не непременно от същия тип като първото), докато приемат максимално поносима терапия, базирана на статини, може да се вземе предвид и даже по-ниска таргетна стойност на LDL-С от <1,0 mmol/L (40 mg/dL). Важно е, че няма разлики в намаленията на RR между мъже и жени и между по-млади и по-възрастни пациенти (поне до 75 години) или между тези със и без ЗД.³

4.6.2.2. Липопротеини, богати на триглицериди и техните остатъци

Няма цели за лечение при триглицеридите, но се смята, че <1,7 mmol/L (150 mg/dL) показват по-нисък риск, докато по-високите нива показват необходимост от търсене на други рискови фактори.

4.6.2.3. Липопротеинов холестерол с висока плътност

Към днешна дата не са определени специфични цели за нивата на ЛПВП-Х в клинични проучвания, въпреки че ниският ЛПВП-Х е свързан с (остатъчен) риск при пациенти с АС-ССЗ. ФА и по-скоро други фактори на начина на живот, а не лечението с лекарства, остават важни средства за повишаване на нивата на ЛПВП-Х.

4.6.3. Стратегии за контрол на дислипидемията

Преди започване на лечението, трябва да се изключи наличието на дислипидемии, вторични по отношение на други състояния, тъй като лечението на основното заболяване може да подобри хиперлипидемията, без да се налага терапия за понижаване на липидите. Това е особено вярно за хипотиреоидизма. Вторичните дислипидемии могат да бъдат причинени и от злоупотреба с алкохол, ЗД, синдром на Cushing, заболявания на черния дроб и бъбреците, както и от лекарства (напр. кортикостероиди). В допълнение, оптимизирането на начина на живот е от решаващо значение при всички пациенти с по-високи от оптималните нива на липидите.

4.6.3.1. Стратегии за контрол на холестерола на липопротеините с ниска плътност

4.6.3.1.1. Диета и промени в начина на живот.

Диетичните фактори влияят върху развитието на АС-ССЗ, пряко или чрез тяхното действие върху традиционните рискови фактори, като плазмени липиди, АН или нива на глюкоза. Доказателства от епидемиологични проучвания показват последователно, че по-високата консумация на плодове, нескорбялни зеленчуци, ядки, бобови растения, риба, растителни масла, кисело мляко и пълнозърнести храни, заедно с по-нисък прием на червено и преработено месо, храни с по-високо съдържание на рафинирани въглехидрати и сол, е свързана с по-ниска честота на СС събития.⁵¹⁹

Нещо повече, замяната на животински мазнини, включително млечни мазнини, с растителни източници на мазнини и ПУФА може да намали риска от АС-ССЗ.⁴⁰⁷ Повече подробности относно препоръките за начин на живот можете да намерите по-рано в този раздел.

4.6.3.1.2. Лекарства за лечение на дислипидемии.

Наличните понастоящем лекарства за понижаване на липидите включват инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктаза (статици), фибрати, секвестранти на жлъчна киселина, селективни инхибитори на холестероловата абсорбция (напр. езетимиб) и – по-наскоро – PCSK9 инхибитори. Бемпедоевата киселина, перорален инхибитор на синтезата на холестерола, наскоро беше одобрен в няколко страни. Употребата е предназначена главно в комбинация с езетимиб при пациенти с непоносимост към статини. Изпитванията с АС-ССЗ не се очакват преди края на 2022 г. Допълнително, инклизирани, нова малка интерферираща рибонуклеинова киселина, показва, че намалява ЛПНП-Х с 50-55%, когато се приложи подкожно два пъти годишно. Тези резултати са получени или на фона на статини, или без други терапии за понижаване на липидите и почти без странични ефекти. Инклизирани е одобрен в няколко европейски страни. Резултатите от изхода при АС-ССЗ се очакват през 2023 г.

Очакваните намаления на ЛПНП-Х в отговор на терапията са показани на *Фигура 13* и могат да варират значително при отделните индивиди. Поради това се препоръчва мониториране на ефекта върху нивата на ЛПНП-Х с оценка на нивата на ЛПНП-Х 4–6 седмици след всяко започване на каквато и да е лечебна стратегия или промяна.

4.6.3.1.3. Статини.

Статините намаляват ЛПНП-Х, като по този начин редуцират заболяемостта и смъртността от АС-ССЗ, както и необхо-

Препоръки за фармакологично понижаване на липопротеиновия холестерол с ниска плътност при лица под 70 години (за препоръките за лица на възраст ≥70 години, вижте съответните таблици с препоръки)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се да се предписва статин с висока интензивност до най-високата поносима доза, за да се постигнат таргетните стойности на ЛПНП-Х, определени за специфичната рискова група. ^{21,520,521}	I	A
Таргетна цел ^c за ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL) и редукция на ЛПНП-Х с ≥50% спрямо базалното ниво трябва да се има предвид при видимо здрави хора <70 години с много висок риск. ^{21,22,522}	IIa	C
Таргетна цел ^c за ЛПНП-Х от <1.8 mmol/L (70 mg/dL) и редукция на ЛПНП-Х с ≥50% спрямо базалното ниво трябва да се има предвид при видимо здрави хора <70 години с висок риск. ^{21,22,522}	IIa	C
При пациенти с установено АС-ССЗ се препоръчва липидно-понижаващо лечение с таргетна цел ^c за ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL) и >50% намаление на ЛПНП-Х спрямо базалното ниво. ^{21,508,515–517,522}	I	A
Ако целите не са постигнати с максималната поносима доза статин, препоръките са за езетимиб. ⁵¹⁵	I	B
За пациенти за първична превенция с много висок риск, но без ФХ, ако таргетната стойност на ЛПНП-Х не се постигне с максимална поносима доза статин и езетимиб, може да се вземе предвид комбинирана терапия, включваща PCSK9 инхибитор.	IIb	C
За пациенти с вторична превенция, които не постигат целите си с максимална поносима доза статин и езетимиб, се препоръчва комбинирана терапия, включваща PCSK9 инхибитор. ^{516,517}	I	A
За много високорискови пациенти с ФХ пациенти (тоест с АС-ССЗ или с друг голям рисков фактор), които не постигат целите си с максимална поносима доза статин и езетимиб, се препоръчва комбинирана терапия, включваща PCSK9 инхибитор.	I	C
Ако режим, базиран на статини, не се понася при никакви дозировки (дори и след повторно прилагане), трябва да се има предвид езетимиб.	IIa	B
Ако режим, базиран на статини, не се толерира при никакви дозировки (дори и след повторно прилагане), може да се вземе предвид PCSK9 инхибитор, добавен към езетимиб. ^{523,524,526}	IIb	C
Ако целта не бъде постигната, може да се вземе предвид комбинация от статин със секвестрант на жлъчна киселина.	IIb	C
Терапията със статини не се препоръчва при жени преди менопауза, които планират бременност или не използват адекватна контрацепция.	III	C

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ФХ = фамилен хиперхолестеролемия; ЛПНП-Х = липопротеин-холестерол с ниска плътност; PCSK9 = протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Препоръчва се поетапен подход към таргетния ЛПНП-Х; вж. *подраздел 3.2.3.1* и *Фигури 6* и *7*. Адаптация по ³.

димостта от интервенции на коронарните артерии. Статините понижават и триглицеридите, което могат да намалят риска от панкреатит. Следователно, те са лекарството на първи избор при пациенти с повишен риск от АС-ССЗ.³

4.6.3.1.3.1. Странични ефекти, взаимодействия и придържане към статина терапия

Най-честият неблагоприятен ефект от терапията със статини е миопатията, но тя е рядка. Метаанализът изключи всякакъв принос за увеличаване на смъртността извън ССЗ.⁵²² Повишени нива на кръвната захар и HbA1c (т.е. повишен риск от 3Д тип 2) могат да се появят след започване на лечението и са зависими от дозата, отчасти свързани с леко наддаване на тегло, но ползите от статините надвишават рисковете при повечето пациенти.⁵²⁷ Придържането към промените в начина на живот, когато са предписани статини, трябва да намали риска от 3Д. По време на лечение със статини могат да се появят повишени нива на чернодробните ензими и обикновено са обратими. Не е показано рутинно мониториране на стойностите на чернодробните ензими.

Въпреки че 5–10% от пациентите, приемащи статини, се оплакват от миалгия, в повечето случаи тя не се дължи на статините.³ Рискът от миопатия (тежки мускулни симптоми) може да бъде сведен до минимум чрез идентифициране на уязвими пациенти и/или чрез избягване на взаимодействията на статините със специфични лекарства. Рабдомиолизата е изключително рядка. Тъй като статините се предписват дългосрочно, възможните взаимодействия с други лекарства заслужават специално и непрекъснато внимание, тъй като много пациенти ще получат фармакологична терапия за съпътстващи състояния. На практика лечението на пациент с миалгия, но без значително увеличение на креатин киназата, се основава на опити и грешки и обикновено включва преминаване към друг статин или използване на много ниска доза няколко дни в седмицата, с постепенно увеличаване на честотата и дозировката. Алгоритъмът за лечение може да помогне за справяне при тези пациенти.³

4.6.3.1.4. Инхибитори на холестероловата абсорбция (езетимиб).

Комбинацията на статин с есетимиб носи полза, която съответства на мета-анализите, показващи, че намаляването на ЛПНП-Х има ползи независимо от използвания подход.^{3,21} Благоприятният ефект на есетимиб се подкрепя и от генетични изследвания.⁵²⁸ Взети заедно, тези данни подкрепят тезата, че есетимиб трябва да се разглежда като терапия от втора линия, било в допълнение към статините, когато терапевтичната цел не е постигната, или когато не може да бъде предписан статин.

4.6.3.1.5. Инхибитори на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

PCSK9 инхибиторите (моноклонални антитела срещу PCSK9) намаляват ЛПНП-Х с до 60%, или като монотерапия, или в допълнение към максималната поносима доза статин и/или други липидопонижаващи терапии, като есетимиб. Тяхната ефикасност изглежда до голяма степен независима от входящата терапия. В комбинация с високо-интензивни или максимално поносими статини, алирокумаб и еволокумаб са намалили ЛПНП-Х с 46–73% повече от плацебо и с 30% повече от есетимиб.^{516,517} Сред пациентите, на които не могат да бъдат предписани статини, инхибирането на PCSK9 намалява нивата на ЛПНП-Х, когато се приложи в комбинация с есетимиб.⁵²⁹ Както алирокумаб, така и еволокумаб ефективно понижават нивата на ЛПНП-Х при пациенти с висок или много висок риск от ССЗ, включително тези със 3Д, с голямо намаляване на бъдещите АС-ССЗ събития.^{516,517} PCSK9 инхибиторите намаляват и триглицеридите, повишават ЛПВП-Х

и аполипопротеин А-I, както и по-ниския липопротеин(а), въпреки че относителните приноси на тези липидни модификации остава неизвестен. PCSK9 инхибиторите са скъпи и тяхната рентабилност, дългосрочна безопасност и ефект като първична превенция все още са неизвестни. Препоръчваме да се вземе предвид рентабилността в локо-регионалния контекст, преди да се прилагат препоръки, които включват тяхната употреба. Препоръките за употреба на PCSK9 инхибитори са описани в Препоръки за фармакологично понижаване на ЛПНП-Х. Инклисиран е дългодействащ чернодробен инхибитор на синтеза на PCSK9, който понижава значително и нивата на ЛПНП-Х.⁵³⁰ Неговият ефект върху клиничните резултати остава да бъде установен.

4.6.3.2. Стратегии за контрол на плазмените триглицериди

Въпреки че рискът от ССЗ се увеличава, когато триглицеридите на гладно са >1,7 mmol/L (150 mg/dL),⁵³¹ употребата на лекарства за понижаване на нивата на триглицеридите може да се има предвид само при пациенти с висок риск, когато триглицеридите са >2,3 mmol/L (200 mg/dL) и триглицеридите не могат да бъдат намалени чрез мерки за начина на живот. Наличните фармакологични интервенции включват статини, фибрати, PCSK9 инхибитори и n-3 ПУФА (по-специално икосапент етил в дози от 24 g/ден; вж. подраздел 4.3.2.4.4).

Препоръките за лечение на хипертриглицеридемия са показани в препоръките по-долу.

4.6.3.2.1. Фибрати.

Фибратите се използват главно за понижаване на триглицеридите и понякога за повишаване на ЛПВП-Х. Доказателствата, подкрепящи употребата на тези лекарства за намаляване на ССЗ, са ограничени и като се имат предвид силните доказателства в полза на статините, рутинната употреба на тези лекарства за превенция на ССЗ не се препоръчва.³ За предотвратяване на панкреатит, когато триглицеридите са >10 mmol/L (900 mg/dL), те трябва да бъдат намалени не само с лекарства, но и чрез ограничаване на алкохола, лечение на 3Д, спиране на естрогенната терапия и др. При пациенти с тежка първична хипертриглицеридемия, трябва да се има предвид насочване към специалист.

Базиран на доказателства подход към употребата на понижавачи липидите нутрицевтици може да подобри качеството на лечението, включително придържането към терапията и постигането на целта за ЛПНП-Х в клиничната практика. Въпреки това, трябва ясно да се подчертае, че все още няма проучвания на резултатите, доказващи, че хранителните продукти могат да предотвратят заболяемостта или смъртността от ССЗ.⁵³²

4.6.4. Важни групи

4.6.4.1. Жени

Пропорционалните намаления на mmol/L намаляване на ЛПНП-Х при големи съдови събития, големи коронарни събития, коронарна реваскуларизация и инсулт са сходни при жените и мъжете. Освен това, относителните ефекти на нестатиновите лекарства, които понижават ЛПНП-Х (езетимиб и PCSK9 инхибитори, добавени към върха на високо-интензивната статина терапия) също са сходни както при жените, така и при мъжете.³

4.6.4.2. По-възрастни пациенти (≥70 years)

В сравнение с Препоръките на ESC/EAS от 2019 г. за дислипидемия,³ ние представяме еднократна граница за идентифи-

Препоръки за медикаментозно лечение на пациенти с хипертриглицеридемия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Лечението със статини се препоръчва като лекарство на първи избор за намаляване на риска от ССЗ при високорискови индивиди с хипертриглицеридемия [триглицериди >2,3 mmol/L (200 mg/dL)]. ⁵³³	I	A
При пациенти, приемащи статини, които са на таргетно ниво за ЛПНП-Х с триглицериди >2,3 mmol/L (200 mg/dL), може да се обмисли фенофибрат или безафибрат. ^{534–536}	IIb	B
При пациенти с висок (или по-голям) риск с триглицериди >1,5 mmol/L (135 mg/dL) въпреки лечението със статини и мерките за начин на живот, n-3 ПУФА (икосапент етил 2x2 g/ден) може да се обмисли в комбинация със статин. ⁸⁴	IIb	B

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; ЛПНП-Х = липопротеин-холестерол с ниска плътност; ПУФА = полиненаситена мастна киселина.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Адаптация по ³.

циране на „възрастни хора“ като тези на възраст ≥70 години, за разлика от 75 години, поради съображения за съгласуваност с други части от настоящите препоръки. В резултат на това, класът и нивото на доказателства са променени в някои възрастови групи, по-специално в категорията пациенти между 70 и 75 години. Въпреки че сега се използва единична възрастова граница, важно е да се подчертае, че всички такива възрастови граници са относително произволни, а биологичната възраст влияе на този праг в клиничната практика. Например, много здрав 75-годишен човек може да отговаря на изискванията за лечение, което обикновено е запазено за тези <70 и, обратно, много уязвим 65-годишен човек понякога трябва да се счита за „по-възрастен“. Общите препоръки за понижаване на липидите лечение при по-възрастни пациенти са обобщени по-долу.

Последните доказателства засилиха ролята на ЛПНП-Х като рисков фактор за АС-ССЗ при по-възрастни пациенти.⁵³⁷ Доказателствата от проучванията показват, че статините и други лекарства за понижаване на липидите водят до значително намаляване на основните съдови събития, независимо от възрастта.^{538,539} Въпреки това, има по-малко директни доказателства за полза от статини при тези без данни за АС-ССЗ. На възраст под 70 години статините се препоръчват за първична превенция в зависимост от нивото на риска. Над тази възраст може да се има предвид като първична превенция започване на лечение със статин, ако е с (много) висок риск, но ние изрично препоръчваме да се вземат предвид и други аргументи, като модификатори на риска, уязвимост, изчислена доживотна полза, коморбидности и пациентски предпочитания (вж. *подраздел 3.2.3.3 и Фигура 12*). В случай на увреждане на бъбречната функция или риск от лекарствени взаимодействия, статиновата доза трябва да се повишава внимателно. По отношение на таргетите на ЛПНП-Х, няма достатъчно доказателства в подкрепа на таргетите за първична превенция при по-възрастни пациенти. Макар че конвенционалната таргетна стойност на ЛПНП-Х от <2,6 mmol/L (100 mg/dL) може да изглежда разумна, резултатите от продължаващите изпитвания за първична превенция

при по-възрастни пациенти трябва да се изчака [STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly) проучване; клинични изпитвания; clinicaltrials.gov registration: NCT02099123]. Слабостта, полифармацията и мускулните симптоми остават подходящите фактори, които трябва да се вземат предвид при по-възрастни пациенти.

Препоръки за лечение на дислипидемии при по-възрастни хора (≥70 години).

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Лечението със статини се препоръчва при възрастни хора с АС-ССЗ по същия начин, както при по-млади пациенти. ^{538,539}	I	A
Би могло да се вземе предвид започване на лечение със статини за първична превенция при по-възрастни хора на възраст ≥70 години, ако са с висок или по-голям риск. ^{538,539}	IIb	B
Препоръчва се приемът на статин да започне с ниска доза, ако има значително бъбречно увреждане и/или потенциал за лекарствени взаимодействия.	I	C

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Адаптация по ³.

4.6.4.3. Захарен диабет

Понижаването на ЛПНП-Х при пациенти със ЗД е неизменно свързано с по-нисък риск от ССЗ. Подобно на превен-

Препоръки за лечение на дислипидемии при захарен диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти със ЗД тип 2 с много висок риск (напр. с установено АС-ССЗ и/или тежко УТО ^c), интензивна липидо-понижаваща терапия, целяща в крайна сметка ≥50% намаляване на ЛПНП-Х и ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL). ^{21,22,522,540,541}	I	A
При пациенти със ЗД тип 2 >40 год. с висок риск, се препоръчва липидо-понижаващото лечение с таргетна цел ≥50% намаляване на ЛПНП-Х и ЛПНП-Х <1,8 mmol/L (70 mg/dL). ^{540,541}	I	A
Терапията със статини може да се вземе предвид при лица на възраст ≤40 години със ЗД тип 1 или тип 2 с данни за УТО и/или ниво на ЛПНП-Х >2,6 mmol/L (100 mg/dL), стига да не се планира бременност.	IIb	C
Ако таргетът на ЛПНП-Х не е постигнат, трябва да се обмисли комбинация от статин с езетимиб. ^{515,542}	IIa	B

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ЗД = захарен диабет; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ЛПНП-Х = липопротеин-холестерол с ниска плътност; УТО = таргетно органно увреждане.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Тежко УТО в този специфичен контекст включва eGFR <45 mL/min/1,73 m²; eGFR 46–79 mL/min/1,73 m² плюс микроалбуминурия; протеинурия; наличие на микроваскуларно заболяване в поне три различни места (например албуминурия плюс ретинопатия плюс невропатия). Вж. *Таблица 4* за подробности.

^d Препоръчва се поетапен подход към таргетите на ЛПНП-Х; вж. *подраздел 3.2.3.1 и Фигура 8*. Адаптация по ³.

цията при очевидно здрави индивиди, ние предлагаме поетапен подход към контрола на липидите, в зависимост от риска, очакваната доживотна полза, коморбидностите и предпочитанията на пациента (Фигура 8). PCSK9 инхибиторите могат да се използват и при пациенти със ЗД, които не достигат таргетета си за ЛПНП-Х със статини и/или езетимиб.

4.6.4.4. Хронична бъбречна болест

Пациентите с ХББ са изложени на висок или много висок риск от АС-ССЗ и имат характерна дислипидемия (високи триглицериди, нормален ЛПНП-Х и нисък ЛПВП-Х). Терапията със статини или статиновата терапия в комбинация с езетимиб (което позволява по-голямо намаляване на ЛПНП-Х без увеличаване на статиновата доза) има благоприятен ефект върху изхода от АС-ССЗ при ХББ.⁵⁴³ При пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване обаче хиполипидемична терапия не се започва (вижте Препоръките по-долу). Ако пациентите с ХББ, които вече са на хиполипидемична терапия, влязат в краен стадий на бъбречна болест, терапията може да бъде продължена.

Препоръки за лечение на липидите при пациенти с умерена до тежка хронична бъбречна болест (Инициатива за качество на резултатите от бъбречните заболявания, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 3–5 стадий)

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се употребата на статини или комбинация статин/езетимиб при пациенти с независим от диализа ХББ, стадий 3–5. ^{525,544,545}	I	A
При пациенти, които вече приемат статини, езетимиб или комбинация статин/езетимиб към момента на започване на диализа, трябва да се вземе предвид продължаване на приема на тези лекарства, особено при пациенти с АС-ССЗ.	IIa	C
При пациенти със зависима от диализа ХББ, които са свободни от АС-ССЗ, не се препоръчва започване на терапия със статини. ^{546,547}	III	A

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ХББ = хронична бъбречна болест.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Адаптация по³.

4.6.4.5. Фамилна хиперхолестеролемия

Пациенти, които биха могли да имат генетични дислипидемии, като хетерозиготна ФХ, могат да бъдат идентифицирани чрез екстремни липидни отклонения и/или фамилна анамнеза (Таблица 11). ЛПНП-Х >4,9 mmol/L (190 mg/dL) при „терапевтично наивни“ пациенти, изисква внимателна оценка за възможна ФХ. Въпреки това, при наличие на преждевременна АС-ССЗ или фамилна анамнеза, трябва да се вземе предвид възможна ФХ при по-ниски нива на ЛПНП-Х. Освен генетично тестване (невинаги достъпно), се препоръчва използването на критериите на Холандската клинична липидна мрежа (the Dutch Clinical Lipid Network criteria) (Таблица 11) за идентифициране на възможна ФХ. Хомозиготната ФХ е рядка и винаги трябва да бъде поставяна под грижите на експерти по липидите.

Насоки за лечение на хора с ФХ могат да бъдат намерени в Препоръки на ESC/EAS 2019 г. за дислипидемия.³

Таблица 11: Диагностични критерии на Dutch Lipid Clinic Network за фамилна хиперхолестеролемия

Критерии (изберете само един, най-високия приложим, скор на група; диагнозата се основава на общия брой получени точки)	Точки
1) Фамилна анамнеза	
Роднина от първа степен с известно преждевременно (мъже на възраст <55 години; жени <60 години) коронарно или съдово заболяване, или роднина от първа степен с известен ЛПНП-Х над 95-ия перцентил	1
Роднини от първа степен със сухожилни ксантоми и/или arcus cornealis, или деца на възраст <18 години с ЛПНП-Х над 95-та перцентила	2
2) Клинична анамнеза	
Пациент с преждевременна (мъже на възраст <55 години; жени <60 години) КАБ	2
Пациент с преждевременно (мъже на възраст <55 години; жени <60 години) мозъчно или периферно съдово заболяване	1
3) Физикално изследване	
Тендиозни ксантоми (Tendinous xanthomata)	6
Arcus cornealis преди 45-годишна възраст	4
4) Нива на ЛПНП-Х (без лечение)	
ЛПНП-Х >8.5 mmol/L (326 mg/dL)	8
ЛПНП-Х 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
ЛПНП-Х 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
ЛПНП-Х 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
5) DNA анализ	
Функционална мутация в гените на ЛПНП-Р, <i>apolipoprotein B</i> или <i>PCSK9</i>	8
„Окончателната“ диагноза ФХ изисква >8 точки	
„Вероятната“ диагноза ФХ изисква 6–8 точки	
„Възможната“ диагноза на ФХ изисква 3–5 точки	
КАБ = коронарна артериална болест; DNA = дезоксирибонуклеинова киселина; ФХ = фамилна хиперхолестеролемия; ЛПНП-Х = липопротеинов холестерол с ниска плътност; ЛПНП-Р = липопротеинов рецептор с ниска плътност; PCSK9 = протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.	

4.7. Кръвно налягане

Хипертонията е една от най-важните предотвратими причини за преждевременна заболеваемост и смъртност. Засяга над 150 милиона души в цяла Европа, над 1 милиард в световен мащаб, с разпространение ~30–45% при възрастни, нараства с възрастта до повече от 60% при хора на възраст >60 години и е причина за ~10 милиона смъртни случая в световен мащаб годишно.⁵⁷⁷ Въпреки обширните доказателства за ефективността на лечението за понижаване на АН за намаляване на риска от ССЗ и смърт, откриването, лечението и контрола на АН в Европа и в световен мащаб остава неоптимално.⁵⁷⁸

Резюме на препоръките за клинично лечение на хипертония

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Класификация на АН		
Препоръчва се АН да се класифицира като оптимално, нормално, високо-нормално или хипертония от 1 до 3 степен, съответно на офисното АН.	I	C
Диагноза на хипертонията		
Продължава		

Продължение		
Препоръчва се диагнозата на хипертонията да се основава на:		
• Повтарящи се офисни измервания на АН при повече от едно посещение, освен когато хипертонията е тежка (напр. степен 3 и особено при високорискови пациенти) или	I	C
• Измерване на АН извън офиса с АВРМ и/или НВРМ, когато е възможно.	I	C
Оценка на НМОД		
За да бъде оценено наличието на НМОД се препоръчва измерване на серумен креатинин, eGFR, електролити и АСР при всички пациенти. ЕКГ в 12 отвеждания се препоръчва за всички пациенти, а ехокардиография се препоръчва при тези с ЕКГ промени или признаци/симптоми на алК дисфункция. Фундоскопия или образна диагностика на ретината се препоръчва при пациенти с хипертония 2 или 3 и всички хипертензивни пациенти със ЗД. ^{548–551}	I	B
Прагове за започване на медикаментозно лечение на хипертония		
При степен 1 хипертония от се препоръчва започване на лечение въз основа на абсолютния СС риск, очакваната полза през целия живот и наличието на НМОД. ^{552,553}	I	C
При пациенти със степен 2 или по-висока хипертония се препоръчва медикаментозно лечение. ^{4,552}	I	A
Таргетни стойности при лечение на офисно АН		
Препоръчва се първата причина за лечение да бъде понижаване на АН до <140/90 mmHg при всички пациенти и следващите таргети на АН да бъдат съобразени с възрастта и специфичните коморбидности. ^{552,554}	I	A
При лекувани пациенти на възраст 18–69 години се препоръчва САН в крайна сметка да се понижи до таргетен диапазон от 120 – 130 mmHg при повечето пациенти. ^{552,554–556}	I	A
При лекувани пациенти на възраст ≥70 години се препоръчва САН като цяло да бъде насочено към <140 и да се понижи до 130 mmHg, ако се понася. ^{552,554,557}	I	A
При всички лекувани пациенти се препоръчва ДАН да бъде понижено до <80 mmHg. ^{555,558,559}	I	A
Лечение на хипертонията: интервенции върху начина на живот		
Интервенции върху начина на живот се препоръчват за хора с високо нормално или по-високо АН. ^C	I	A
Лечение на хипертония: медикаментозно лечение		
Препоръчва се антихипертензивното лечение да се започне с комбинация от две лекарства при повечето пациенти, за предпочитане като едно комбинирано хапче. Изключение правят уязвими по-възрастни пациенти и тези с нискорискова 1 степен хипертония (особено при САН <150 mmHg). ^{560–565}	I	B
Препоръчва се предпочитаните комбинации да включват RAS блокатор (т.е. ACE инхибитор или ARB) с КА или диуретик, но могат да се използват и други комбинации от петте основни класа (ACE инхибитор, ARB, бета-блокатор, КА, тиазиден/тиазидоподобен диуретик). ^{566–569}	I	A
Продължава		

Продължение		
Препоръчва се, ако АН остава неконтролирано с комбинация от две лекарства, лечението да се увеличи до комбинация от три лекарства, обикновено RAS блокатор с КА и диуретик, за предпочитане под формата на едно комбинирано хапче. ^{563,570,571}	I	A
Препоръчва се, ако АН не се контролира от комбинация от три лекарства, лечението трябва да се увеличи чрез добавяне на спиронолактон или, ако не се понася, други диуретици като амилорид или по-високи дози други диуретици, алфа-блокатор или бета-блокатор, или клонидин. ^{555,572–574}	I	B
Комбинацията от два RAS блокера не се препоръчва. ^{575,576}	III	A
Управление на СС риск при пациенти с хипертония		
Статинова терапия се препоръчва при много пациенти с хипертония. ^d	Раздел 4.6	
Антитромбоцитната терапия е показана за вторична профилактика при пациенти с хипертония. ^e	Раздел 4.9	
ABPM = амбулаторно мониториране на кръвното налягане; ACE = ангиотензин конвертиращ ензим; ACR = отношение албумин–креатинин; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; AC-CC3 = атеросклеротична сърдечно-съдова болест; АН = артериално (кръвно) налягане; КА = калциев антагонист; ДАН = диастолно артериално налягане; ЗД = захарен диабет; ЕКГ = електрокардиограма; eGFR = изчислена чскорост на гломерулна филтрация; HBPM = домашно мониториране на АН; HMOD = хипертонично медирано органно увреждане; ЛК = левокамерен/а/о/и; RAS = ренин-ангиотензинова система; САН = систолно артериално налягане. ^a Клас на препоръките. ^b Ниво на доказателственост. ^c Вижте раздел 4.3 за подробности. ^d Вижте раздел 4.6 за подробности. ^e Вижте раздел 4.9 за подробности.		

Този раздел обхваща препоръки за диагностика и лечение на хипертония, които да се прилагат в рутинната първична и вторична помощ. Повече подробности и насоки за комплексни случаи/третични грижи са налични в Препоръки на ESC/Европейско дружество по хипертония, (European Society of Hypertension, ESH) 2018 г. за лечение на артериална хипертония.⁴

4.7.1. Дефиниция и класификация на хипертонията

АН се класифицира според офисното АН (Таблица 12), с приблизително съответстващи стойности според АВРМ или средните стойности на домашното АН в Таблица 13.

4.7.2. Измерване на артериалното налягане

4.7.2.1. Измерване на офисното артериално налягане

Офисното АН трябва да се измерва при стандартизирани условия с помощта на валидирани аускултаторни или (полу) автоматични устройства, както е описано в Таблица 14.

4.7.2.2. Случайно автоматизирано измерване на офисното артериално налягане

Повтарящите се автоматизирани отчитания на офисното АН могат да подобрят възпроизводимостта на измерването на АН. Ако пациентът седи сам и не е наблюдаван, автоматичното измерване на непланираното офисно АН може да намали или елиминира ефекта на „бялата престилка“, а автоматизираните измервания на офисното АН без надзор обикновено са по-ниски от конвенционалните измервания на офисното АН и са с по-близки до дневното амбулаторно АН или домашното АН.

Има ограничена информация за прогностичното значение на безнадзорните автоматизирани измервания на офисното АН.⁴

4.7.2.3. Амбулаторно мониториране на артериалното налягане

ABPM е средната стойност на повторните автоматизирани измервания на АН през деня, през нощта и в продължение на 24 часа. ABPM е по-добър предиктор на хипертонично ме-дираното органно увреждане (HMOD) и клиничните резултати, отколкото офисното АН, и идентифицира хипертония на „бялата престилка“ и маскирана хипертония (вижте по-долу). Диагностичните прагове за хипертония са по-ниски при ABPM в сравнение с офисното АН (Таблица 12).⁴

4.7.2.4. Домашно мониториране на артериалното налягане

Таблица 12: Категории за конвенционално измерено седящо офисно артериално налягане^a

Категория	САН (mmHg)		ДАН (mmHg)
Оптимално	<120	и	<80
Нормално	120–129	и/или	80–84
Високо-нормално	130–139	и/или	85–89
Степен 1 хипертония	140–159	и/или	90–99
Степен 2 хипертония	160–179	и/или	100–109
Степен 3 хипертония	≥180	и/или	≥180
Изолирана систолна хипертония ^b	≥140	и	<90

АН = артериално налягане; ДАН = диастолно артериално налягане; САН = систолно аартериално налягане.

^a Категорията на АН се определя според седящото клинично АН и по най-високото ниво на АН, систолно или диастолно.

^b Изолираната систолна хипертония се степенува 1, 2 или 3, според стойностите на САН в посочените граници.

Таблица 13: Дефиниции за хипертония, според офисното, амбулаторното и домашното артериално налягане

Категория	САН (mmHg)		ДАН (mmHg)
Офисно АН ^a	≥140	и/или	≥90
Амбулаторно АН			
Дневно (или в будно състояние) средно	≥135	и/или	≥85
Нощно (или в спящо) състояние средно	≥120	и/или	≥70
24-часово средно	≥130	и/или	≥80
Домашно АН средно	≥135	и/или	≥85

АН = артериално налягане; ДАН = диастолно артериално налягане; САН = систолно аартериално налягане.

^a Отнася се за конвенционално офисно АН, а не за непла-нирано офисно АН.

Домашното АН е средната стойност от всички записи на АН, извършени с валидиран полуавтоматичен монитор, в продължение на най-малко 3 последователни дни (в идеалния случай 6 – 7 дни), със сутрешни и вечерни измервания, направени в седнало положение в тиха стая след 5 минути почивка. Праговете на домашното мониториране на АН (HBPM) за диагностициране на хипертония са по-ниски от тези на

офисното АН (Таблица 12). Себе-мониторирането на паци-ента може да има благоприятен ефект върху придържането към лекарствата и контрола на АН.⁴

Клиничните показания за амбулаторно или домашно мо-ниториране са показани в Таблица 15.

4.7.3. Скрининг и диагностика на хипертонията

В идеалния случай всички възрастни трябва да бъдат изслед-вани за наличие на хипертония,^{578,579} но в повечето страни липсват необходимите ресурси и инфраструктура. Формално, тези Препоръки препоръчват непланиран скрининг, най-мал-кото при податливи лица, като например тези с наднормено тегло или фамилна анамнеза за хипертония (вж. раздел 3.1).

Когато се подозира хипертония, диагнозата хипертония трябва да бъде потвърдена или чрез повторни измервания на офисното АН при редица посещения, или чрез 24-часово ABPM или HBPM (Фигура 14).

Таблица 14: Съображения при измерване на арте-риалното налягане

Пациентите трябва да се настанят удобно в тиха среда за 5 минути преди измерване на АН.

Трябва да се запишат три измервания на АН с интервал от 1–2 минути и допълнителни измервания, ако първите две показания се различа-ват с >10 mmHg. АН се записва като средна стойност от последните две измервания на АН.

Може да се наложи да се извършат допълнителни измервания при пациенти с нестабилни стойности на АН, поради аритмии, като на-пример при пациенти с ПМ, при които трябва да се използват ръчни аускултаторни методи, тъй като повечето автоматизирани устрой-ства не са валидирани за измерване на АН при ПМ.

Използвайте стандартен маншет (ширина 12–13 cm и дължина 3–5 cm) при повечето пациенти, но по-големи и съответно по-малки маншети за по-големи (>32 cm) и съответно по-малки обиколки на ръката (<26 cm).

Маншетът трябва да бъде позициониран на нивото на сърцето с под-пряни гръб и ръка, за да се избегне мускулна контракция и зависимо от изометрични упражнения повишаване на АН.

Когато използвате аускултационни методи, използвайте фаза I и V (внезапно намаляване/изчезване) звуци на Коротков, за да иденти-фицирате САН и съответно ДАН.

Измерете АН в двете ръце при първото посещение, за да откриете възможни разлики между ръцете. Използвайте ръката с по-висока стойност като еталон.

Измерете АН 1 минута и 3 минути след изправяне от седнало поло-жение при първото измерване на всички пациенти, за да изключите ортостатична хипотония.

Измерването на АН в легнало и изправено положение също трябва да се има предвид при последващи посещения при по-възрастни паци-енти, при лица със ЗД и при други състояния, при които може често да се появи ортостатична хипотония. Първоначалната ортостатична хипотония може да се появи <1 минута след изправяне и може да бъде трудна за откриване с конвенционални техники за измерване.

Запишете сърдечната честота и използвайте палпация на пулса, за да изключите аритмия.

ПМ = предсърдно мъждене; АН = артериално налягане; ДАН = ди-астолно артериално налягане; ЗД = захарен диабет; САН = систолно артериално налягане.

4.7.3.1. Хипертония на бялата престилка и маскирана хи-пертония

Хипертонията на бялата престилка се отнася до АН, което е повишено в лекарския кабинет, но е нормално, когато се измерва чрез ABPM или HBPM. Среща се при до 30–40% от пациентите. Рискът, свързан с хипертонията на бялата прес-тилка, е по-нисък от трайната хипертония, но може да бъде по-висок от нормотензията. Лицата с хипертония на бялата

Таблица 15: Показания за домашно мониториране на артериалното налягане или амбулаторно мониториране на артериалното налягане

Състояния, при които хипертонията на бялата престилка е по-честа, например:

- Хипертония 1 степен при офисно измерване на АН
- Изразено офисно повишаване на ВР без НМОД

Състояния, при които маскираната хипертония е по-честа, например:

- Високо нормално офисно АН
- Нормално офисно АН при лица с НМОД или с висок общ СС риск

Постурална и постпрандиална хипотония при нелекувани и лекувани пациенти

Оценка при резистентна хипертония

Оценка на контрола на АН, особено при лекувани пациенти с по-висок риск

Прекомерен отговор на АН към упражнения

Когато има значителна променливост в офиса ВР

Оценка на симптомите, съответстващи на хипотония по време на лечението

Специфични индикации по-скоро за АВРМ, отколкото за НВРМ:

- Оценка на нощните стойности на АН и статуса на понижение (напр. подозрение за нощна хипертония, като сънна апнея, ХББ, ЗД, ендокринна хипертония или автономна дисфункция)

АВРМ = амбулаторно мониториране на артериалното налягане; АН = артериално налягане; ХББ = хронична бъбречна болест; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; ЗД = захарен диабет; НВРМ = мониториране на домашното АН; НМОД = Хипертония-медицирано органично увреждане.

престилка трябва да получат съвети за начина на живот, за да намалят риска от сърдечносъдови заболявания и да им

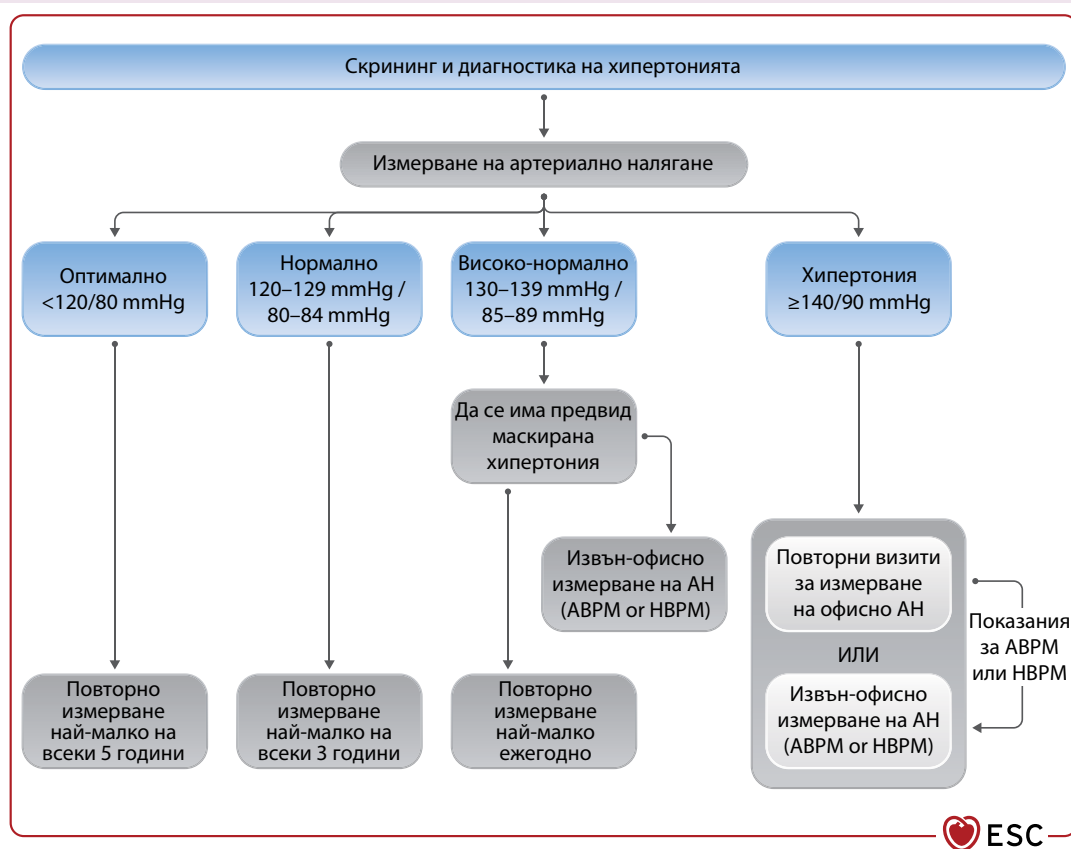
бъде предложено измерване на АН поне на всеки 2 години чрез АВРМ или НВРМ, поради високите нива на преход към трайна хипертония. Не е показано рутинното медикаментозно лечение на хипертония на бялата престилка.

Маскираната хипертония се отнася до пациенти с нормално АН, измерено в лекарския кабинет, но повишено АН при АВРМ или НВРМ. Тези пациенти често имат НМОД и са на ниво СС риск, най-малко еквивалентно на продължителна хипертония. Среща се по-често при по-млади хора и при тези с високо нормално офисно АН. При маскирана хипертония се препоръчват промени в начина на живот и трябва да има предвид медикаментозно лечение за контрол на АН „извън-офисното“ АН с периодично проследяване на АН, обикновено с НВРМ.

4.7.4. Клинична оценка и рисковата стратификация при пациенти с хипертония

Рутинната обработка при пациенти с хипертония е показана в Таблица 16. Наред с клиничния преглед, тя е предназначена да:

- Оценете рисковите фактори за АС-ССЗ (вижте раздел 3.2) или наличието на сърдечносъдово или бъбречно заболяване
- Открийте доказателства за НМОД, напр. ЛК хипертрофия, бъбречно заболяване или ретинопатия
- Имайте предвид възможните вторични причини за хипертония, напр. реноваскуларно заболяване, хипералдостеронизъм или феохромоцитом (вж. Таблица 17). Преценете внимателно и дали има злоупотреба с вещества (например кокаин), лекарства, които могат да повишат АН (напр. циклоспорин, симпатикомиметици), сладко ко-



Фигура 14: Скрининг и диагностика на хипертонията. АВРМ = амбулаторно мониториране на АН; АН = артериално налягане; НВРМ = мониториране на домашното АН.

Таблица 16: Рутинни тестове при пациенти с хипертония**Рутинни тестове**

Хемоглобин и/или хематокрит
Кръвна глюкоза на гладно и/или HbA1c
Кръвни липиди: общ холестерол, ЛПНП-Х, ЛПВП-Х, триглицериди
Калий и натрий в кръвта
Пикочна киселина в кръвта
Креатинин в кръвта и eGFR
Кръвни тестове за чернодробна функция
Анализ на урината: микроскопски; протеин в урината чрез потапяне на лентичка или, в идеалния случай – ACR ЕКГ в 12-отвеждания

ACR = отношение албумин–креатинин; ЕКГ = електрокардиограма; eGFR = изчислена честота на гломерулна филтрация; HbA1c = гликиран хемоглобин; ЛПВП-Х = липопротеин-холестерол с висока плътност; ЛПНП-Х = липопротеин-холестерол с ниска плътност.

ренче и др. Повече подробности относно лечението на предполагаема вторична хипертония са предоставени на друго място.⁴

Ехокардиографията се препоръчва при пациенти с ЕКГ промени и трябва да се има предвид, ако резултатът ще повлияе на вземането на клинично решение. Фундоскопията се препоръчва при хипертония степен 2 или 3 и при всички пациенти със ЗД. Рутинното измерване на други биомаркери и използването на съдови образи не се препоръчва.^{548–551}

4.7.5. Лечение на хипертония

Лечението на хипертония включва интервенции в начина на живот за всички пациенти и лекарствена терапия за повечето пациенти.

4.7.5.1. Интервенции в начина на живот за понижаване на кръвното налягане и/или намаляване на сърдечно-съдовия риск

Интервенциите в начина на живот са показани при всички пациенти с високо-нормално АН или хипертония, тъй като могат да забавят необходимостта от медикаментозно лечение или да допълнят понижаващия кръвното налягане ефект от медикаментозното лечение. Освен това повечето интервенции в начина на живот имат ползи за здравето извън техния ефект върху АН. Начинът на живот се обсъжда широко в *раздел 4.3*.

4.7.5.2. Започване на медикаментозно лечение

Решенията за лекарствено лечение при превенция на ССЗ са базирани преди всичко на абсолютния риск от ССЗ, рисковите модификатори, коморбидностите, очакваната полза от лечението, уязвимостта и предпочитанията на пациента. Същото важи и за хипертонията. Медикаментозното лечение на при хипертония степен 1 (САН 140–159 mmHg) е с доказателство ниво А за намаляване на риска от ССЗ. При помладите пациенти обаче абсолютният 10-годишен риск от ССЗ често е нисък, а ползата от лечението през целия живот трябва да се има предвид и да се съобщи преди започване на лечение (*Фигура 6* и *раздел 3.2.3.6*). В много такива случаи абсолютната доживотна полза при намаляване на САН с 10 mmHg е най-малко умерена до висока [*Фигура 15* (доживотна полза, калибрирана с тази в страни с нисък до умерен риск от ССЗ)]. Наличието на НМОД налага и лечение на хипертония степен 1. При степен 2 или по-висока хипертония (САН >160 mmHg) се препоръчва лечение, тъй като при такива пациенти не само доживотната полза от намаляването на

Таблица 17: Характеристики на пациента, които предизвикват подозрение за вторична хипертония**Характеристика**

По-млади пациенти (<40 години) със степен 2 хипертония или начало на всякаква степен хипертония в детството
Остро влошаване на хипертонията при пациенти с предварително документирана хронична стабилна нормотензия
Резистентна хипертония (неконтролирано АН, въпреки лечението с оптимални или най-добре поносими дози от три или повече лекарства, включително диуретик, и потвърдено с АВРМ или НВРМ)
Тежка (степен 3) хипертония или спешен случай на хипертония
Наличие на обширно НМОД
Клинични или биохимични характеристики, предполагащи ендокринни причини за хипертония или ХББ
Клинични признаци, предполагащи ОСА
Симптоми, предполагащи феохромоцитом или фамилна анамнеза за феохромоцитом

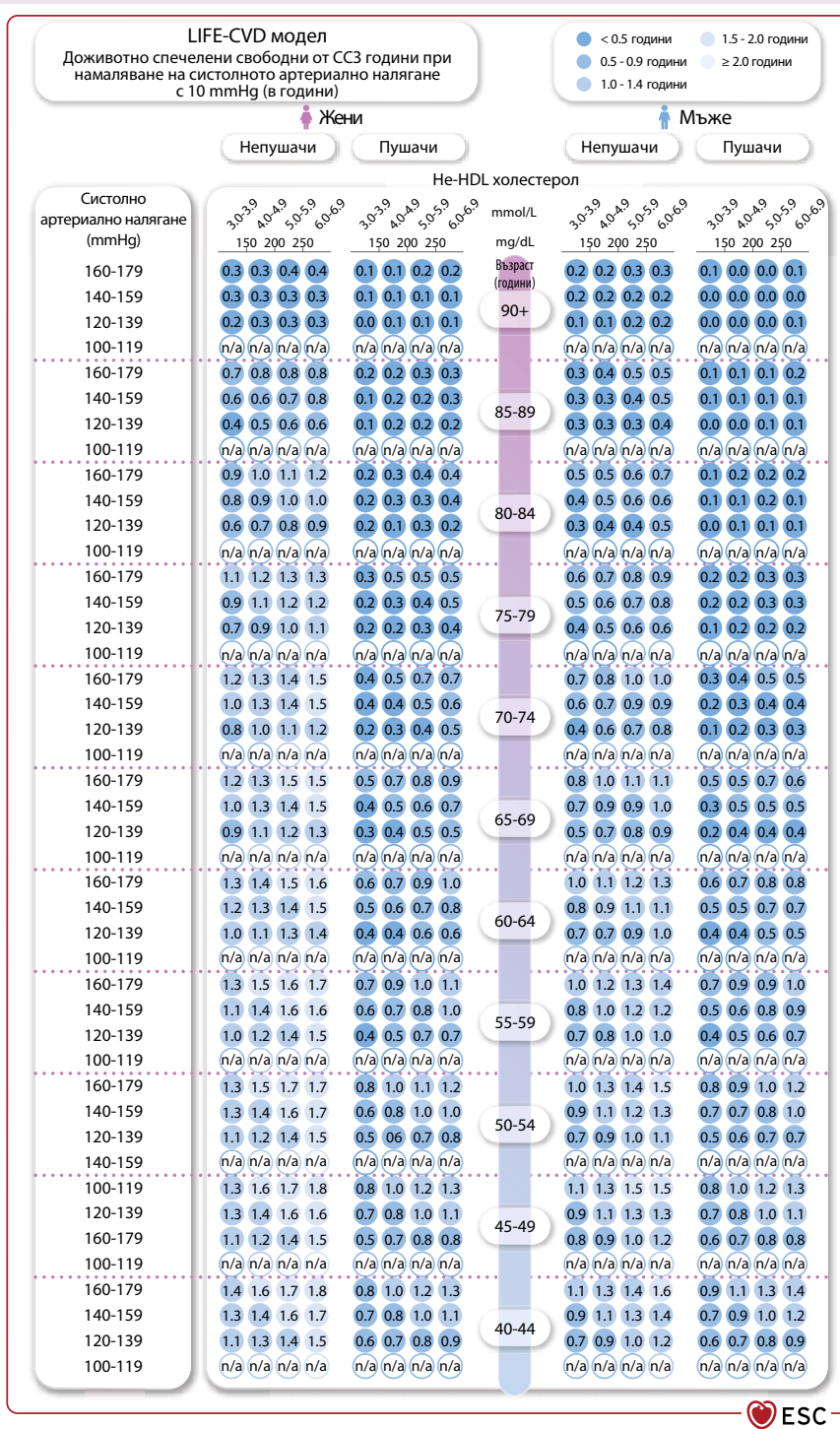
АВРМ = амбулаторно мониториране на АН; АН = артериално налягане; ХББ = Хронична бъбречна болест; НВРМ = домашно мониториране на АН; НМОД = хипертония-медицирано органично увреждане; ОСА = обструктивна сънна апнея.

Адаптирано по ⁴.

АН е почти универсално висока, но също така е важно да се намали и рискът от НМОД, водещ до други заболявания, като бъбречна болест, хеморагична мозъчно-съдова болест и СН.

4.7.5.3. Таргетни цели при лечение на артериалното налягане

Когато се провежда медикаментозно лечение, целта е да се постигне контрол на АН до прицелни стойности в рамките на 3 месеца. Сегашните доказателства подсказват, че таргетните стойности на АН в предишния вариант на тези препоръки² са били твърде консервативни, особено за по-възрастни пациенти. В съответствие с поетапния подход (*раздел 3.2.3.1*), сега се препоръчва първата стъпка при всички лекувани пациенти да постига лекувано САН <140 mmHg и диастолно АН (ДАН) <80 mmHg.^{552,554} Препоръчителният краен прицелен диапазон на САН за по-млади пациенти (18–69 години) е 120–130 mmHg, въпреки че някои пациенти могат безопасно да постигнат по-ниски от тези лекувани нива на САН и ако се понасят добре, няма нужда от обратно титриране на лечението.^{552,554–556} Крайното таргетно САН за пациенти на възраст ≥70 години е <140 mmHg и надолу до 130 mmHg, ако се понася.^{552,554,557,580} Тази промяна в таргетния диапазон на АН за по-възрастни хора в сравнение с Препоръките за превенция на ESC от 2016 г.² е подкрепена от доказателства, че тези цели за лечение се постигат безопасно при много по-възрастни пациенти и са свързани със значително намаляване на риска от голям инсулт, СН и СС смърт.^{557,580} Той взема предвид и че дори по-ниското САН в групата с интензивно лечение в SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial, Изпитване на интервенцията върху систолното кръвно налягане) (средно 124 mmHg) вероятно отразява конвенционалния диапазон на офисното САН 130–139 mmHg.⁵⁵⁵ Признава се обаче, че доказателствата в подкрепа на по-строгите цели имат по-малка сила при много възрастни хора (>80 години) и тези, които са уязвими. Също така, при тези по-възрастни и особено уязвими пациенти може да е трудно да бъде постигнат препоръваният целеви диапазон на АН, поради лоша поносимост или нежелани ефекти, а висококачественото измерване и мониториране за поносимост и нежелани ефекти е особено важно в тези групи.⁵⁸⁰



Фигура 15: Полза за цял живот от понижаване на САН с 10 mmHg за привидно здрави хора, въз основа на следните рискови фактори: възраст, пол, пушене, САН, холестерол на липопротеини с висока плътност.

Понастоящем моделът е валидиран за страни с нисък и умерен риск. Доживотната полза се изразява като „години средна очаквана продължителност на живота без миокарден инфаркт или инсулт“, получена от понижаване на САН с 10 mmHg. Доживотната полза се изчислява чрез оценка на риска от ССЗ през целия живот с модела LIFE-CVD, умножен по HR (0,80) от мета-анализа на ефекта от понижаването на АН. За понижаване на SBP с 20 mmHg, средният ефект е почти два пъти по-голям и т.н. За индивидуализирани оценки на доживотната полза може да се използва тази таблица или електронната версия на LIFE-CVD, достъпна през ESC CVD risk app или <https://u-prevent.com/>.

АН = артериално налягане; ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; ESC = Европейско кардиологично дружество; ЛПВП-Х = липопротеин-холестерол с висока плътност; HR = рисков коефициент; LIFE-CVD = LIFETIME-perspective CardioVascular Disease; n/a = неприложимо; САН = систолно артериално налягане.

В сравнение с предишните Препоръки на ESC/ESH по хипертония, 4 променихме границата за идентифициране кой е „по-възрастен“ от 65 на 70 години, поради съображения за съгласуваност с други части от настоящите препоръки. Въпреки че е предвидена еднократна възрастова граница, важно е да се подчертае, че биологичната възраст влияе на този праг в клиничната практика. Например, мно-

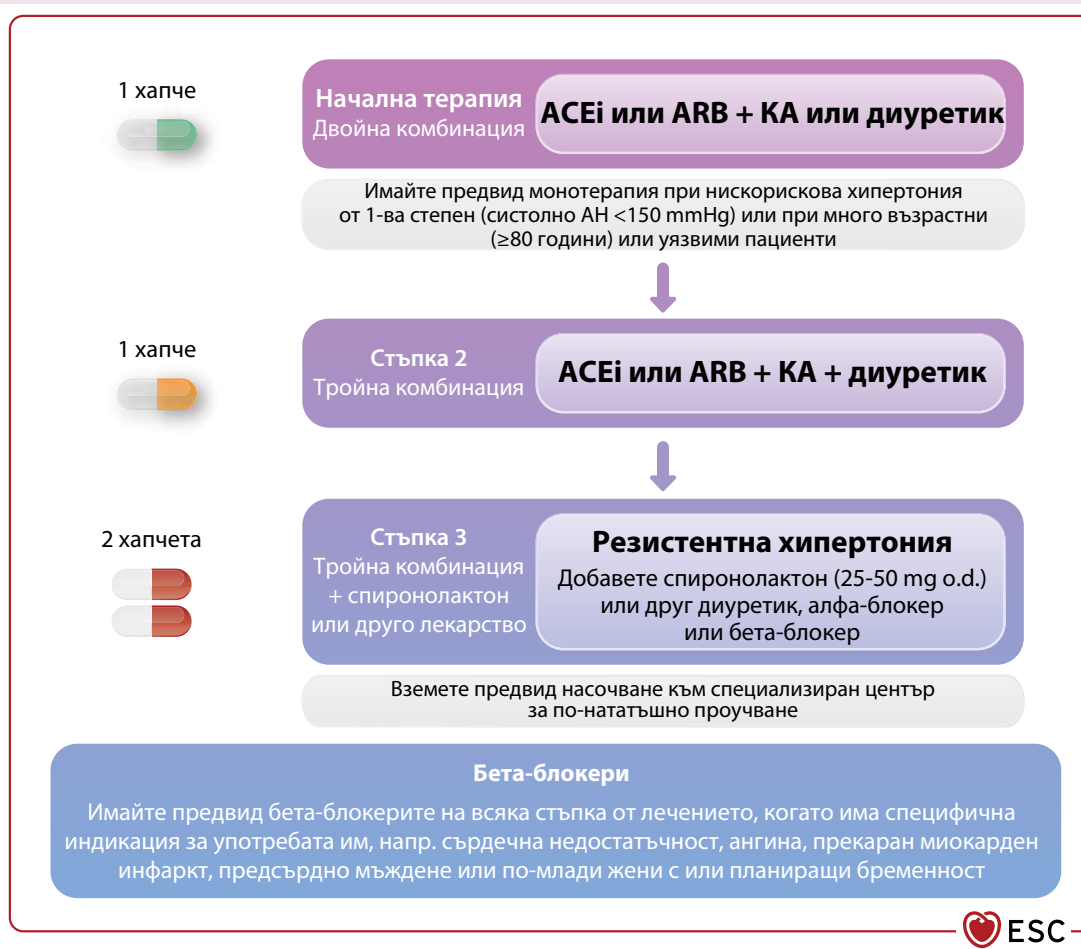
го здрав 75-годишен човек може да отговаря на условията за лечение, които обикновено са запазена за тези <70 г. и обратно, много уязвим 65-годишен човек понякога трябва да се приеме за „по-възрастен“.

Таргетните стойности на АН за подгрупи пациенти с различни коморбидности са показани в Таблица 18.

Таблица 18: Препоръчителни целеви диапазони на офисното артериално налягане. Първата стъпка във всички групи е намаляване на систолното артериално налягане <140 mmHg. Последващите оптимални цели са изброени по-долу.

Възрастова група	Таргетни диапазони на офисното САН (mmHg)				
	Хипертония	+ ЗД	+ ХББ	+ КАБ	+ инсулт/ТИА
18 – 69 години	120–130	120–130	<140–130	120–130	120–130
≥70 години	По-ниско САН е приемливо, ако се понася				
Таргетна стойност при лечение на ДАН	<140 mmHg, надолу до 130 mmHg, ако се понася				
	По-ниско САН е приемливо, ако се понася				
	<80 при всички лекувани пациенти				

КАБ = коронарна артериална болест; ХББ = хронична бъбречна болест; ДАН = диастолно артериално налягане; ЗД = захарен диабет; САН = систолно артериално налягане; ТИА = транзиторна исхемична атака.



Фигура 16: Основна лечебна стратегия при хипертония.

Този алгоритъм е подходящ за повечето пациенти с медирано от хипертония органно увреждане, захарен диабет, мозъчно-съдова болест и заболяване на периферните артерии.

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ПМ = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; АН = артериално налягане; КА = калциев антагонист; СН = сърдечна недостатъчност; o.d. = omni die (веднъж дневно).

4.7.5.3.1. Таргетни стойности на АН при амбулаторно и домашно мониториране на артериалното налягане.

Няма проучвания, базирани на клиничния изход, които да са използвали АВРМ или НВРМ за насочване на лечението. Следователно, таргетните стойности на АН при АВРМ и НВРМ са екстраполирани от обсервационни данни. Лечуваното офисно САН 130 mmHg вероятно съответства на 24-часово САН 125 mmHg и на домашно САН <130 mmHg.⁴

4.7.5.4. Медикаментозно лечение на хипертония

Най-важният двигател на ползата е степента на понижаване на АН. Терапията с единични лекарства рядко постига оптимален контрол на АН.

Първоначалната терапия с комбинация от две лекарства трябва да се счита за обичайна грижа при хипертония.^{560–563,565,581} Единствените изключения биха били пациенти с базално АН, близко до препоръчваната цел, които биха могли да постигнат тази цел с едно лекарство или много стари (>80 години) или уязвими пациенти, които биха могли да понесат по-леко намаляване на АН. Първоначалната комбинирана терапия, дори комбинираната терапия в ниски дози, е по-ефективна за понижаване на АН, отколкото монотерапията,^{560,561,565} и ще намали по-бързо АН, както и хетерогенността на отговора.^{560,565} Освен това, първоначалната комбинирана терапия не увеличава риска от нежелани ефекти.^{560–563,565} Започването на терапия с две лекарства също ще помогне за преодоляване на инерцията на лечението, при която пациентите остават на едно лекарство дългосрочно, въпреки неадекватния контрол на кръвното налягане.⁵⁶²

Стратегия с едно хапче за лечение на хипертония: лошото придържане към лекарства за понижаване на АН е основна причина за лошите нива на контрол на кръвното налягане и е пряко свързана с броя на хапчетата.⁵⁸¹ Комбинираната терапия с единични хапчета (ако има достъп до такива) е предпочитаната стратегия. Тази стратегия ще контролира АН при повечето пациенти.^{560–565}

Препоръчителна лекарствена терапия и алгоритъм на лечение: пет основни класа понижаваща АН медикаментозна терапия са показали полза за намаляване на СС събития; инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), ангиотензин рецепторните блокери (АРБ), бета-блокери, блокери на калциевите канали (КА) и тиазидни или тиазидоподобни диуретици.⁵⁸² Препоръчителен лечебен алгоритъм, базиран на най-добрите налични доказателства, прагматични съображения (напр. наличност на комбинирани хапчета) и патофизиологични разсъждения е показан във *Фигура 16*.⁴ Комбинацията от АСЕ инхибитор или АРБ с КА или тиазиден/тиазидоподобен диуретик е предпочитаната начална терапия за повечето пациенти с хипертония.^{566–569} За тези, при които лечението изисква ескалация до три лекарства, трябва да се използва комбинация от АСЕ инхибитор или АРБ с КА и тиазид/тиазидоподобен диуретик.^{563,570,571} Бетаблокери трябва да се използват, когато има специфична индикация (напр. ангина, прекаран миокарден инфаркт, аритмия, СНИФ или като алтернатива на АСЕ инхибитор или АРБ при жени с детероден потенциал).⁵⁸² Комбинации от АСЕ инхибитор и АРБ не се препоръчват, поради липса на допълнителен полезен резултат и повишен риск от увреждане.^{575,576}

При пациенти с КСБ, ХББ, СН и ПМ се препоръчват специфични варианти на лечебен алгоритъм.⁴

4.7.6. Резистентна хипертония

Резистентната хипертония се дефинира като неконтролирана АН, въпреки лечението с оптимални или най-добре поносими дози от три или повече лекарства, включително диуретик, и потвърдено от АВРМ или НВРМ. Разпространението на резистентната хипертония е вероятно да бъде <10% от лекуваните пациенти с хипертония. Спиринолактонът е най-ефективното лекарство за понижаване на АН при резистентна хипертония, когато се добавя към съществуващо лечение; въпреки това, рискът от хиперкалиемия е повишен при пациенти с ХББ и eGFR <45 mL/min/m² и нива на калий в кръвта >4,5 mmol/L.^{555,572} Калий-свързващите лекарства намаляват риска от хиперкалиемия.⁵⁷³ Когато спинолактонът не се понася, амилорид, алфа-блокери, бета-блокери или лекарства с централно действие, като клонидин, имат доказателства подкрепящи тяхната употреба.^{555,572,574} Бъбречната денервация и базираната на устройство терапия могат да се разглеждат в конкретни случаи и са обсъдени в Препоръки за хипертония ESC/ESH от 2018 г.⁴

4.7.7. Лечение на хипертония при жени

Диагностиката и лечението на хипертонията при жените са подобни на тези при мъжете, с изключение на жените с детероден потенциал или по време на бременност, поради потенциални неблагоприятни ефекти на някои лекарства върху плода, особено през първия триместър. Освен това, трябва да се има предвид ефектът на пероралните контрацептивни хапчета върху риска от развитие или влошаване на хипертонията.⁴

4.7.8. Продължителност на лечението и проследяване

Лечението на хипертонията обикновено се поддържа за неопределено време, тъй като прекратяването на лечението обикновено води до връщане на АН до нивата преди лечението. При някои пациенти с успешни промени в начина на живот може да е възможно постепенно намаляване на дозата или броя на лекарствата. След като АН е стабилно и контролирано, посещения трябва да се планират поне веднъж годишно и да включват контрол на други рискови фактори, бъбречна функция и HMOD, както и по-строг контрол върху начина на живот. Когато има загуба на контрол на АН при добре контролиран преди това пациент, трябва да се има предвид непридържане към терапията. Самостоятелното измерване на АН с помощта на НВРМ помага на пациентите да се ангажира със собственото си управление и може да подобри контрола на АН. НВРМ е от съществено значение за мониториране на контрола на АН при пациенти със значителен „ефект на бялата престилка“ или с маскирана хипертония. Надзорът на проследяването на пациентите включва все повече медицински сестри и фармацевти и вероятно ще се подкрепя все по-често от телемедицина и базирани на приложения технологии.

4.8. Захарен диабет

Препоръки за лечение на пациенти със захарен диабет

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Скрининг		
При скрининг за ЗД при лица със или без АС-ССЗ, трябва да се вземе предвид оценка на HbA1c (която може да се направи не на гладно) или кръвната захар на гладно.	IIa	A

Продължава

Продължение		
Начин на живот		
Препоръчват се промени в начина на живот, включително спиране на тютюнопушенето, ниско съдържание на наситени мазнини, диета с високо съдържание на фибри, аеробна ФА и силови тренировки. ⁵⁸⁴	I	A
На пациентите се препоръчва намаляване на енергийния прием, за да помогне на постигането на по-ниско телесно тегло или да предотврати или забави нарастването на теглото. ⁵⁸⁴	I	B
При тези, които са мотивирани да опитат значителна загуба на тегло с използване на нискокалорични диети, последвана от повторно въвеждане на храна и фази на поддържане на теглото рано след поставяне на диагнозата, може да доведе до ремисия на ЗД и трябва да се вземе предвид. ^{585,586}	IIa	A
Гликемични цели		
Препоръчва се таргетен HbA1c за намаляване на риска от ССЗ и микроваскуларни усложнения на ЗД от <7,0% (53 mmol/mol) при повечето възрастни със ЗД тип 1 или тип 2. ^{587,588}	I	A
При пациенти със ЗД с голяма продължителност и при стари или уязвими възрастни трябва да се обмисли разхлабване на таргетния HbA1c (т.е. да е по-малко строг). ⁵⁸⁸	IIa	B
Таргетен HbA1c ≤6,5% (48 mmol/mol) трябва да се вземе предвид при диагностика или в началото на развитието на ЗД тип 2 при лица, които не са уязвими и нямат АС-ССЗ. ^{587,588}	IIa	B
Лечение на хипергликемия и АС-ССЗ/кардиоренални рискове		
Метформин се препоръчва като терапия от първа линия, след оценка на бъбречната функция, при повечето пациенти без предшестваща АС-ССЗ, ХББ или СН. ⁵⁸⁹	I	B
При лица със ЗД тип 2 с АС-ССЗ трябва да се има предвид метформин, освен ако няма противопоказания. ^{5,590-592}	IIa	B
Трябва да се има предвид избягване на хипогликемията и прекомерното наддаване на тегло. ^{559,588,593}	IIa	B
При лица със ЗД тип 2 и АС-ССЗ се препоръчва употреба на GLP-1RA или SGLT2 инхибитор с доказани ползи за резултата, за намаляване на СС и/или кардиоренални последиствия. ⁵⁹⁰⁻⁵⁹²	I	A
При пациенти със ЗД тип 2 и УТО, ^c може да се вземе предвид употреба на инхибитор на SGLT2 или GLP-1RA с доказан благоприятен изход за намаляване на бъдещата СС и обща смъртност. ⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁷	IIb	B
При пациенти със ЗД тип 2 и ХББ се препоръчва използване на SGLT2 инхибитор за подобряване на АС-ССЗ и/или кардиореналните резултати. ^{598,599}	I	A
При пациенти със ЗД тип 2 и СНИФ се препоръчва употреба на инхибитор на SGLT2 с доказани ползи за изхода, за намаляване на хоспитализациите поради СН и СС смъртност. ^{600,601}	I	A
Продължава		

Продължение

При пациенти със ЗД тип 2, но без АС-ССЗ, СН или ХББ, използването на инхибитор на SGLT2 или GLP-1RA трябва да се вземе предвид на базата на очакваните бъдещи рискове (напр. с рисковия скор ADVANCE или модела DIAL) за неблагоприятните ССЗ или кардиоренални резултати от профилите на рисковите фактори.⁶⁰²

IIa

B

ACR = отношение албумин-креатинин; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation, Действие при диабет и съдови заболявания: контролирана оценка на претерАкс и диамикроН-МР; АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; ХББ = хронична бъбречна болест; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; DIAL = Diabetes lifetime-perspective prediction, Доживотна диабетна перспектива; ЗД = захарен диабет; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GLP-1RA = глюкагоно-подобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c = гликиран хемоглобин; СН = сърдечна недостатъчност; СНИФ = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ФА = физическа активност; SGLT2 = натрий-глюкоза транспортър 2; УТО = таргетно органно увреждане.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Вижте Таблица 4 за подробности.

4.8.1. Ключови концепции за рискови фактори и по-нови парадигми

Освен лечението на глюкозата, превенцията на АС-ССЗ следва същите принципи, както при хора без ЗД тип 2. Постигането на таргетните стойности на АН и ЛПНП-Х е особено важно. Напоследък, данните в проучванията показаха, че лекарства от инхибитора на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) или глюкагоноподобния пептид-1 рецепторен агонист (GLP-1RA) понижават риска за АС-ССЗ, СН и бъбреците, независимо от изходния HbA1c и дали пациентите са на метформин. Такива ползи са най-очевидни при лица с АС-ССЗ, СН или ХББ, но изглежда обхващат и групи с повишен риск. Това доведе до по-нови лечебни алгоритми.

4.8.1.1. Интервенция в начина на живот

Управлението на начина на живот е първи приоритет за превенцията на АС-ССЗ и управлението на ЗД. Повечето хора със ЗД са със затлъстяване, така че контролът на теглото е от решаващо значение. Могат да бъдат възприети няколко диетични модели, при които преобладаването на плодове, зеленчуци, пълнозърнести храни и нискомаслени протеинови източници са по-важни от точните пропорции на общата енергия, осигурена от основните макронутриенти. Приемът на сол трябва да бъде ограничен. Специфичните препоръки включват ограничаване на приема на наситени и транс-мазнини и алкохол, мониториране на въглехидратната консумация и увеличаване на диетичните фибри. Диета от средиземноморски тип, при която източниците на мазнини се извличат предимно от моно-ненаситени масла, предпазва от АС-ССЗ. Повече подробности са предоставени в *раздел 4.3.2*.

Комбинацията от аеробни тренировки и упражнения за съпротива е ефективна за предотвратяване на прогресията на ЗД тип 2 и за контрол на гликемията. На пушачите трябва да се предложи подкрепа при отказване (вж. *раздел 4.5*). Интервенцията в начина на живот намалява бъдещите микроваскуларни и макроваскуларни рискове, както и дългосрочната смъртност.⁶⁰³ Интензивните промени в начина на живот с нискокалорични диети и средна загуба на тегло с около 10 kg водят до ремисия на ЗД тип 2 в около 46% от случаите след 1 година и 36% след 2 години.⁵⁸⁵ При тези с

предиабет, другите рискови фактори за АС-ССЗ трябва да бъдат оценени, както преди (за увеличаване на подобренията), така и след настъпването на промени в начина на живот.⁶⁰⁴

4.8.1.2. Гликемичен контрол

UKPDS⁵⁸⁷ установи значението на интензивното понижаване на глюкозата по отношение на намаляването на риска от ССЗ при лица, с наскоро диагностициран ЗД, с по-добри доказателства в подкрепа на метформин, който правилно остава първият агент на избор за повечето пациенти с диагноза ЗД. Бяха проведени три проучвания, за да се види дали СС събития могат да бъдат намалени допълнително с по-интензивно лечение на гликемията.^{559,588,593} Въпреки това, в проучването ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Действие за контрол на сърдечносъдовия риск при диабет) е имало неочаквано увеличение на общите смъртни случаи и тези от АС-ССЗ⁵⁵⁹ и подобна тенденция при VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial, Проучване за диабет при ветераните).⁵⁹³ Резултатите повдигнаха опасения от преследването на строг контрол на глюкозата, особено при по-възрастни хора със ЗД и тези със съществуваща АС-ССЗ. Последвалите мета-анализи на съответните проучвания показаха намаление на нефаталния ОМИ и случаите на КАБ, но без ефект върху инсулта или общата смъртност.^{605,606} Мета-анализите подсказаха, че СС ползите при средно намаление на HbA1c от 0,9% за 5 години са по-малки, отколкото чрез лечение на холестерола и АН. Таргетите на HbA1c трябва да бъдат персонализирани според индивидуалните характеристики и предпочитания.

Четири проучвания на инхибитори на дипептидил пептидаза-4^{607–610} при пациенти със ЗД и съществуваща АС-ССЗ или с висок риск демонстрираха немалостойност (т.е. безопасност), но не и превъзходство по отношение на риска от ССЗ. Имало е обаче увеличение на честотата на хоспитализация за СН със саксаглиптин в проучването SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Thrombolysis in Myocardial Infarction, Оценка на съдовите резултати при саксаглиптин, записани при пациенти със захарно-диабетна тромбоза при миокарден инфаркт).⁶⁰⁸

4.8.1.3. По-нови лекарствени класове при захарен диабет: ползи за сърдечносъдовите заболявания

Последните проучвания от два класа лекарства (SGLT2 инхибитори и GLP-1RAs) показват ползи за ССЗ, които изглеждат независими от гликемичния контрол и, когато са изследвани, от изходната употреба на метформин.^{596,597,611} Техните резултати наскоро бяха подложени на системен мета-анализ (*Допълнителни фигури 1 – 4*).^{590,591}

По отношение на SGLT2 инхибиторите, три проучвания демонстрират ползите от емпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин.^{611–613} Основните нежелани СС събития (MACE) са намаляли умерено, с 14%, без ясен ефект върху инсулта и неясен ефект върху миокардния инфаркт.⁵⁹⁰ Наблюдавани са обаче намаления на случаите на хоспитализация за СН/смърт от ССЗ с 24%, а на крайните бъбречни точки с 44%.⁵⁹⁰ Ползите по отношение на MACE са били очевидни само при тези с базално АС-ССЗ, но ползите по отношение на СН и бъбреците изглеждат обхващат и тези със ЗД тип 2 и множество рискови фактори. Въпреки това, по-скорошно изпитване при хора със ЗД тип 2 и АС-ССЗ е показало, че ертуглифлозин не е по-лош от плацебо що се отнася до изхода с MACE.⁶¹⁴ Следователно, не е ясно дали резултатите представляват ефект на класа. Четири допълнителни проуч-

вания за инхибитор на SGLT2 са демонстрирали ползата от канаглифлозин⁵⁹⁸ и дапаглифлозин⁵⁹⁹ при пациенти с ХББ [с DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease, Дапаглифлозин и превенция на неблагоприятни резултати при хронична бъбречна болест), показващи сходни ползи при хора без ЗД], и дапаглифлозин⁶⁰⁰ и емпаглифлозин⁶⁰⁰ при пациенти със СННИФ, като и двете проучвания показват сходни ползи при тези без ЗД тип 2.

Специфичният модел на резултатите от изпитването (напр. ранно разделяне на кривите за хоспитализация за СН) предполага, че ползите от SGLT2 инхибиторите могат да се отнасят повече за кардио-реналните хемодинамични ефекти, отколкото за атеросклерозата.⁶⁰⁰ Освен инфекциите на пикочно-половата система, честотата на нежеланите събития (включително диабетна кетоацидоза) като цяло е ниска. Едно проучване показва повече ампутации и фрактури,⁶¹² но в нито едно от другите проучвания не е отбелязан дисбаланс. Пациентите трябва да бъдат посъветвани за важноста на пикочно-половата хигиена, преди да им бъдат предписани тези лекарства.

GLP-1RAs намаляват MACE, СС смъртност и смъртността по всякакви причини с около 12%, с около 9% намаление на миокардния инфаркт и 16% намаление на инсулта.⁵⁹¹ Освен това, СН се е понижала с 9%, а комбинираният бъбречен изход е намалял със 17%. Резултатите не могат да бъдат обяснени с понижаване на нивата на глюкозата и в множество изпитвания на инхибитора на SGLT2 и GLP-1RA, подгруповите анализи са подсказали, че тези ползи могат да бъдат независими от употребата на метформин.^{594–597} Повечето проучвания са проведени при пациенти със съществуваща АС-ССЗ, а в изпитване REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes, Изследване на сърдечносъдови събития със седмичен инкретин при диабет) при значителен дял пациенти с висок риск от ССЗ.⁶¹⁵ Страничните ефекти от този клас включват главно гадене и повръщане, които могат да намалеят с постепенно титриране нагоре. Рисковете от хипогликемия могат да бъдат намалени чрез намаляване на дозите на сулфанилурите или на инсулина.

До голяма степен положителните резултати от тези два класа лекарства (SGLT2 инхибитори и GLP-1RAs) доведоха до бързи промени в алгоритмите на ЗД, но с някои различия в интерпретацията.⁶⁰² Повечето Препоръки за ЗД, включително тези в рамките на Американската диабетна асоциация (ADA) 2020 г./консensusния доклад на Европейската асоциация за изследване на диабета (EASD),⁵⁹² препоръчват метформин да се използва като лечение от първа линия, докато Препоръките на ESC⁵ 2019 г. препоръчват да се използват инхибитори на SGLT2 и GLP-1RA без метформин при лица със ЗД и ССЗ или с висок риск от ССЗ, както показва прегледът.⁶⁰² Подгрупа от групите за писане на консensusния доклад на ADA/EASD и Препоръките на ESC⁶¹⁶ беше свикана като експертно представителство. Тази експертна група подчерта общите съответствия на подхода и необходимостта да се гарантира, че хората със ЗД тип 2, ССЗ, СН или ХББ се лекуват по подходящ начин с инхибитор на SGLT2 или GLP-1RA. Представителството заключи, че този подход трябва да се започне независимо от базовата терапия, гликемичния контрол или индивидуализираните цели на лечението.⁶¹⁶ Становището на ESC е, че метформин трябва да се има предвид, но не е задължително лечение от първа линия при пациенти с АС-ССЗ или доказателства за УТО. Разбира се, започването на метформин при такива пациенти не трябва да изоставя или забавя започването на базирано на доказателства SGLT2 ин-

хибитори или GLP-1RAs. Рисков скор плюс анализи на рентабилността биха били полезни, за да се определи при кои пациенти без АС-ССЗ или доказателства за УТО могат да бъдат препоръчани тези по-нови лекарства. При всички по-горни случаи няма доказателства за полза от сексуално взаимодействие. И накрая, хората със ЗД тип 2 трябва да участват във вземането на решение след обясняване на потенциалните ползи и странични ефекти от лекарствата.

4.8.2. Захарен диабет тип 1

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, проучване Диабетен контрол и усложнения) установи важността на строгия контрол на глюкозата за намаляване на рисковете както от микроваскуларни, така и от макро-съдови заболявания при мъже и жени със ЗД тип 1.⁶¹⁷ Едно 27-годишно проследяване на това проучване показва, че 6,5 години на интензивна терапия със СД е свързана с малко по-нисък процент на смъртност по всички причини.⁶¹⁷ Гликемичната цел за HbA1c от 6,5–7,5% (48–58 mmol/mol) изглежда е балансиран подход за дългосрочни грижи.

Наскоро беше показано, че метформин не понижава прогресията на каротидния IMT при лица със ЗД тип 1, за които се счита, че са с повишен риск от ССЗ.⁶¹⁸ Употребата му не се препоръчва при ЗД тип 1 с това показание. SGLT2 инхибиторите подобряват метаболитния контрол при ЗД тип 1 и могат да допълнят инсулиновата терапия при избрани пациенти.

4.9. Антитромботична терапия

Препоръки за антитромботична терапия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Аспирин 75–100 mg дневно се препоръчва за вторична профилактика на ССЗ. ⁶¹⁹	I	A
Клопидогрел 75 mg дневно се препоръчва като алтернатива на аспирин при вторична профилактика в случай на непоносимост към аспирин. ⁶²⁰	I	B
Клопидогрел 75 mg дневно може да се има предвид с предимство пред аспирин при пациенти с установена АС-ССЗ. ^{620,621}	IIb	A
Препоръчва се едновременна употреба на инхибитор на протонната помпа при пациенти, получаващи антитромботична терапия, които са изложени на висок риск от стомашно-чревно кървене. ^{622,623}	I	A
При пациенти със ЗД с висок или много висок риск от ССЗ може да се има предвид ниска доза аспирин за първична превенция при липса на ясни противопоказания. ^{5,624,625}	IIb	A
Антитромботичната терапия не се препоръчва при лица с нисък/умерен СС риск поради повишен риск от голяма хеморагия. ^{624,626–630}	III	A

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; ЗД = захарен диабет.
^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.

4.9.1. Антитромботична терапия при лица без атеросклеротично заболяване

През 2009 г. мета-анализ при пациенти с нисък риск от ССЗ съобщава за 12% намаление на АС-ССЗ с аспирин, но значително увеличение на голямите хеморагии.⁶¹⁹ Намаляването на риска от ССЗ и хеморагичните рискове са били сходни

при мъжете и жените.⁶³¹ По-съвременни изпитвания за първична превенция съобщават за липса или малка полза при пациенти без АС-ССЗ и постоянно увеличение на кървенето.^{624,626,627} Актуализиран мета-анализ не е показал намаляване на смъртността по всички причини или СС смъртност с аспирин, но е показал по-нисък риск от нефатален миокарден инфаркт (RR 0,82) и исхемичен инсулт (RR 0,87).⁶²⁸ Обратно, аспиринът е бил свързан с по-висок риск от голяма хеморагия (RR 1,50), вътречерепна хеморагия (RR 1,32) и голяма стомашно-чревна хеморагия (RR 1,52), без разлика в риска от фатална хеморагия (RR 1,09). Хеморагичните рискове са били особено повишени при по-стари хора. Други скорошни мета-анализи откриха много сходни резултати.^{629,630} Като цяло, въпреки че аспиринът не трябва да се дава рутинно на пациенти без установена АС-ССЗ, не можем да се изключи, че при някои пациенти с висок или много висок риск от ССЗ ползите надвишават рисковете.^{632,633} При пациенти със ЗД и без видима АС-ССЗ, проучването ASCEND съобщава за 12% намаление на риска и значително увеличение на голямата хеморагия, но не и на фаталната или вътречерепната хеморагия.⁶²⁴ Мета-анализ на аспирин за първична превенция при ЗД установи броя, необходим за лечение на 95 за предотвратяване на едно голямо нежелано исхемично събитие за 5 години.⁶²⁵ Следователно, както при пациенти без ЗД, може да се вземе предвид аспирин, когато рискът от ССЗ е изключително висок. В проучване ASCEND само един от четирима пациенти е бил лекуван с инхибитор на протонната помпа. По-широката от тази употреба може потенциално да увеличи ползата от аспирин за първична превенция при пациенти с по-висок атеросклеротичен риск.

При видимо здрави хора на възраст <70 години с (много) висок риск от ССЗ са необходими допълнителни изследвания. Дотогава, решенията при тези високорискови лица трябва да се вземат за всеки отделен случай, като се отчита както риска от исхемия, така и хеморагичният риск.

4.9.2. Антитромботична терапия при лица с установено атеросклеротично заболяване

При установено атеросклеротично заболяване аспиринът е свързан със значително намаляване на сериозните съдови събития, включително инсулт и коронарни инциденти, и 10% намаление на общата смъртност.⁶¹⁹ Тези ползи надвишават хеморагичните рискове.

При пациенти с прекаран миокарден инфаркт, инсулт или LEAD, клопидогрел показва леко превъзходство по отношение на исхемичните събития спрямо аспирин при сходен профил на безопасност.⁶²⁰ Подгрупов анализ предполага по-голяма полза от клопидогрел при пациенти с LEAD. Мета-анализът е показал скромно клинично намаляване на риска при монотерапия с инхибитор на P2Y₁₂ (брой, необходим за лечение: 244) и никакъв ефект върху смъртността по всички причини или съдовата смъртност и голямата хеморагия.⁶²¹ Повече насоки за антитромботично лечение при специфичните условия на КАБ, мозъчносъдова болест и LEAD, включително възможни индикации за инхибиране на двойния път при пациенти с LEAD дадени в *раздел 6*.

4.9.3. Инхибитори на протонната помпа

Инхибиторите на протонната помпа намаляват риска от стомашно-чревно кървене при пациенти, лекувани с антитромботични лекарства и могат да бъдат полезна допълнителна терапия за подобряване на безопасността.^{634,635} Инхибито-

рите на протонната помпа, които инхибират специфично CYP2C19 (омепразол или езомепразол), могат да намалят фармакодинамичния отговор към клопидогрел. Въпреки че не е доказано, че това взаимодействие влияе на риска от исхемични събития, не се препоръчва едновременно приложение на омепазол или езомепразол с клопидогрел.⁶²²

4.10. Противовъзпалителна терапия

Препоръка за противовъзпалителна терапия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Ниски дози колхицин (0,5 mg дневно) могат да се имат предвид при вторичната профилактика на ССЗ, особено ако други рискови фактори са недостатъчно контролирани или ако се появят повторни ССЗ събития на фона на оптимална терапия. ^{85,86}	IIb	A

СС = сърдечно-съдов/а/о/и; o.d. = omni die (веднъж дневно).

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Възприемането, че процесът на атеросклерозата има възпалителни компоненти, доведе до изследване на различни противовъзпалителни терапии през последните години. Първото проучване, което изследва ефектите от намаляването на възпалението, без да се повлияват нивата на липидите, беше CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study), в което моноклоналното антитяло, канакинумаб, осигури доказателство на концепцията за противовъзпалителна терапия при високо-рискови пациенти.⁶³⁶ Това конкретно лекарство обаче не беше допълнително разработено за това показание, поради риска от фатални инфекции и високите разходи. Метотрексатът е второто противовъзпалително лекарство, изследвано за тази цел, но не е доказано, че е ефективен за намаляване на СС усложнения.⁶³⁷

През 2019 г. COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) съобщава за значително намаление (HR 0,77) на СС усложнения с ниска доза колхицин [0,5 mg o.d. (веднъж дневно)] при пациенти със скорошен ОМИ. По-новото проучване LoDoCo2 (втори нискодозово колхицин) затвърди тези резултати при пациенти с хронична КАБ (HR 0,69).⁸⁵ Това проучване е установило тенденция към повишена смъртност извън ССЗ, което изисква допълнително внимание.

Употребата на колхицин в ежедневната практика остава да бъде установена на базата на допълнителни данни от клинични проучвания и опит в ежедневната практика. Независимо от това, окуражаващите резултати оправдават вземането предвид на ниски дози колхицин при избрани, високорискови пациенти.

4.11. Програми за сърдечна рехабилитация и превенция

CP е всеобхватна, мултидисциплинарна интервенция, включваща не само работна тренировка и консултиране на ФА, но и обручение, модифициране на рискови фактори, диети/хранителни консултации, професионална и психосоциална подкрепа.³⁵⁸ Програмите за превенция и рехабилитация след АС-ССЗ събития или ревазуларизация намаляват СС хоспитализации, миокардните инфаркти, СС смъртност, а в някои програми – смъртността по всички причини.^{638,640–642}

Препоръки за сърдечна рехабилитация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Участието в медицински контролирана, структурирана, всеобхватна, мултидисциплинарна EBCR и превантивна програма за пациенти след АС-ССЗ събития и/или ревазуларизация и за пациенти със СН (главно СННИФ), се препоръчва за подобряване на изхода при пациентите. ^{638–642}	I	A
Трябва да се имат предвид методите за насочване и усвояване с цел увеличаване на CP и превенцията (т.е. електронни покани или автоматични насочвания, посещения за насочване и връзка, структурирано проследяване от медицински сестри или здравни специалисти и ранно започване на програмата след изписването). ^{643–646}	IIa	B
Домашно базирана CP, теле-здраве и mHealth интервенции могат да се вземат предвид с цел увеличаване на участието на пациентите и дългосрочното им придържане към здравословно поведение. ^{647,648}	IIb	B

АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; CP = сърдечна рехабилитация; EBCR = основана на упражнения сърдечна рехабилитация; СН = сърдечна рехабилитация; СННИФ = сърдечна недостатъчност с намалена изгласваща фракция; mHealth = здравни грижи базирани на мобилно устройство.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Те могат да намалят и симптомите на депресия/тревожност.⁶⁴⁹ При пациенти с хронична СН (главно СННИФ), базираната на упражнения сърдечна рехабилитация (EBCR) може да подобри смъртността по всички причини, да намали хоспитализациите и да подобри работния капацитет и качеството на живота.^{639,650} CP обикновено е рентабилна.⁶⁵¹

Клиничните изпитвания и регистрите са силно хетерогенни, което оказва влияние върху националните препоръки, законодателството и реимбурсацията.^{652,653} Резултатите от най-новите прегледи осигуряват на клиницистите минимални изисквания за успешна CP след ОКС или коронарен артериален байпас графт:

- CP е цялостна мултидисциплинарна интервенция^{466,649,654,655}
- CP се надзирава и провежда от адекватно обучени здравни специалисти, включително кардиолози⁶⁴⁹
- CP започва възможно най-скоро след първоначалното СС събитие⁶⁴⁹
- EBCR включва аеробни упражнения и упражнения за мускулно съпротивление, които трябва да се предпишат индивидуално на базата на скрининг преди тренировка и тест за физическо натоварване⁶⁵⁶
- Дозата на EBCR (брой сесии/седмица x средна продължителност на сесията в минути) надхвърля 1000⁶³⁸
- Броят на EBCR сесиите трябва да надхвърля 36⁶⁴¹
- По време на CP всички индивидуално разпознати СС рискови фактори трябва да бъдат адресирани и лекувани.⁶⁴²

Напоследък Европейската асоциация по превантивна кардиология (European Association of Preventive Cardiology, EAPC) предложи минимални и оптимални стандарти за подобряване на вторичната превенция чрез програми за CP в Европа.⁶⁵⁷

Въпреки че предписването на тренировки трябва да възприеме модела FITT (честота, интензивност, времетраене и вид на упражнението), между клиницистите съществуват различия и разногласия.⁶⁵⁸ За да оптимизира ра-

ботните тренировки, EAPC въведе цифров, интерактивен инструмент за подкрепа на решенията, наречен EXPERT (Предписание за упражнения в ежедневната практика и обучение за рехабилитация) (<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/expert-tool>).⁶⁵⁹ Нито един компонент на упражненията не е значим предиктор за смъртност; само придържането към пълната интервенция подобрява резултата.⁶⁶⁰

Въпреки доказаните ползи, честотите на насочване, участие и прилагане са ниски.^{653,660,661} Усвояването изглежда по-ниско при жените, но най-различни други вътрешно-личностни, между-личностни, клинични, логистични, здравни системи и програми за СР влияят върху участието и придържането.⁶⁶² Включването в СР е по-високо, ако обучените медицински сестри или свързани доставчици на здравни грижи се намесват лице-в-лице, докато придържането може да бъде по-високо, когато се прилагат дистанционни интервенции (т.е. в домашни условия).⁶⁴³ Координираните от медицински сестри програми могат да увеличат ефективността.^{644–646} Домашната СР със или без телемониторинг може да увеличи участието и изглежда еднакво ефективна, както център-базираната СР.⁶⁴⁷ Теле-здравните интервенции са по-ефективни от липсата на интервенция⁶⁴⁸, но могат също така да допълнят конвенционалните СР. Също така, предоставянето на базирани на мобилни устройства (mHealth) здравни грижи през смартфони може да бъде толкова ефективно, колкото и традиционните централно-базирани СР, показвайки значителни подобрения в свързаното със здравето качество на живота.⁶⁶³ Тези нови интервенции могат да помогнат на пациента да поддържа дългосрочно здравословно поведение след специализираните СР програми.⁶⁶⁴

5. Поведение при интервенции на популационно ниво

Препоръки за поведение при интервенции на популационно ниво

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Поведението и подходите на населението към ФА, диетата, тютюнопушенето и употребата на тютюн и алкохолът в правителствените ограничения и мандати, медиите и образованието, етикетирването и информацията, икономическите стимули, училищата, работните места и общността следват различни нива на препоръки (вижте конкретни таблици в допълнителен материал на <i>раздел 5</i>)		
Препоръчва се въвеждане на мерки за намаляване на замърсяването на въздуха, включително намаляване на емисиите на ПЧ и газообразни замърсители, ограничаване на използването на ископаеми горива и ограничаване на емисиите на въглероден диоксид, за да се намали смъртността и заболяемостта от ССЗ.	I	C

ССЗ = сърдечно-съдово заболяване; ФА = физическа активност; ПЧ = прахови частици.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Доказателственото ниво се прилага по-малко за поведението при интервенции, а видът на емпиричните доказателства варира значително в различните предложени отделни подходи.

5.1. Подходи на популационно ниво за превенция на сърдечносъдовите заболявания

Подходите на популационно ниво към превенцията на ССЗ са съсредоточени около мерките нагоре, изискващи широки обществени здравни интервенции, насочени към начина на живот и насърчаване на мониторинга на ССЗ. Тези мерки са предназначени да са адресирани към популациите и имат за цел да изместят популационно свързания риск. Основани са на превантивен парадокс, описан от Джефри Роуз през 1981 г.⁶⁶⁵ Популационно свързаният риск зависи от RR и от разпространението на даден рисков фактор в общата популация. Ако разпространението на сигнификантен RR фактор е ниско, приписваният на популацията риск може да бъде малък. Обратно, ако RR фактор с ниско въздействие е чест, приписваният на популацията риск може да бъде висок. Този превантивен подход, следващ парадигмата на Джефри Роуз^{665,666} заявява, че малките промени в риска от заболяване сред цялата популация водят постоянно до по-голямо намаляване на тежестта на заболяването, отколкото голяма промяна само при високорискови индивиди.^{667,668} С други думи, много хора изложени на малък риск могат да генерират повече болести, отколкото малък брой изложени на забележим риск. Този обхващащ цялата популация подход – за разлика от стратегиите, насочени към високорискови индивиди – има големи предимства на популационно ниво, имайки понякога само скромни ползи на индивидуално ниво, тъй като се отнася до ССЗ здраве на голям брой лица през целия живот. Трябва да се отбележи, че стратегиите за превенция на високорисково и популационно ниво не се изключват взаимно и следователно трябва да съществуват едновременно.

Разпространението на високорискови състояния и честотата на ССЗ варират между различни страни. Много от техните основни причини са известни и са тясно свързани с хранителните навици, ФА, тютюнопушенето, алкохола, заестостта, социалната депривация и околната среда. Целта на популационните подходи за превенция на ССЗ е да се контролират основните детерминанти на ССЗ здраве и по този начин да редуцират популационните нива на заболяемост. Популационният подход може да донесе редица ползи, като намаляване на разликата в здравните неравенства, предотвратявайки други състояния, като рак, белодробни заболявания и ЗД тип 2, спестяване на разходите от избегнатите ССЗ събития и ранното пенсиониране, поради здравословни проблеми.

Индивидуалното поведение се осъществява в среда с йерархични нива, които обхващат индивидуален избор, семейно влияние, културно и етническо групиране, работно място, здравни грижи и политика на регионално, държавно и глобално ниво (напр. политики на ЕС и международни търговски споразумения). Целта на този раздел от Препоръките е да осигури базирани на доказателства предложения за най-ефективните интервенции за намаляване на риска от ССЗ на популационно ниво, подобряване на здравето на ССЗ и насърчаване на здравословен избор на комунално, регионално и глобално ниво. Здравните предизвикателства не могат да бъдат решени само от здравните системи и изискват политическа подкрепа. За подобряване на тази кауза, СЗО организира от 1990 г. Глобални конференции за промоция на здравето.

5.2. Интервенции върху специфични рискови фактори на популационно ниво

Интервенциите на популационно ниво имат за цел да променят обществената среда, да променят определени социални детерминанти на здравето и да предоставят стимули за насърчаване на промени в индивидуалното поведение и в излагането на рискови фактори. Социалните детерминанти на здравето включват социално-икономически статус (образование, професия и доходи), неравенства в доходите, квартален и градски дизайн и социални мрежи, за да назовем само малка част от тях. Здравните специалисти играят важна роля при насърчаването на базирани на доказателства интервенции на популационно ниво. Чрез модифициране на общия контекст, могат да се предизвикат здравословни решения по подразбиране в цели популации (всички възрастови групи и особено уязвимите). Задачата, както на националните така и на местните власти, е да създаде социална среда, която осигурява по-здравословни стандарти, като се отчита здравната грамотност.^{669,670} Представените тук доказателства се основават на скорошни изчерпателни прегледи и индивидуални проучвания, като се отбелязва, че рядко е възможно да се използва RCT за оценка интервенции на популационно ниво (за разлика от интервенциите на индивидуално ниво).^{671,672} Значението на сърдечните заболявания при жените стана очевидно и половите различия в превенцията на ССЗ предизвикаха специфични за пола кампании за информираност, с цел намаляване на различията между половете в изследванията и клиничните грижи. При интерпретацията на този раздел е важно да се признае, че често има собствени интереси, които могат да повлияят на политическите решения за насърчаване на здравето.

Допълнителният материал за този раздел представя доказателства за стратегии на ниво население, занимаващи се със специфични интервенции върху рискови фактори, като ФА (раздел 5.2.1), диета (раздел 5.2.2), тютюнопушене и употреба на тютюн (раздел 5.2.3) и консумация на алкохол. (раздел 5.2.4). Промените в начина на живот на популационно ниво отнемат време, може да са скъпи и трябва да се поддържат във времето. Освен това ползите може да се манифестират бавно; въпреки това, те персистират в дългосрочен план и подобряват качеството на живот и благополучието свързани със здравето.

5.2.1. Физическа активност

Моля, вижте допълнителен материал *раздел 3.1*.

5.2.2. Диета

Моля, вижте допълнителен материал *раздел 3.2*.

5.2.3. Пушене и употреба на тютюн

Моля, вижте допълнителен материал *раздел 3.3*.

5.2.4. Алкохол

Моля, вижте допълнителен материал *раздел 3.4*.

5.3. Околна среда, замърсяване на въздуха и климатична промяна

Замърсяването на въздуха допринася за смъртността и заболяемостта. Повишава специфично риска от респираторни и сърдечносъдови заболявания, по-специално КАБ, СН, сърдечни аритмии и арест, мозъчно-съдово заболяване и венозен тромбоемболизъм.^{158,673,674} Загубата на очаквана продължителност на живота поради замърсяване на околния въздух се изчислява на 2,9 години, което представлява глобална повишена смъртност 8,8 милиона годишно.¹⁵⁹ Вероятните механизми, по които замърсяването на въздуха е свързано с ССЗ, включват предизвикване на атеросклероза, възпаление, тромбоза, системна съдова дисфункция, миокардна фиброза, епигенетични промени и взаимодействия с традиционни рискови фактори.¹⁵⁸

Важни източници на фини частици са пътният трафик, електроцентралите и промишленото и жилищно отопление с използване на петрол, въглища и дърва. Основните компоненти на замърсяването на външния въздух включват ПЧ във въздуха (с размери от груби частици 2,5 – 10 mm, фини частици <2,5 µm (PM_{2,5}) и ултрафини частици с диаметър <0,1 µm) и газообразни замърсители като озон, азотен диоксид, летливи органични съединения, въглероден монооксид и серен диоксид, получени основно при изгаряне на изкопаеми горива.^{158,675} До една трета от европейците, живеещи в градски райони, са изложени на нива, надвишаващи стандартите на ЕС за качество на въздуха. Европейската комисия разпространи политически пакет, който трябва да бъде приложен до 2030 г., с мерки за намаляване на вредните емисии от трафика, енергийните централи и селското стопанство.

Замърсяването на въздуха в помещенията и излагането на шум също трябва да бъдат подчертани. Замърсяването на въздуха в домакинствата, като това, произведено от изгаряне на биомаса, е причина за над 3 милиона смъртни случая в световен мащаб.³⁸ Според СЗО, 30% от европейското население е изложено на нощни нива на шум, надвишаващи 55 dB.¹⁶¹ Тези нива са свързани с хипертония, артериосклероза, КАБ, ССЗ смъртност и инсулт. Трябва да се отбележи, че усилията за намаляване на излагането на шум все още не са доказали, че имат благоприятен ефект върху здравето.¹⁶¹

Установена е и степента, в която експозицията на околната среда в почвата и водата допринася за ССЗ.¹⁵⁷ Необходимо са интервенции за намаляване на това замърсяване, включително заводски разпоредби и контрол на питейната вода.¹⁵⁷

Пациентските организации и здравните специалисти имат важна роля в подкрепата на образователните и политически инициативи. Необходима е информация за поведение на пациентите по време на пикове на смога. Икономическите стимули, като намалени данъци върху електрическите и хибридните автомобили, могат да допринесат за подобряване на качеството на въздуха, както и стимули, насърчаващи използването на обществен транспорт. Трябва да се насърчи градският дизайн, насърчаващ изграждането на нови къщи и училища в райони, отдалечени от магистрала и замърсяващи индустрии.

Законодателството за „чист въздух“, насочено към още по-голямо намаление на емисиите на частици, и повишено използване на обществен транспорт също трябва да бъдат насърчавани. Спешността да се приеме това, което може да изглежда като „пожертване на комфорта“ за по-далечни здравни ползи, и преходните високи разходи за реорганизиране на цели сектори на индустрията вероятно остават основна дилема за популационно-базирания подход. Пример за такова законодателство е Европейският зелен пакт, с който ЕС се стреми да бъде климатично неутрален към 2050 г.

5.3.1. Климатична промяна

Климатичната промяна, произтичаща от нарастващата употреба на изкопаеми горива, като основен източник както за замърсяване на въздуха, така и на „парникови“ газове, се превръща в основен проблем за общественото здраве и околната среда. Обществените мерки за намаляване на такива горива и прехвърляне към възобновяеми източници стават неотложни по отношение на намаляването на замърсяването на въздуха и изменението на климата.⁶⁷⁶ Въздействието на диетата, особено дългосрочните неустойчиви вериги за производство на храни, базирани на месо, както и въздействието на бездвижния начин на живот върху различни променящи климата фактори, трябва също да станат цел на политиките.

5.4. Последници за политиката на общественото здраве и застъпничеството на правителствено и неправителствено ниво

Моля, вижте допълнителен материал *раздел 3.4.*

6. Управление на риска от специфични сърдечносъдови заболявания

Този раздел разглежда превенцията на ССЗ в специфичен клиничен контекст. Значителен брой пациенти вече имат такива коморбидности, което ги излага на допълнителен риск. Общите принципи за промяна в начина на живот и лечение на основните рискови фактори са описани в *раздел 4*. В този раздел са добавени само специфични за болестта аспекти.

6.1. Коронарна артериална болест

Специфичното за заболяването остро лечение на коронарните синдроми е разгледано подробно в скорешни препоръки.^{677–680}

Що се отнася до антитромботичната терапия, двойната антитромботична терапия (DAPT) за 12 месеца, за предпочитане с прасугрел или тикагрелор, е стандартното антитромботично лечение след ОКС.^{681–683} Има противоречиви данни дали прасугрел е за предпочитане пред тикагрелор^{684,685} Шест-месечната продължителността на DAPT след ОКС е по принцип твърде кратка,⁶⁸⁶ но може да се има предвид при избрани пациенти с висок хеморагичен риск.

При пациенти с хронични коронарни синдроми (ХКС), подложени на елективна ПКИ, стандартната продължителност на DAPT е 6 месеца, но съкращаването ѝ до 1 – 3 месеца е опция, когато рискът от кървене е много висок.⁶²² Клопидогрелът е предпочитан инхибитор на P2Y₁₂, но прасугрел и тикагрелор могат да се имат предвид след сложни интервенции.⁶²²

Продължителната DAPT (>12 месеца) след ПКИ за ОКС или ХКС е опция за пациенти, които имат добра поносимост към DAPT и имат характеристики на висок исхемичен риск.^{687,688} При пациенти със стабилна КАБ двойното инхибиране с ни-

Препоръки при пациенти с коронарна артериална болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Аспирин 75–100 mg дневно се препоръчва при пациенти с прекаран инфаркт на миокарда или реваскуларизация. ⁶¹⁹	I	A
Аспирин 75–100 mg дневно може да се има предвид при пациенти без анамнеза за миокарден инфаркт или реваскуларизация, но с категорични доказателства за КАБ при образна диагностика. ⁶²²	IIb	C
При ОКС се препоръчва DAPT с инхибитор на P2Y ₁₂ в допълнение към аспирин за 12 месеца, освен ако няма противопоказания като прекомерен хеморагичен риск. ^{681–683}	I	A
При пациенти с ХКС се препоръчва клопидогрел 75 mg дневно, в допълнение към аспирин, в продължение на 6 месеца след коронарна стентирание, независимо от вида на стента, освен ако не е показана по-кратка продължителност (1–3 месеца) поради риск или поява на живото-застрашаваща хеморагия. ⁶²²	I	A
Добавянето на второ антитромботично лекарство (инхибитор на P2Y ₁₂ или ниска доза ривароксабан) към аспирин за дългосрочна вторична превенция трябва да се вземе предвид при пациенти с висок риск от исхемични събития и без висок риск от кървене. ^{83,622,687–689}	IIa	A
Добавянето на второ антитромботично лекарство към аспирин за дългосрочна вторична профилактика може да се вземе предвид при пациенти с умерен риск от исхемични събития и без висок хеморагичен риск. ^{83,622,687–689}	IIb	A
АСЕ инхибитори (или ARB) се препоръчват, ако пациентът има други състояния (напр. СН, хипертония или ЗД). ⁶²²	I	A
Бета-блокери се препоръчват при пациенти с ЛК дисфункция или систолна СН. ⁶²²	I	A
При пациенти с установено АС-ССЗ се препоръчва перорално липидопонижаващо лечение с крайна цел за ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL) и >50% намаление на ЛПНП-Х спрямо изходното ниво.	I	A

АСЕ = ангиотензин-конвертиращ ензим; ОКС = остри коронарни синдроми; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; АС-ССЗ = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; КАБ = коронарна артериална болест; ХКС = хронични коронарни синдроми; DAPT = двойна антитромботична терапия; ЗД = захарен диабет; СН = сърдечна недостатъчност; ЛПНП-Х = Липопротейн-холестерол с ниска плътност; ЛК = левокамерен а/о/и.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

ска доза ривароксабан (2,5 mg b.i.d.) и аспирин подобряват СС резултати на цената на повече големи хеморагии, отколкото само с аспирин.⁸³

Въз основа на казаното по-горе и в съответствие с Препоръките при ХКС,⁶²² добавянето на второ антитромботично лекарство (P2Y₁₂ инхибитор или ниска доза ривароксабан) към аспирин за дългосрочна вторична профилактика трябва да се има предвид при пациенти, които са с висок исхемичен риск и без висок хеморагичен риск. Може да се има предвид и при пациенти, които са с умерен исхемичен риск и без висок хеморагичен риск, но ползите са по-малки.⁶²² Повече подробности за вариантите на антитромботичното лечение могат да се намерят в Препоръки на ESC при ХКС.⁶²²

Лечението на дислипидемия и хипертония при пациенти с КАБ се обсъжда в точки 4.6 и съответно 4.7. За ACE инхибиторите (или ARB) и бета-блокерите вижте и Препоръки на ESC 2019 г. за диагностика и лечение на ХКС.⁶²²

6.2. Сърдечна недостатъчност

Овлабяването на СН има за цел да намали смъртността, хоспитализациите и качеството на живот.⁶⁹⁰ За постигане на това, мултидисциплинарите програми за овладяване и планово проследяване с обучение на пациентите, оптимизиране на медицинското лечение, използване на теле-здравни съоръжения, промени в начина на живот, психосоциална подкрепа и подобреният достъп до грижи са от основно значение.^{691–694}

Що се отнася до управлението на рисковите фактори за ССЗ, подобни основни правила важат за тези със и без СН. Всъщност, при СН ниските нива на холестерол^{695,696} и ниското телесно тегло са свързани с повишена смъртност.^{697,698} При пациенти със СН без убедителни индикации за употребата им не се препоръчва. Започването на липидо-понижаваща терапия³ Като се има предвид, че неволната загуба на тегло е свързана с по-лоша прогноза, независимо от изходния BMI, ефектите от преднамерената загуба на тегло остават неясни.

И обратно, редовните упражнения (особено комбинираните упражнения аеробни и тези срещу съпротивление) подобряват клиничното състояние при всички пациенти със СН,^{650,699,700} както и тежестта на ССЗ и прогнозата при СННИФ.^{700,701}

Препоръчва се скрининг на всички пациенти със СН, както за сърдечносъдови, така и за не-СС коморбидности; ако има такива, те трябва да бъдат лекувани.⁶⁹⁰ Тези заболявания включват КАБ, хипертония, липидни нарушения, ЗД, затлъстяване, кахексия и саркопения, тиреоидни нарушения, ХББ, анемия, дефицит на желязо и сънна апнея.⁶⁹⁰

За пациенти със симптоматична СННИФ, неврохормонални антагонисти [ACE инхибитори,^{702–705} ARBs,⁷⁰⁶ инхибитори на ангиотензиновия рецептор неприлизин (ARNIs),^{707–710} бета-блокери,^{711–717} и минералокортикоид рецепторни антагонисти (MRAs)^{718,719}] подобряват преживяемостта и намаляват риска от хоспитализации за СН.⁶⁹⁰ Тези лекарства намаляват риска и от СС събития при пациенти със симптомна СННИФ.^{702–719} Важно е, че тези лекарства трябва да се титрират до максимално поносимите дози, които могат да бъдат различни за мъже и жени, особено при пациенти – наскоро изписани след хоспитализация за СН.^{690,720,721}

SGLT2 инхибитори (понастоящем дапаглифлозин и емпаглифлозин), добавени към неврохормоналната блокада, намаляват риска от СС смърт и влошаваща се СН при пациенти със симптомна СННИФ, със или без ЗД,^{600,601} и се препоръчват за всички пациенти със симптом на СННИФ, които вече са лекувани с ACE инхибитор (или ARNI), бета-блоркер и MRA.

Наскоро, орален разтворим гуанилат циклазен рецепторен стимулатор (верисигуат), приложен едновременно със стандартна неврохормонална блокада при симптомни пациенти със СННИФ със скорошна хоспитализация за СН, намали общия брой смъртни случаи по всякаква причина или хоспитализацията за СН.⁷²²

Други лекарства носят допълнителни умерени ползи за избрани пациенти със симптомна СННИФ. Диуретици,^{723,724} ивабрадин,^{725,726} и хидралазин^{727,728} трябва да се вземат предвид, а дигоксинът⁷²⁹ би могъл да се вземе предвид като

Препоръки за фармакологични и нефармакологични интервенции при пациенти със симптомна (клас II–IV на Нюйоркската сърдечна асоциация) сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (левокамерна фракция на изтласкване <40%) с доказани ползи за клиничния изход, включително сърдечносъдова морбидност и смъртност.

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се пациентите със СН да бъдат включени в цялостна програма по СР, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН. ^{c 691–694}	I	A
EBCR се препоръчва при стабилни симптомни пациенти със СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация за СН. ^{700,701}	I	A
Препоръчва се скриниране на пациенти със СН, както за СС, така и за не-СС съпътстващи заболявания, които, ако са налице, трябва да бъдат лекувани, при условие че съществуват безопасни и ефективни интервенции, не само за облекчаване на симптомите, но и за подобряване на прогнозата. ^c	I	A
Препоръчва се ACE инхибитор, в допълнение към бета-блоркер и MRA, за пациенти със симптоматична СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН. ^{702–705}	I	A
Препоръчва се бета-блоркер, в допълнение към ACE инхибитор (или ARNI) и MRA, при пациенти със стабилна, симптомна СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН. ^{711–717}	I	A
MRA се препоръчва при пациенти със СННИФ, които вече са лекувани с ACE инхибитор (или ARNI) и бета-блоркер, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН. ^{718,719}	I	A
Сакубитрил/валсартан се препоръчва като заместител на ACE инхибитор за намаляване на риска от хоспитализация и смърт от СН при пациенти със СННИФ. ^{707,730}	I	B
Препоръчва се ARB за намаляване на риска от хоспитализация при СН или смърт от СС при симптомни пациенти със СННИФ, които не понасят ACE инхибитор и/или ARNI (пациентите трябва да получават също бета-блоркер и MRA). ⁷⁰⁶	I	B
Дапаглифлозин или емпаглифлозин се препоръчват в допълнение към оптималното лечение на ACE инхибитор (или ARNI), бета-блоркер и MRA при пациенти със СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН. ^{600,601,730}	I	A
Верисигуат може да се има предвид при пациенти със симптомна СННИФ, които са имали влошаване на СН въпреки лечението с ACE инхибитор (или ARNI), бета-блоркер и MRA, за да се намали рискът от хоспитализация за СН или СС смърт. ⁷²²	IIb	B
Диуретици се препоръчват при пациенти със СННИФ с признаци и/или симптоми на конгестия, за да се намали рискът от хоспитализация за СН. ^{723,724}	I	C
Ивабрадин трябва да се има предвид при симптомни пациенти с ЛКИФ ≤35%, в синусов ритъм и със сърдечна честота в покой ≥70 bpm, въпреки лечението с основана на доказателства доза бета-блоркер (или максимално поносима доза под тази доза), ACE инхибитор (или ARNI) и MRA, за намаляване на риска за хоспитализация от СН или СС. ⁷²⁵	IIa	B

Продължава

Продължение

Ivabradine трябва да се има предвид при симптомни пациенти с ЛКИФ $\leq 35\%$, със синусов ритъм и със сърдечна честота в покой ≥ 70 b.p.m., които не могат да понесат или имат противопоказания за бета-блокери, с цел намаляване на риска от хоспитализацията СН или СС смърт. Пациентите трябва да получават също ACE инхибитор (или ARNI) и MRA. ⁷²⁶	Ila	C
Хидралазин и изосорбид динитрат трябва да се имат предвид при самоидентифицирани чернокожи пациенти с ЛКИФ $\leq 35\%$ или с ЛКИФ $< 45\%$ в комбинация с дилатация на ЛК, в клас III–IV по NYHA въпреки лечението с ACE инхибитор (или ARNI), бета-блокери и MRA, с цел намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН. ⁷³¹	Ila	B
Хидралазин и изосорбид динитрат трябва да се имат предвид при самоидентифицирани чернокожи пациенти с ЛКИФ $\leq 35\%$ или с ЛКИФ $< 45\%$ в комбинация с дилатация на ЛК, в клас III–IV по NYHA въпреки лечението с ACE инхибитор (или ARNI), бета-блокери и MRA, с цел намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН. ⁷²⁸	Ilb	B
Дигоксин може да се вземе предвид при пациенти със симптомна СННИФ в синусов ритъм, въпреки лечението с ACE инхибитор (или ARNI), бета-блокери и MRA, за да се намали рискът от хоспитализация (по всички причини и СН). ⁷²⁹	Ilb	B

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокери; ARNI = ангиотензин-рецепторен инхибитор на непрализин; b.p.m. = удари в минута; CP = сърдечна рехабилитация; СС = сърдечно-съдов/а/о/и; EBCR = сърдечна рехабилитация на базата на упражнения; СН = сърдечна недостатъчност; СННИФ = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ЛК = левокамерен/а/о/и; ЛКИФ = левокамерна изтласкваща фракция; MRA = минерал-кортикоиден рецепторен антагонист; NYHA = Ню Йоркската сърдечна асоциация.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Прилага се при всички пациенти със СН, независимо от ЛКИФ.

За препоръки за имплантация на кардиовертер-дефибрилатор и сърдечна ресинхронизация, виж ⁶⁹⁰.

допълнителна терапия при специфични пациенти със симптомна СННИФ. Някои от тези терапии намаляват СС заболяемостта и смъртност (напр. ивабрадин).

Освен това, за подобрени пациенти със симптомна СННИФ има показания за имплантируем кардиовертер дефибрилатор с цел намаляване на риска от внезапна смърт и смъртност по всички причини, както и за сърдечна ресинхронизираща терапия за намаляване на заболяемостта и смъртността (за подробности вижте Препоръки за СН 2021).⁶⁹⁰

6.3. Мозъчно-съдови болести

Интервенциите за мозъчно-съдови заболявания зависят от вида събитие, т.е. исхемично или хеморагично.^{732,733} Исхемичните събития се причиняват главно от атеротромбоза, сърдечна емболия или заболяване на малките съдове.⁷³⁴ Другите механизми (напр. артериална дисекация, проходим форамен овале, тромбофилия, наследствени заболявания) са относително редки. Интрацеребралната хеморагия се причинява най-вече от хипертонична ангиопатия и/или церебрална амилоидна ангиопатия.⁷³⁵ Хеморагията може да бъде предизвикана от скокове в стойностите на АН, употреба на антикоагуланти или заболявания, нарушаващи коагулацията.^{733,735}

При пациенти с исхемичен инсулт или ТИА, антитромботичните предотвратяват по-нататъшни съдови събития. Кардио-емболичната исхемия, която настъпва главно при ПМ, изисква антикоагулация (вж. *раздели 3.4.3 и 6.6*).^{736–742} При не-кардиоемболичен механизъм се препоръчват тромбоцитни инхибитори.^{619,620,743–753}

При не-кардиоемболичен исхемичен инсулт аспиринов е най-изученото антитромботично лекарство. Аспирин 75–150 mg/ден намалява риска от повтарящ се исхемичен инсулт и сериозни съдови инциденти.^{619,743} Клопидогрел показва леко превъзходство спрямо аспирин.⁶²⁰ При пациенти с исхемичен инсулт или ТИА и ипсилатерална каротидна стеноза, тикагрелор, добавен към аспирин в сравнение с аспиринова монотерапия, намалява риска от инсулт или смърт за 1 месец, без увеличаване на тежката хеморагия.⁷⁵⁴ Добавянето на аспирин към клопидогрел се свързва с незначително намаляване на големите съдови събития и повишен дългосрочен риск от хеморагия.^{747–749} Въпреки това, при пациенти с лек исхемичен инсулт или ТИА, краткият курс DAPT с аспирин и клопидогрел е от полза.^{750,751} По същия начин, тикагрелор и аспирин спрямо монотерапията с аспирин намаляват 30-дневните инсулт или смърт след лек до умерен исхемичен инсулт или ТИА, които не са лекувани с тромболитизация или тромбектомия. DAPT с тикагрелор и аспирин обаче не е подобрил честотата на инвалидизацията, а е допринесъл за тежка хеморагия.⁷⁵⁵ DAPT с дипиридамолен плюс аспирин също е показал превъзходство пред монотерапията с аспирин.⁷⁴⁴ При пациенти с исхемичен инсулт обаче, дипиридамолен плюс аспирин срещу клопидогрел самостоятелно са показали сходни честоти на повторен инсулт, включително хеморагичен инсулт⁷⁴⁵, но повече хеморагични събития. При пациенти с не-кардиоемболичен исхемичен инсулт пероралните витамин К антагонисти не превъзхождат аспирина, а носят по-висок хеморагичен риск.^{752,753} При липса на определена причина за исхемия и предполагаем окултен кардиоемболичен източник (напр. емболичен инсулт с неопределена причина), нито дабигатран, нито ривароксабан са по-добри от аспирина.^{756,757}

Препоръките за управление на АН и липидите са съответни на общите препоръки, очертани в *раздели 4.6 и 4.7.4*. При пациенти с исхемична или с хеморагична мозъчно-съдова болест, които имат АН 140/90 mmHg или по-високо, понижаването на АН намалява риска от повторен инсулт.^{758,759} Оптималните при тези пациенти таргетни стойности на АН са несигурни, както и оптималният лекарствен режим.⁷⁶⁰ Повече доказателства има за ACE инхибитори, ARB и диуретици. Коморбидностите могат да насочат избора на антихипертензивните средства. При пациенти с скорошен лакунарен инсулт таргетното САН е < 130 mmHg.⁷⁶¹

При пациенти с инсулт (исхемичен или хеморагичен) или ТИА с ниво на ЛПНП-Х 100 – 190 mg/dL, аторвастатин 80 mg/ден намалява общата честота на инсултите и СС събития.⁷⁶² Скорошно проучване подкрепи таргетната стойност на ЛПНП-Х $< 1,8$ mmol/L (70 mg/dL).⁵⁰⁸

Доказателствата за цереброваскуларни лезии (напр. свръххипертензивности на бялото вещество, лакуни, нелакунарна исхемия) при липса на анамнеза за инсулт е относително често срещана находка при невро-визуализация, особено при по-възрастни пациенти. Тихата мозъчно-съдова болест е маркер за повишен риск от инсулт.^{763,764} Артериалната хипертония, ЗД и пушенето на цигари допринасят за тези лезии и трябва да им се обърне внимание. Няма проучвания, насочени към най-добрите възможности за лечение на тиха церебрална исхемия.⁷⁶⁵

Препоръки при пациенти с мозъчно-съдова болест

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с мозъчносъдов инцидент се препоръчва подобряване на факторите на начина на живот в допълнение към подходящо фармакологично лечение. ^{732,733,741}	I	A
При пациенти с исхемичен инсулт или ТИА се препоръчва профилактика с антитромботици; Изборът на антитромботик зависи от механизма на събитията. Използването на антитромботик се препоръчва при пациенти с не-кардиоемболичен исхемичен инсулт или ТИА, а употребата на антикоагулант се препоръчва при пациенти с кардиоемболичен исхемичен инсулт или ТИА. ^{732,741}	I	A
При пациенти с не-кардиоемболичен исхемичен инсулт или ТИА се препоръчва профилактика само с аспирин или дипиридамол плюс аспирин, или само с клопидогрел. ^{620,743–745}	I	A
При пациенти с лек исхемичен инсулт с или ТИА трябва да се има предвид DAPT с аспирин и клопидогрел или с аспирин и тикагрелор за 3 седмици след остро събитие. ^{750,751,755}	IIa	A
При пациенти с инсулт или ТИА, които са с АН 140/90 mmHg или по-високо АН, се препоръчва понижаване на АН. ^{757,766}	I	A

АН = артериално налягане; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; ТИА = транзиторна исхемична атака.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Малък исхемичен инсулт, определен като резултат по скалата за инсулт на Националния здравен институт ≤3 или ≤5 в зависимост от изпитването.

6.4. Артериална болест на долните крайници

Симптомната или безсимптомната LEAD (ABI ≤0,90) е свързана с удвояване на 10-годишната честота на коронарните инциденти, СС смъртност и общата смъртност.¹²⁵ В рамките на 5 години на диагнозата LEAD, 20% развиват ОМИ или инсулт, а смъртността е 10–15 %.⁷⁶⁷

Всички пациенти с LEAD се нуждаят от подобряване на начина на живот и фармакологична терапия. Спирането на тютюнопушенето увеличава двигателното разстояние и намалява риска от ампутация.² При пациенти със ЗД, гликемичният контрол подобрява изхода при крайниците.⁷⁶⁸ Статините осигуряват малко подобрения в двигателното разстояние и намаляват риска от нежелани събития в крайниците.^{769,770} Комбинирането на статин с езетимиб⁷⁷¹ или PCSK9 инхибитор също има благоприятен ефект.⁷⁷²

Тромбоцитните инхибитори се използват за предотвратяване на свързаните с крайниците и общите СС събития. Оптималната антитромбоцитна стратегия остава неясна.⁷⁷³ DAPT се препоръчва понастоящем само след интервенция (независимо от вида на стента) за поне 1 месец.

В изпитване COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, Сърдечносъдови резултати при хора, използващи стратегии за антикоагулация), ниски дози ривароксабан, добавени към аспирин при пациенти със ССЗ и с ABI <0,90, намаляват не само събитията свързани със АС-ССЗ, но и големите сериозните нежелани събития на крайниците, включително ампутация (HR 0,54), макар и с цената на по-висок риск от голяма хеморагия.⁷⁷⁴

Тези резултати, комбинирани със сходни ползи от ривароксабан спрямо монотерапия с аспирин, подсказват полза от антикоагуланти при LEAD. Необходими са обаче допълнителни проучвания. Оптималната антитромбоцитна терапия е разгледана по-подробно в Препоръки на ESC/European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2017 г.⁷⁷⁵ Важно е, че при пациенти с изолирано безсимптомно LEAD (напр. нисък ABI), антитромбоцитното лечение не се препоръчва.⁷⁷⁵

Препоръките за управление на АН и липидите са съответни на общите препоръки, описани в *раздели 4.6 и 4.7*. Хипертоничните таргети се основават главно на INVEST (Международно проучване на VERapamil-SR/Trandolapril).⁷⁷⁶ САН под 110–120 mmHg може да увеличи СС събития при пациенти с LEAD.⁷⁷⁶ ACE инхибиторите и ARBs намаляват СС събития при пациенти с LEAD,^{575,777} и са за предпочитане (като монотерапия или като част от комбиниран лекарствен режим).⁷⁷⁸ Бета-блокери не са противопоказани при леко до умерено LEAD, тъй като не влияят на капацитета за ходене или нежелани събития на крайниците⁷⁷⁹ и намаляват значително коронарните събития.⁷⁸⁰ Въпреки това, бета-блокерите трябва да се имат предвид с повишено внимание при критична застрашаваща крайниците исхемия.

Препоръки при пациенти с артериална болест на долните крайници: най-добра медицинска терапия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се спиране на тютюнопушенето при всички пациенти с LEAD. ^{29,781}	I	B
Здравословната диета и ФА се препоръчват при всички пациенти с LEAD.	I	C
При пациенти с интермитентна клаудикация: • Препоръчват се работни тренировки под надзор; ^{782–784}	I	A
• Упражненията без надзор се препоръчват, когато контролираните упражнения не са осъществими или достъпни.	I	C
Антитромбоцитната терапия се препоръчва при пациенти със симптомна LEAD. ^c	I	C
При пациенти с LEAD и хипертония се препоръчва контрол на АН в стойности <140/90 mmHg. ^{776,785,786}	I	A
При пациенти с LEAD и ЗД се препоръчва строг гликемичен контрол. ⁷⁶⁸	I	A
ACE инхибиторите или ARBs трябва да се разглеждат като терапия от първа линия при пациенти с ПАБ и хипертония. ^{d 575,787}	IIa	B
При пациенти със ЗД и хронична симптомна LEAD без висок хеморагичен риск може да се вземе предвид комбинация от ниска доза ривароксабан (2,5 mg b.i.d.) и аспирин (100 mg o.d.). ⁷⁷⁴	IIb	B

ACE = ангиотензин конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин рецепторен блокатор; b.i.d. = bis in die (два пъти дневно); АН = артериално налягане; КА = калциев антагонист; ЗД = захарен диабет; LEAD = артериална болест на долните крайници; o.d. = omni die (веднъж дневно); ФА = физическа активност; ПАБ = периферна артериална болест.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Няма доказателства за всички локализации. Когато има доказателства, специфичните препоръки са представени в съответните раздели.

^d При чернокожи лица трябва да бъдат предложени КА.

6.5. Хронична бъбречна болест

Тежката ХББ е свързана с много висок риск от ССЗ и се счита за рисков еквивалент на КАБ (вж. *раздел 3.2*). С намаляване на GFR, на преден план излизат нетрадиционни рискови фактори, а рискът от неатеросклеротични ССЗ се увеличава.²⁰⁴ Изпитванията често изключват пациенти с eGFR <30 mL/min/1,73 m². При пациенти на диализа, коронарните синдроми могат да се проявят нетипично и еквиваленти на ангина, като задух или умора, са чести.⁷⁸⁸ Стандартният подход към риска от ССЗ е ефективен при пациенти на диализа, но уникалните специфични за хемодиализната синдроми (т.е. интрадиализна хипотония и зашеметяване на миокарда), свързани със смъртност, усложняват лечението и променят резултатите.

Класификацията на риска на пациентите с различни степени на ХББ е обобщена в *Таблица 4*. Лечение със статин или комбинация статин/езетимиб се препоръчва при пациенти с ХББ със значително висок риск от ССЗ, но не и при тези, лекувани с бъбречно-заместваща терапия. Тази препоръка се основава на доказателства от SHARP (Study of Heart and Renal Protection, Проучване на сърдечната и бъбречната защита), което демонстрира намаляване на основните атеросклеротични събития.⁵²⁵ Статините трябва да се дозират съгласно режима с умерена интензивност, базиран на ограничен опит и рискове, свързани с режимите с висока интензивност.⁵⁴³ Под-групов анализ на скорошно проучване с PCSK9 инхибитор показва, че ползите може да обхващат и тези с по-ранни стадии на ХББ (60–90, както и 30–60 mL/min/1,73 m²).⁷⁸⁹

При пациенти със ЗД, хипертония и албуминурия се препоръчва лечение с ACE инхибитор или ARB. Тези лекарства трябва да се титрират до максималната поносима доза (Подобряване на бъбречната болест и глобалния изход, степен 1B).

Паралелно се препоръчват индивидуализирани HbA1c таргети, вариращи от 6,5% до <8,0% при пациенти със ЗД и не-диализно-зависима ХББ. Ролята на SGLT2 инхибиторите и GLP-1RAs при ХББ, комбинирана с ЗД, е разгледана в *раздел 4.8*. Дапаглифлозин е показал обещаващи бъбречно- и кардио-протективни ефекти,⁵⁹⁹ а в момента продължават повече проучвания, изследващи SGLT2 инхибитори при пациенти с ХББ без ЗД.⁷⁹⁰

Като цяло, лечението на КАБ при пациенти с ХББ се определя от модификацията на клиничната му изява при ХББ, както и от коморбидността и риска от странични лечебни

Препоръки при пациенти с хронична бъбречна болест: най-добра медицинска терапия^a

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
При пациенти със ЗД, хипертония и албуминурия се препоръчва лечение с ACE инхибитор или ARB. Тези лекарства трябва да се титрират до най-високата толерирана одобрена доза.	I	B
Трябва да се вземе предвид инхибитор на SGLT2 с доказани крайни ползи за превенция на бъбречно влошаване и смъртност при пациенти с ХББ. ⁵⁹⁹	IIa	B
Не се препоръчва комбинирано лечение с ACE инхибитори и ARBs.	III	C

ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; ХББ = хронична бъбречна болест; ЗД = захарен диабет; SGLT2 = натрий-глюкоза ко-транспортър 2.

^a Препоръките за лечение на ХББ при пациенти със ЗД се намират в *раздел 4.8*.

^b Клас на препоръките.

^c Ниво на доказателственост.

ефекти. Лечението на установените рискови фактори често е неоптимално при пациенти с ХББ.

6.6. Предсърдно мъждене

Простият холистичен път „Atrial fibrillation Better Care“, „По-добра грижа за предсърдното мъждене“ („А“ = антикоагулация/избягване на инсулт; „В“ = по-добро управление на симптомите; „С“ = оптимизиране на сърдечносъдовата и коморбидната болест) рационализира интегралните грижи за пациенти с ПМ.²¹⁵ Пътят ABC намалява риска от смърт по всички причини и комбинацията от инсулт, голяма хеморагия, СС смърт или първа хоспитализация,⁷⁹¹ и понижава процента на СС събития^{792,793} и свързаните със здравето разходи.⁷⁹⁴

Компонентът „С“ на пътя ABC се отнася за идентифициране и управление на съпътстващи заболявания, кардио-метаболични рискови фактори и нездравословни фактори на живот. Терапията на подлежащите състояния подобрява контрола на ритъма при персистиращо ПМ и СН.²¹⁶ При пациенти със затлъстяване намаляването на теглото предотвратява рецидивите и симптомите на ПМ.^{795–802} Като се има предвид, че хипертонията води до по-ранно ПМ, лечението на хипертонията е задължително. Прекомерният алкохол е рисков фактор за инцидентно ПМ,^{803,804} а въздържанието намалява рецидивите на ПМ при редовни консуматори.⁷⁹⁸ Много проучвания са показали благоприятни ефекти на умерените упражнения/ФА.^{805–807} Въпреки това, честотата

Препоръки за интервенции в начина на живот и управление на рисковите фактори и съпътстващите заболявания при пациенти с предсърдно мъждене²¹⁵

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Идентифицирането и управлението на рисковите фактори и съпътстващите заболявания се препоръчва да бъдат неразделна част от лечението. ⁷⁹⁵	I	B
Препоръчва се промяна на нездравословния начин на живот и таргетна терапия на интеркурентни състояния за намаляване на обременяването с ПМ и тежестта на симптомите. ^{216,795–802}	I	B
Внимание към добър контрол на АН се препоръчва при пациенти с ПМ с хипертония с цел намаляване на рецидивите на ПМ и риска от инсулт и хеморагия. ^{800,801}	I	B
При пациенти със затлъстяване и ПМ, загубата на тегло, заедно с управлението на други рискови фактори, трябва да се обмисли, за да се намали настъпването на ПМ, прогресията на ПМ, рецидивите на ПМ и симптомите. ^{795–797}	IIa	B
Съвети и начини за избягване на прекомерен алкохол трябва да се вземат предвид с цел превенция на ПМ и при пациенти с ПМ, показани за перорална антикоагулантна терапия. ^{798,803,804}	IIa	B
Трябва да се вземе предвид ФА с цел подпомагане на инцидентно ПМ или повторно настъпване на ПМ, с изключение на прекомерните упражнения за издръжливост, които могат да предизвикат ПМ. ^{805–812}	IIa	C
Може да се има предвид оптимално управление на ОСА с цел намаляване на честотата на ПМ, прогресия на ПМ, рецидивите и симптомите на ПМ. ^{813–816}	IIb	C

ПМ = предсърдно мъждене; АН = артериално налягане; ОСА = obstructivна сънна апнея; ФА = физическа активност.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

на ПМ изглежда се увеличава при елитни спортисти, свързани главно със спортове за издръжливост.^{808–811} Пациентите трябва да бъдат насърчавани да практикуват упражнения с умерена интензивност и да останат физически активни, за да предотвратят честотата или рецидивирането на ПМ, но при избягване на прекомерните упражнения за издръжливост. СР е универсално препоръчвана програма за пациенти с ОКС и/или реваascularизация и за пациенти със СН.^{639,640,655} Ползите от EBCR са по-несигурни при пациенти с ПМ, но СР остава препоръчителна при пациенти с гореспоменатите показания.⁸¹² Продължителното PAR може да подобри контрола на ритъма и да отдалечи рецидивите на ПМ при пациенти с ОСА.^{813–816} Интензивният гликемичен контрол не влияе върху честотата на новопоявилото се ПМ.⁸¹⁷ Оптималният гликемичен контрол по време на 12-те месеца преди аблацията на ПМ обаче намалява рецидивите на ПМ след аблация.⁸¹⁸ Всички пациенти със СН и ПМ трябва да получат съобразена с препоръките терапия за СН.⁸¹⁹

6.7. Мултиморбидност

По-старото възрастно население нараства бързо и преживяемостта след остро ССЗ се е подобрила,⁸²⁰ което води до нарастващ брой по-възрастни пациенти със ССЗ и мултиморбидност.^{821,822} Това развитие е свързано с високи разходи за здравеопазване,^{823,824} данни за по-лош изход, по-висока честота на реадмисиите,⁸²⁵ и на смъртността.⁸²⁶

До 70% от пациентите на възраст ≥ 70 години имат поне едно ССЗ, а две трети развиват и не-СС коморбидности. Мултиморбидността е важна при пациенти с ССЗ.⁸²³

Преобладаващите СС състояния при пациенти на възраст >60 години са хипертония, хиперлипидемия, исхемична болест на сърцето, аритмия, ЗД и КАБ.⁸²³ Други чести коморбидности включват анемия и артрит. Слабо зрение, проблеми в гърба и шията, остеоартрит, ХОББ, депресия и рак са най-честите не-СС коморбидности при пациенти с ССЗ. Повечето проучвания не са открили полови разлики в броя на придружаващите заболявания. Въпреки това, мъжете имат повече СС коморбидности, а жените имат повече не-СС коморбидности (по-специално – повече депресия).^{822,826,827}

Досега, ръководството за лечение на ССЗ се фокусираше главно върху единично ССЗ. При мултиморбидни пациенти, прилагането на една единствена препоръка за едно ССЗ е често неоправдано, тъй като терапевтичното състезание е силно разпространено (22,6%)⁸²⁰, а лечението на едно състояние може да влоши придружаващото състояние. Предизвикателствата за контролиране на ССЗ и мулти-морбидността са взаимодействията болест-болест, болест-лекарство и лекарство-лекарство.⁸²⁰ Освен това, фармакокинетиката може да бъде различна при пациенти с коморбидности и очакваната продължителност на живота трябва да се вземе предвид при започване на ново лечение. Винаги трябва да се обсъжда и предлага подход, основан на ценности, когато е възможно.⁸²⁰ Нарастващата полза от лекарствата, когато се добавят към вече сложен режим, е често несигурна.⁸²⁸ Освен това, грижите за пациенти с мултиморбидни ССЗ са често фрагментирани и се извършват от множество доставчици, което усложнява вземането на решение и придържането към препоръчаното лечение.⁸²⁰

Пациентите с мултиморбидни ССЗ са недостатъчно представени в повечето клинични проучвания, които стоят в основата на препоръките. Проучвания, включващи пациенти с мултиморбидност и крайни точки, които имат значение за

пациентите, прагматични изпитвания и използването на регистри и големи данни биха могли да помогнат да се изясни как да се оптимизира лечението и грижите за пациенти със ССЗ и мултиморбидност.⁸²⁰

Има призив за промяна на парадигмата от фокусирана върху болестта пациентска грижа към пациенти с мултиморбидни ССЗ, с централно място за всеобхватните цели на грижите.⁸²⁸ „Какво има значение за вас?“ би трябвало да бъде централният въпрос, вместо въпроса „какво има“?.

Грижата, насочена към пациента, трябва да включва оценка на предпочитанията на пациентите, тълкуване на доказателствата и тяхното приложение при конкретния пациент, отчитане на цялостната прогноза, включително продължителност на живота, функционално състояние и качество на живот, и клинична приложимост. Придържането към лечението, появата на нежелани лекарствени реакции, икономическата тежест и стресът, изпитан от лицата, които се грижат за тях, трябва да се вземат предвид с цел оптимизиране на терапиите и плана за грижи, където се набляга на придържането към основни лекарства и се спират несъществени лекарства.⁸²⁸ Нещо повече, планирането на напредналите грижи трябва да започне рано. Необходими са мултидисциплинарни екипи и тясно сътрудничество между първичната медицинска помощ и специалистите. И накрая, автоматизирани системи за подпомагане на вземането на решения при мултиморбидност и ССЗ биха могли да помогнат за съчетаване на съответните доказателства и вземането на адекватни решения.⁸²⁹

7. Ключови послания

Рискови фактори и рискова класификация на риска

- Основните рискови фактори за АС-ССЗ са холестерол, АН, пушене на цигари, ЗД и затлъстяване.
- Рисковите фактори се третират поетапно, за да бъдат постигнати крайните цели на лечението при видимо здрави хора, пациенти с установена АС-ССЗ и пациенти със ЗД.
- 10-годишният риск от ССЗ се оценява при очевидно здрави хора на възраст 40-69 години със SCORE2 и при хора на възраст ≥ 70 години със SCORE2-OP.
- Специфични за възрастта 10-годишни прагове на риска от ССЗ – заедно с отчитане на рискови модификатори, уязвимост, коморбидности, доживотен риск от ССЗ, полза от лечението, полифармация и предпочитания на пациента – насочват решенията за лечение към липиди и АН.
- Има различни варианти за определяне на (остатъчния) риск от ССЗ и това трябва да бъде съобразено с отделния пациент.

Модификатори на риска

- Психосоциалният стрес е свързан с риска от АС-ССЗ.
- Текущите оценки на риска могат да подценят или надценят риска от ССЗ при различни етнически малцинствени групи.
- КАК точкуването е най-добре утвърденият образен метод за подобряване на стратификацията на риска от ССЗ.
- Уязвимостта е функционален рисков фактор както за СС, така и за не-СС заболяемост и смъртност.
- Оценката на уязвимостта не е метод за определяне на избираемостта на всяко конкретно лечение, а по-скоро

служи за изграждане на индивидуализиран план за грижи с предварително определени приоритети.

- Фамилната анамнеза трябва да се проверява рутинно, а положителната фамилна анамнеза за преждевременна АС-ССЗ трябва да бъде последвана от цялостна оценка на риска от ССЗ.
- Текущите данни не подкрепят използването на геномни рискови скорове при оценка на риска от ССЗ при първична превенция.
- Развитието и прогнозата на АС-ССЗ са свързани със социални градиенти.
- Замърсяването на въздуха е силно свързано с АС-ССЗ.
- Допълнителните циркулиращи и уринни биомаркери не трябва да се измерват рутинно.
- Оценете риска от ССЗ при хора със затлъстяване.

Клинични състояния

- ХББ е независим рисков фактор за АС-ССЗ, а АС-ССЗ е водещата причина за смърт при ХББ.
- Краткосрочно намаляване на албинурията с приблизително 30% при започване на RAAS инхибиция на е свързано с подобрени сърдечносъдови и бъбречни резултати.
- По същия начин, SGLT2 инхибиторите се свързват с дългосрочни ползи при СС и бъбречни рискове.
- ПМ се свързва с повишен риск от смърт и повишен риск от ССЗ.
- Ишемичната СН представлява най-напредналата клинична проява на атеросклерозата в миокарда.
- Диагнозата на явната СН, както и безсимптомното представяне с дисфункция на ЛК, повишава риска от ССЗ събития (инфаркт на миокарда, ишемичен инсулт, СС смърт).
- Има припокриване между рисковите фактори за рак и СС; СС риск при пациенти с карцином зависи както от СС токсичност на лечението, така и от фактори, свързани с пациента.
- Признаците или симптомите на сърдечна дисфункция трябва да се проследят периодично преди, по време на и след лечението.
- Трябва да се препоръчат настойчиво упражнения, по-специално аеробни упражнения, за предотвратяване на кардиотоксичността.
- ХОББ е основен рисков фактор за ССЗ, по-специално АС-ССЗ, инсулт и СН.
- Пациентите с ХОББ са предразположени към аритмии (ПМ и камерна тахикардия) и внезапна сърдечна смърт.
- Всички пациенти с ХОББ трябва да бъдат изследвани за ССЗ.
- Обичайните лекарства за ХОББ обикновено са безопасни по отношение на СС нежелани събития.
- Хроничните възпалителни състояния увеличават риска от ССЗ
- Инфекцията с ХИВ е свързана с повишен риск от LEAD и КАБ.
- Съществува връзка между инфекциите с грип и перитонит и АС-ССЗ.
- Мигрената, особено мигрената с аура, е независим рисков фактор за инсулт и ишемична болест на сърцето.
- Рискът от ишемичен инсулт при лица с мигрена с аура се увеличава от употребата на комбинирани хормонални контрацептиви и пушенето на цигари
- Невъзстановяващият сън и продължителност на съня, която варира значително нагоре или надолу от оптималните 7 часа, са свързани с повишен СС риск.

- Психичните разстройства са чести в общата популация (12-месечно преваляване 27%) и са свързани с по-голяма смъртност.
- Появата на ССЗ увеличава 2,2 пъти риска от психични разстройства, който води до по-лоша прогноза
- Някои психични нарушения – дори симптоми на тревожност и депресия – са свързани с развитието на ССЗ и с по-лоша прогноза при тези със съществуваща ССЗ (КСБ, артериална хипертония, ПМ, СН).
- Прекомерната смъртност се причинява главно от зависими от поведението рискови фактори (напр. пристрастеност към тютюнопушенето) и нарушена способност за самообслужване (напр. придържане към лечението).
- NAFLD се свързва с други кардиометаболитни рискови фактори.
- Пациентите с NAFLD трябва да бъдат оценени за други кардиометаболитни рискови фактори.
- Специфични за пола състояния:
 - Прееклампсията и свързаната с бременност хипертония са свързани с по-висок риск от ССЗ.
 - Синдромът на поликистозните яйчници създава значителен риск за бъдещо развитие на ЗД.
 - ЕД е свързан с бъдещи СС събития и смъртност при мъжете.
 - Рискът от ССЗ трябва да се оцени при мъже с ЕД.
 - Питането за ЕД трябва да бъде стандартна процедура при рутинна оценка на риска от СС заболявания при мъжете.

Рискови фактори и интервенции на индивидуално ниво

- Редовната ФА е основа на превенцията на АС-ССЗ.
- Аеробната ФА в комбинация с упражнения с резистентност и намаляване на обездвиженото време се препоръчват при всички възрастни.
- Здравословната диета намалява риска от ССЗ и други хронични заболявания.
- Преминването от по-животинска към растителна храна може да намали ССЗ.
- Постигането и поддържането на здравословно тегло чрез промени в начина на живот има благоприятни ефекти върху рисковите фактори (АН, липиди, глюкозен метаболизъм) и намалява риска от ССЗ.
- Когато промените в диетата и ФА – както и други конвенционални, неинвазивни интервенции – са неуспешни, за лица с висок риск трябва да се вземе предвид бариатрична хирургия.
- Могат да се вземат предвид и лекарства против затлъстяване със защитни за АС-ССЗ ефекти.
- Пациентите с психични разстройства имат рязко повишени рискове от начина на живот, които се нуждаят от разпознаване и лечение.
- Психичното здравни грижи подобряват симптомите на стреса и качеството на живот, намаляват риска от самоубийство и може да подобрят СС изход.
- Лечението на пациенти с АС-ССЗ с психични разстройства изисква интердисциплинарно сътрудничество и комуникация.
- Спирането на тютюнопушенето бързо намалява риска от ССЗ и е най-рентабилната стратегия за превенция на АС-ССЗ.
- Има сериозни доказателства за медикаментозно подпомагани интервенции: NRT, бупропион, варениклин

и комбинирани лекарства. Най-ефективните са помощ при използване на лекарствена терапия и проследяваща подкрепа.

- По-ниското е по-добро: ефектът на ЛПНП-Х върху риска от ССЗ изглежда се определя както от изходното ниво, така и от общата продължителност на експозицията на ЛПНП-Х.
- Понижаването на ЛПНП-Х със статини, езетимиб и – ако е необходимо и рентабилно – PCSK9 инхибитори, намалява риска от АС-ССЗ, пропорционално на абсолютно постигнатото понижение на ЛПНП-Х.
- Когато според нивото на риска целите на ЛПНП-Х не могат да бъдат постигнати, стремете се да намалите ЛПНП-Х с $\geq 50\%$ и след това се стремете да намалите други рискови фактори, като част от споделен процес на вземане на решения с пациента.
- Когато се подозира хипертония, диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез повторно измерване на офисното АН при различни посещения или ABPM или HBPM.
- Интервенции върху начина на живот са показани при всички пациенти с хипертония и могат да отложат нуждата от медикаментозно лечение или да допълнят АН-понижаващия ефект от медикаментозното лечение.
- Лечение с лекарства за понижаване на кръвното налягане се препоръчва при много възрастни, когато офисното АН е $\geq 140/90$ mmHg и при всички възрастни, когато АН е $\geq 160/100$ mmHg.
- Целите за лечение на ВР са по-ниски, отколкото в предишните Препоръки за превенция на ССЗ на ESC за всички групи пациенти, включително независими по-възрастни пациенти.
- Препоръчва се по-широко използване на комбинирана терапия с едно хапче, за да се намали лошото придържане към лечението на АН.
- За лечение на повечето пациенти трябва да се използва прост алгоритъм за лекарствено лечение, базиран на комбинации от блокер на ренин-ангиотензиновата система (RAS) с КА или тиазиден/тиазидоподобен диуретик, или и трите. Бета-блокери могат също да се използват, когато има насочена от препоръките индикация.
- Много пациенти с хипертония ще имат достатъчен риск, че да се възползват от терапия със статини за първична превенция. Антитромбоцитната терапия е показана за вторична превенция.
- Многофакторният подход, включително промените в начина на живот, са от решаващо значение за лица със ЗД тип 2.
- Лечението на хипергликемията намалява риска от микроваскуларни усложнения и в по-малка степен риска от ССЗ. Гликемичните цели трябва да бъдат разхлабени при възрастни хора и уязвими хора.
- Новите антихипергликемични лекарства са особено важни при хора със ЗД тип 2 със съществуващо АС-ССЗ и (повишен риск от) СН или бъбречно заболяване, независими като цяло от нивата на гликемия.

Захарен диабет тип 1

- Интензивното лечение на хипергликемия при ЗД намалява риска от микро- и макроваскуларни усложнения и преждевременна смъртност; препоръчва се таргетна цел от 6,5–7,5% (48–58 mmol/mol) HbA1c.
- Метформин не се препоръчва при ЗД тип 1 за намаляване на риска от ССЗ.

- Дапаглифлозин се препоръчва за употреба при ЗД тип 1, въпреки че с такива терапии има повишен риск от диабетна кетоацидоза.
- Насочването към други рискови фактори, по-специално тютюнопушенето, АН и холестероловите нива, остава важно средство за намаляване на риска от ССЗ при ЗД тип 1.
- Всички пациенти с установено АС-ССЗ се нуждаят от някаква форма на анти тромботична терапия.
- Противовъзпалителната терапия е обещаваща стратегия за превенция на ССЗ.
- Пациенти след ОКС и/или коронарен артериален байпас графт/ПКИ, или с хронична СНННФ, трябва да участват възможно най-рано в структурирани, мултидисциплинарни EBCR и превантивни програми.
- EBCR и програмите за превенция трябва да отговарят на определени стандарти за качество и да бъдат индивидуализирани според профила на всеки пациент.
- Участието и дългосрочното придържане към тези програми трябва да бъдат насърчени и усилены. Теле-реhabилитацията и mHealth могат да помогнат за постигане на тази цел.

Популационни нива на превенция на сърдечносъдовите заболявания

Физическа активност

- Значителен процент от световното население, по-специално европейското население, показва високи нива на обездвижване и липса на физическа активност.
- Процентът на тези, които тренират редовно, е по-голям при мъжете, отколкото при жените.
- Глобалният напредък за увеличаване на ФА е бавен, до голяма степен поради липсата на осведоменост и инвестиции.
- Оптималната доза на различните видове ФА за ССЗ и обща превенция все още е спорна и подложена на чести актуализации. Увеличаването на умерената до интензивна ФА и намаляването на времето за седене обаче е от полза и всяко ниво на ФА се счита за по-добро от никакво.
- ФА за промоция на здравето трябва да се предписва от лекарите по същия начин както предписването на лекарства и трябва също да се насърчава от другите медицински специалисти.
- Популационно базираните интервенции са ефективни за насърчаване на ФА по групи въз основа на възраст, пол и раса, за популации с високи, средни и ниски доходи и за различни среди (напр. детска градина, училище, фитнес зали, компании и различни работни места).
- Ежедневната ФА в училище трябва да се практикува най-малко 3 часа на седмица, а за предпочитане 60 минути дневно.
- Подходите, базирани на населението, допълват индивидуално насочените интервенции.
- Диета
- Структурните мерки като промените в селскостопанската верига за доставки и хранително-вкусовата промишленост, преформулирането на продуктите, ограниченията върху (дигиталния) маркетинг за деца, данъците върху нездравословните храни/хранителните вещества и удобното за потребителите етикетироване на хранителната стойност, ще подобрят избора на здравословни храни.

- Здравословната среда в общността, в обществения транспорт, в училищата и на работните места ще стимулират по-здравословен начин на живот.
- Глобалният план за действие на СЗО за превенция и контрол на незаразните заболявания 2013–2020 г., удължен до 2025 г., препоръчва да се разработят цели в глобални, регионални и национални програми. В рамките на 10-те доброволни цели, които трябва да бъдат постигнати през 2025 г., е 30% относително намаляване на средния прием на натрий/сол от населението.⁸³⁰

Пушене и употреба на тютюн

- Юношеството е най-податливия период за започване на тютюнопушене, с последствия за цял живот.
- Предишни превантивни кампании намалиха употребата на тютюн при момичета много по-малко, отколкото при момчетата.
- Тийнейджърите трябва да бъдат информирани, че пушенето не е полезно за контрол на теглото.
- Високите данъци върху всички тютюневи изделия са най-ефективната политическа мярка за намаляване на тютюнопушенето при младите хора.
- Трябва да има ограничения за бездимния тютюн, поради убедителни доказателства за вреда.
- Ограничения и върху електронните цигари, поради доказателства за вреда.
- Обикновената опаковка е ефективна за намаляване на привлекателността на тютюневите изделия.
- Трябва да има ограничения за реклама, промоция и спонсорство от тютюневата индустрия.
- Целта трябва да бъде да се вземе общо европейско решение за постигане на Европа свободна от тютюнопушене до 2030 г.

Алкохол

- Приемът на алкохол се свързва с повишена смъртност от СС заболявания, а употребата на алкохол е водещият рисков фактор за преждевременна смърт и инвалидност сред хората на възраст 15–49 години.
- Интервенциите за справяне с вредната употреба на алкохол са рентабилни, с добра възвръщаемост (т.е. увеличаване на минималните единични цени на алкохолните напитки и акцизите, ограничаване на достъпа до алкохолни напитки и прилагане на всеобхватни ограничения и забрани за реклама и популяризиране на алкохолни напитки).
- Доставчиците на здравни услуги могат да питат за приема на алкохол при всяка медицинска оценка и трябва да информират пациентите, че алкохолът е енергийно гъст: той осигурява 7 kcal/g и никакви хранителни вещества.

Околна среда, замърсяване на въздуха и промяна на климата

- Замърсяването на въздуха допринася за смъртността и заболяемостта и увеличава специфично риска от респираторни и СС заболявания.
- Излагането на околната среда придоби нова неотложност, тъй като замърсяването на въздуха, в допълнение към неговите последици за здравето, се приема и като основен принос за промените в климата, по-специално чрез изгарянето на изкопаеми горива, което води до увеличаване на емисиите на въглероден диоксид.

Управление на риска от болестно специфично ССЗ

Заболяване на коронарната артерия

- Многоизмерната превенция е от решаващо значение за краткосрочните и дългосрочните резултати при КАБ.

Сърдечна недостатъчност

- Пациенти със СН имат полза от мултидисциплинарни програми за управление на грижите.
- Няколко неврохормонални антагонисти, както и нови молекули, подобряват клиничните резултати при симптомни пациенти с СНИФ.

Цереброваскуларни заболявания

- Ишемичните събития се причиняват главно от атеротромбоза, кардиоемболизъм или заболяване на малките съдове, докато интрацеребралната хеморагия се причинява най-вече от хипертонична ангиопатия или церебрална амилоидна ангиопатия.
- Инхибиторите на тромбоцитите се препоръчват при некардиоемболични събития, а антикоагуланти за кардиоемболични събития.
- При пациенти с прекаран инсульт или ТИА и високо АН, понижаването на АН намалява риска от рецидив.
- При пациенти с инсульт или ТИА, статините предотвратяват ССЗ и мозъчно-съдовите събития.

Артериална болест на долните крайници

- LEAD се свързва с повишен риск от ССЗ
- Антитромбоцитната терапия (самостоятелно или в комбинация с ниски дози перорални антикоагуланти) намалява риска от нежелани събития в крайниците и общия риск от ССЗ при пациенти с LEAD.
- Спирането на тютюнопушенето и контролът на други рискови фактори за ССЗ подобряват прогнозата.

Хронично бъбречно заболяване

- Хипертонията, дислипидемията и ЗД са преобладаващи сред лицата с ХББ и изискват подход към високорискова терапевтична стратегия.
- Управлението на риска включва начин на живот, спиране на тютюнопушенето, хранене, достатъчна блокада на РААС, таргетен контрол на АН, лечение на липидите и – при установено ССЗ – аспирин.
- Отдава се голямо значение на образователните програми за самоуправление и екипно базирани интегрирани грижи при пациенти със ЗД, ХБН и ССЗ.

Предсърдно мъждене

- Холистичното лечение на пациенти с ПМ подобрява прогнозата и намалява здравните разходи.
- Цялостната модификация на рисковия фактор и таргетният подход към подлежащите състояния намаляват обременяването с ПМ и рецидивирането му.

Мултиморбидност

- Броят на пациентите с множество сърдечносъдови и некардиологични съпътстващи заболявания нарастват бързо.
- Терапевтична конкуренция трябва да се има предвид при мултиморбидни пациенти, тъй като лечението на едно състояние може да влоши придружаващо състояние.

- Препоръчва се промяна на парадигмата от фокусирана върху болестта към центрирана върху пациента грижа при мултиморбидни пациенти със ССЗ.

8. Пропуски в доказателствата

Рискова класификация на ССЗ

- Специфични за страната рискови алгоритми при пациенти с установено ССЗ и лица със ЗД.
- Официално сравнение между ефективността и рентабилността на ръководеното от СС риск лечение, спрямо лечението ръководено от тежестта на рисковия фактор.
- Сравнение на прецизността на конкуренцията между съобразени с риска модели на ССЗ спрямо стандартни модели на риска от ССЗ.
- Включване на потенциални рискови маркери в конвенционалните модели на риска, като социално-икономически статус и етническа принадлежност.
- Сравнение между ръководената от лечебна полза стратегия, спрямо ръководената от риска стратегия за намаляване на нивата на рисковите фактори и СС риск.
- Управление на СС риск при по-възрастни хора (>85 години) с изразена уязвимост, за които понастоящем няма данни.
- Сравнение на различни методи за оценка на доживотния риск от ССЗ и доживотната полза от лечението на рисковите фактори.

Модификатори на риска

Психосоциални фактори

- Повече доказателства, че психосоциалните фактори подобряват прогнозирането на риска отвъд класическите модели на рисковите фактори.

Етническа принадлежност

- Дали рекалибрирането на факторите за етническа принадлежност е хомогенно в различните европейски страни.
- Рискове, свързани с други етнически основи.

Уязвимост

- Консенсус върху клинично ориентиран скринингов метод за уязвимост, който да се прилага в целия спектър на АС-ССЗ.
- Количествен принос на уязвимостта към глобалната схема за прогнозиране на СС риск.
- При каква степен на лечение на специфични рискови фактори трябва да бъде по-малко агресивно, ако пациентът е с уязвимост.

Семейна история

- Разграничете ролята и механизмите на фамилната анамнеза (генетични, социално-икономически и др.) за риска от ССЗ.

Генетика

- Потенциалът на полигенните рискови скорове за допълване на съществуващите рискови скорове.

Социално-икономически детерминанти

- Повече доказателства от различни рискови региони, че включването на социално-икономически фактори подобря-

ва прогнозирането на риска отвъд класическите модели на рисковите фактори, както при мъжете, така и при жените.

Излагане на околна среда

- Дали замърсяването на въздуха прекласифицира риска при отделни пациенти.

Биомаркери

- Добавена стойност на биомаркерите в класификацията на риска.

Клинични състояния

Хронично бъбречно заболяване

- Идентификация на добър биомаркер, освен албуминурията, и може би използването на КАК за суб-класифициране на СС риск при ХББ.
- Ранно и точно идентифициране на прогресираща ХББ с нови биомаркери, които са по-чувствителни от eGFR и албуминурията.

Предсърдно мъждене

- Оценете ефекта от интервенциите, целящи намаляване на резултатите извън инсулта.
- Дали ПМ е причинен фактор за повишена заболеваемост и смъртност от ССЗ?
- Прогнозиране на риска от инсулт за пациенти с нискорисково ПМ.
- Появилите се доказателства подсказват, че инсулт може да възникне при пациенти с ПМ дори и след възстановяване на синусовия ритъм.

Сърдечна недостатъчност

- Остава неизвестно дали пациентите с СННИФ от исхемичен произход трябва да имат таргетни нива на ЛПНП-Х, различни от тези, препоръчани за вторична превенция при лица без СН.

Карцином

- Използващи превантивна терапия RCTs, за да демонстрират отчетлив ефект върху превенцията на СС събития.

Хронична обструктивна белодробна болест

- Въпреки че общите патофизиологични пътища между ССЗ и ХОББ са вероятни, те остават да бъдат изяснени.

Възпалителни състояния

- Оптималният начин за интегриране на информацията върху хроничните възпалителни състояния в оценката на риска от ССЗ.
- Ефектът на съвременните противовъзпалителни лекарства върху СС риск [т.е. фактор на антитуморната некроза (TNF), интерлевкин (IL)-1, IL-17, IL-23 биологични препарати].

Инфекции

- Машабни проучвания за оценка на ефикасността на ваксинацията срещу грип или лечението на пародонтит за предотвратяване на ССЗ.
- Връзката на HIV инфекцията и общия риск от ССЗ.

Мигрена

- Няма данни, които да позволят надеждно идентифициране на подгрупи от мигренозни пациенти с особен висок

риск (например активна мигрена, високочестотна аура, млади субекти, жени).

- Ролята на коморбидните фактори (напр. проходим форамен овале, тромбофилни фактори) е неясна и към момента няма индикации за скрининг или лечение на тези фактори.

Нарушения на съня

- Липсват доказателства, че включването на съня подобрява прогнозирането на риска.
- Необходими са опити, насочени към сложните пътища, свързващи нарушенията на съня с ССЗ.

Психични разстройства

- Точният механизъм, по който психичните разстройства увеличават ССЗ, остава несигурен.
- Как разглеждането на психичните разстройства подобрява СС рисковите модели.

Безалкохолна мастна чернодробна болест

- Дали NAFLD увеличава СС риск отвъд традиционните рискови фактори.

Полово-специфични условия

- Степента, до която повишеният СС риск, свързан с няколко от специфичните за жените състояния, възниква независимо от конвенционалните рискови фактори за ССЗ, въпреки че данните при жените все още са недостатъчни в сравнение с тези при мъжете.
- Информация за това дали специфични за жените състояния подобряват класификацията на риска.
- Няма достатъчно данни, за да се направят заключения за възможен повишен риск от хипертония или ЗД при преждевременна менопауза.
- Проучванията за спецификата на ССЗ при транссексуалната популация са оскъдни.

Ерекtilна дисфункция

- Ползата от рутинния скрининг за ЕД и най-ефективният инструмент за оценката му са все още неясни.
- Ползата от оценката на субклиничното съдово заболяване при мъже с ЕД и нисък до среден риск от ССЗ е неясна.

Рискови фактори и интервенции на индивидуално ниво

Физическа активност и упражнения

- Познаване на относителната важност на различните характеристики на аеробната ФА и упражненията срещу съпротивление или тяхната комбинация за смъртността по всички причини, честота на СС инциденти и смъртност.
- Разбирането как пол, възраст, тегло, раса/етническа принадлежност, професия и социално-икономически статус могат да променят взаимовръзката между ФА и здравните резултати.
- Прилагане на стратегии за постигане на дългосрочно придържане към ФА.
- Оценка на ефектите от инструментите за електронно здравеопазване при насърчаване на ФА.

Хранене

- Ефективни стратегии за насърчаване на хората да променят диетата си и да се наслаждават и поддържат здравословна диета.

Телесно тегло

- Познаване и прилагане на ефективен начин на живот и медикаментозно подпомагани стратегии за постигане на загуба на тегло и поддържане на дългосрочно здравословно тегло.

Психично здраве и психо-социални интервенции

- Ефективността на грижите за психично здраве за превенция на сериозни СС събития.
- Как да приложим ефективни мерки за превенция на ССЗ при тази високорискова популация от пациенти с психични разстройства.

Интервенция при тютюнопушене

- По-добро разбиране за това как ефективното спиране на тютюнопушенето да бъде включено в клиничната практика.

Липиди

- Директни емпирични доказателства за поетапния подход към интензификация на лечението от RCTs. Осъществимостта и ефектите от достигане на нивата на ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL) се нуждаят от допълнително проучване, особено в първичната медицинска помощ.
- Особено сред хората с нисък до умерен риск от ССЗ, по-възрастните хора и за по-новите интервенции са необходими повече доказателства за ефектите на липидомодифициращите лечения върху общата смъртност под формата на дългосрочно проследяване след RCTs.
- Разходната ефективност от използването на доживотен СС риск и по-точни скорове на риска от ССЗ за таргетни интервенции е обект на допълнително проучване.
- Стойността на триглицеридите или на ЛПВП-Х като таргет на терапията.
- Дали понижаването на липопротеин(а) на фона на терапия със статин, езетимиб и PCSK9i може да намали риска от АС-ССЗ.
- Дали функционалните храни и хранителните добавки с понижаващ липидите ефект могат безопасно да намалят риска от ССЗ.

Артериално налягане

- Каква е допълнителната полза, по-голяма от тази в калкулаторите на СС риск, от измерителите на HMOD при рекласифициране на СС риск при пациенти с хипертония?
- Директни емпирични доказателства от RCTs за поетапния подход към интензификацията на лечението.
- Какви са ползите от лечението на АН при пациенти с АН във високите нормални граници?
- Повече данни за ползите от лечението на АН при много възрастни хора и влиянието на уязвимостта
- Ефект на стратегиите за лечение с едно хапче срещу лечението с много лекарства върху придържането към лечението, контрола на АН и клиничните резултати.
- Ефективност на антихипертензивното лечение за предотвратяване на когнитивната дисфункция или деменцията.
- Ефикасност и рентабилност на инвазивните процедури и устройства за лечение на хипертонията.
- Специфични за пола прагове за лечение на АН при мъже и жени.

Захарен диабет

- Необходима е повече работа за разработване на рискови скорове, както за MACE, така и за СН при ЗД тип 2.
- Дали комбинираното лечение с SGLT2 инхибитор и GLP-1RA понижава MACE или други резултати в по-голяма

степен от всяко отделно използвано лекарство, се нуждае от тестване.

- Необходима е по-дългосрочна безопасност на по-новите класове лекарства.

Антитромботична терапия

- Все още предстои да се установи ролята на антитромботичната терапия в първичната превенция при (много) високорискови индивиди.

Програми за сърдечна рехабилитация и профилактика

- Ефектът и оптималното снабдяване с EBCR при жени, по-възрастни/уязвими пациенти, пациенти със сърдечни имплантируеми електронни устройства, след сърдечна трансплантация или смяна на клапа и при пациенти с ПМ, инсулт, СНЗИФ, LEAD или множество коморбидности.
- Алтернативни и рентабилни модели на СР трябва да гарантират участие в световен мащаб, включвайки страни с ниски и средни доходи.
- Необходими са големи RCTs, изследващи дългосрочните ефекти от домашната теле-рехабилитация и mHealth.

Околна среда, замърсяване на въздуха и изменение на климата

- Необходими са проучвания на експозицията на индивидуално ниво, за да се уточни по-добре ефектът от намаляващите мерки.

Управление на риска от специфично за заболяването сърдечносъдово заболяване

Заболяване на коронарната артерия

- Ефикасността и безопасността на аспирин или друга антитромботична терапия при пациенти без клинични прояви на КАБ – но с атеросклеротично заболяване, идентифицирано с образна диагностика, като ККТА – се нуждае от допълнителна оценка.
- Оптималната дългосрочна антитромботична терапия при пациенти с висок риск от исхемични събития е не-сигурна.
- Клиничните проучвания, сравняващи ефикасността и безопасността на инхибиторите на P2Y12 спрямо ниски дози ривароксабан или други фактор Ха инхибитори, в комбинация с аспирин, са необходими, за да се определи

кои подгрупи ще извлекат по-голяма клинична полза с всяка стратегия.

Сърдечна недостатъчност

- При пациенти с СНЗИФ не е доказано, че специфична фармакотерапия или имплантиране на устройство променят риска от какъвто и да е СС изход.
- Трябва да се обърне внимание на по-ниските дозировки на лечение на СН при жени със СНЗИФ, тъй като жените бяха недостатъчно представени в много проучвания за СН.

Цереброваскуларна болест

- Оптималният избор на пациент за кратък курс на DAPT.
- Оптимален антихипертензивен режим и таргетно АН.
- Оптимално таргетно ниво на ЛПНП-Х.
- Оптимално лечение за пациенти с тиха мозъчно-съдова болест.

Заболяване на артериите на долните крайници

- Оптималният вид и сила на антитромботична терапия при пациенти с различни прояви на симптомни или без-симптомни LEAD са частично неясни.

Хронично бъбречно заболяване

- Малко проучвания за ССЗ са фокусирани върху пациенти с ХББ, особено тези с напреднала ХББ.
- Необходими са допълнителни проспективни проучвания, фокусирани върху диагностиката, превенцията и лечението на КАБ и ССЗ при ХББ.

Предсърдно мъждене

- Ефектите на различни рискови фактори за СС и съпътстващи заболявания при ПМ.
- Оптимално лечение на ОСА и неговия ефект върху прогресията и симптомите на ПМ.

Мултиморбидност

- Ефектът на различни клъстери или комбинации от СС и не-СС съпътстващи заболявания върху СС.
- Оптимални, прагматични лечебни стратегии при пациенти със СС и не-СС съпътстващи заболявания, със специален акцент върху придържането към лечението и терапевтичната конкуренция.

9. Послания „Какво да правим“ и „какво да не правим“ от препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за оценка на риска от ССЗ		
Препоръчва се системна оценка на глобалния риск от ССЗ при лица с който и да е основен съдов рисков фактор (т.е. фамилен анамнез за преждевременни ССЗ рискови фактори, ФХ, ССЗ като тютюнопушене, артериална хипертония, ЗД, повишено ниво на липидите, затлъстяване или коморбидности, повишаващи риска от ССЗ).	I	C
Не се препоръчва системна оценка на риска от ССЗ при мъже <40 години и жени <50 години без известни СС рискови фактори.	III	C
Препоръки за изчисляване на риска от ССЗ		
При видимо здрави хора <70 години без установени АС-ССЗ, ЗД, ХББ, генетични/по-редки липидни или нарушения на АН, се препоръчва оценка на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ със SCORE 2.	I	B
При видимо здрави хора ≥70 години без установени АС-ССЗ, ЗД, ХББ, генетични/по-редки липидни или нарушения на АН, се препоръчва оценка на 10-годишния фатален и нефатален риск от ССЗ със SCORE2-OP.	I	B
Пациенти с установени АС-ССЗ и/или ЗД, и/или умерено до тежко бъбречно заболяване, и/или генетични/по-редки липидни нарушения или АН трябва да се вземат предвид като висок или много висок СС риск.	I	A

Продължава

Продължение

Поетапен подход за интензификация на лечението, насочен към интензивно лечение на рисковите фактори, се препоръчва при привидно здрави хора с висок или много висок риск от ССЗ, както и пациенти с установено АС-ССЗ и/или ЗД, като се взема предвид риска от ССЗ, ползата от лечението на рисковите фактори, модификаторите на риска, коморбидностите и предпочитанията на пациента.	I	B
Лечението на рисковите фактори на АС-ССЗ се препоръчва при видимо здрави хора без ЗД, ХББ, генетични/по-редки липидни или АН нарушения, които са с много висок риск от ССЗ (SCORE2 $\geq 7,5\%$ за възраст под 50 години; SCORE2 $\geq 10\%$ за възраст 50–69 години; SCORE2-OP $\geq 15\%$ за възраст ≥ 70 години).	I	C
Препоръка за комуникиране на риска от ССЗ		
Препоръчва се информирана дискусия относно риска от ССЗ и ползите от лечението, съобразени с нуждите на пациента.	I	C
Препоръки за модификаторите на риска от ССЗ		
Рутинното събиране на други потенциални модификатори, като генетични рискови резултати, циркулиращи или уринни биомаркери, или съдови тестове или изобразителни методи (различни от точкуването на КАК или каротидният ултразвук за определяне на плака), не се препоръчва.	III	B
Препоръки за оценка на сърдечно-съдовите заболявания при специфични клинични състояния		
При всички пациенти с ХББ, със или без ЗД, се препоръчва подходящ скрининг за АС-ССЗ и прогресия на бъбречното заболяване, включително проследяване на промените в албуминурията.	I	C
Препоръчва се мониториране на сърдечната дисфункция с помощта на техники за изобразяване и циркулиращи биомаркери преди, периодично по време на, и след лечение на карцином.	I	B
При пациенти на лечение за карцином се препоръчва скрининг за рискови фактори за АС-ССЗ и оптимизиране на СС рисков профил.	I	C
Препоръчва се всички пациенти с ХОББ да бъдат изследвани за АС-ССЗ и за рискови фактори за АС-ССЗ.	I	C
При пациенти със СА-ССЗ, затлъстяване и хипертония е показан редовен скрининг за не-възстановителен сън (напр. с въпроса: „колко често сте се притеснявали от проблеми със заспиването или спането, или прекалено дълго спане?“).	I	C
Ако има значителни проблеми със съня, които не се повлияват в рамките на 4 седмици на хигиена на съня, се препоръчва насочване към специалист.	I	C
Препоръчва се психичните разстройства със значително функционално увреждане или намалено използване на здравни системи да се разглеждат като влияещи на общия СС риск.	I	C
Препоръчва се за лица от всички възрасти да се стремят към аеробна ФА с умерена интензивност поне 150 - 300 минути седмично или с енергичен интензитет 75 - 150 минути седмично или еквивалентна комбинация от тях, за намаляване на смъртността по всички причини, СС смъртност и заболяемост.	I	A
Препоръчва се възрастните, които не могат да изпълняват 150 минути умерено интензивна ФА седмично, да останат толкова активни, колкото им позволяват способностите и здравословното им състояние.	I	B
Препоръчва се да се намали времето за заседнал живот, за да се ангажира поне с лека активност през целия ден, за да се намали смъртността и заболяемостта по всички и СС причини.	I	B
Извършването на упражнения срещу съпротивление, в допълнение към аеробната активност, се препоръчва през 2 или повече дни в седмицата, за да се намали смъртността по всички причини.	I	B
Препоръки за хранене и алкохол		
Здравословната диета се препоръчва като крайъгълен камък на СС превенция при всички индивиди.	I	A
Препоръчва се прием на средиземноморска или подобна диета за по-нисък риск от ССЗ.	I	A
Препоръчва се замяна на наситените с ненаситени мазнини, за да намаляване на риска от ССЗ.	I	A
Препоръчва се намаляване на приема на сол с цел понижаване на АН и риска от ССЗ.	I	A
Препоръчва се да се избере по-растителна храна, богата на фибри, която включва пълнозърнести храни, плодове, зеленчуци, варива и ядки.	I	B
Препоръчва се да се ограничи консумацията на алкохол до максимум 100 g на седмица.	I	B
Препоръчва се да се яде риба, за предпочитане мазна, поне веднъж седмично и да се ограничи (преработеното) месо	I	B
Препоръчително е да се ограничи консумацията на свободна захар, по-специално подсладените със захар напитки, до максимум 10% от енергийния прием	I	B
Препоръки за телесното тегло		
Препоръчва се хората с наднормено тегло и затлъстяване да се стремят към намаляване на теглото, за да намалят АН, дислипидията и риска от ЗД тип 2, и по този начин да подобрят профила на риска от ССЗ.	I	A
Докато редица диети са ефективни средства за загуба на тегло, препоръките са по отношение на риска от ССЗ във времето да се поддържа здравословна диета.	I	A
Препоръки за психично здраве и психо-социални интервенции на индивидуално ниво		
Пациентите с психични разстройства се нуждаят от засилено внимание и подкрепа за подобряване на придържането към промените в начина на живот и лекарственото лечение.	I	C

Продължава

Продължение

При пациенти с АС-ССЗ с психични разстройства се препоръчват базирани на доказателства психични грижи и интердисциплинарно сътрудничество.	I	B
При пациенти със СН и голяма депресия, SSRIs, SNRIs и трицикличните антидепресанти не се препоръчват.	III	B
Препоръки за интервенционни стратегии върху тютюнопушенето		
Всякакво тютюнопушене трябва да бъде спряно, тъй като употребата на тютюн е силна и независима причина за АС-ССЗ.	I	A
Препоръчва се спиране на тютюнопушенето, независимо от наддаването на тегло, тъй като наддаването на тегло не намалява ползите от спирането на АС-ССЗ.	I	B
Препоръка за целите при липопротеин-холестерола с ниска плътност		
Подходът за поетапно засилване на лечението се препоръчва при видимо здрави хора с висок или много висок риск от ССЗ, както и пациенти с установено АС-ССЗ и/или ЗД, като се вземат предвид риска от ССЗ, ползата от лечението, модификаторите на риска, коморбидностите и предпочитанията на пациентите.	I	C
Препоръки за фармакологично понижаване на липопротеиновия холестерола с ниска плътност при лица под 70 години		
Препоръчва се да се предписва статин с висока интензивност до най-високата поносима доза, за да се постигнат таргетните стойности на ЛПНП-Х, определени за специфичната рискова група.	I	A
При пациенти с установено АС-ССЗ се препоръчва липидно-понижаващо лечение с таргетна цел за ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL) и >50% намаление на LDLС спрямо базалното ниво.	I	A
Ако целите не са постигнати с максималната поносима доза статин, препоръките са за езетимиб.	I	B
За пациенти с вторична превенция, които не постигат целите си с максимална поносима доза статин и езетимиб, се препоръчва комбинирана терапия, включваща PCSK9 инхибитор.	I	A
За много високорискови пациенти с ФХ пациенти (тоест с АС-ССЗ или с друг голям рисков фактор), които не постигат целите си с максимална поносима доза статин и езетимиб, се препоръчва комбинирана терапия, включваща PCSK9 инхибитор.	I	C
Терапията със статини не се препоръчва при жени преди менопауза, които планират бременност или не използват адекватна контрацепция.	III	C
Препоръки за медикаментозно лечение на пациенти с хипертриглицеридемия		
Лечението със статини се препоръчва като лекарство на първи избор за намаляване на риска от ССЗ при високорискови индивиди с хипертриглицеридемия [триглицериди >2,3 mmol/L (200 mg/dL)].	I	A
Препоръки за лечение на дислипидемии при по-възрастни хора (≥70 години)		
Лечението със статини се препоръчва при възрастни хора с АС-ССЗ по същия начин, както при по-млади пациенти.	I	A
Препоръчва се приемът на статин да започне с ниска доза, ако има значително бъбречно увреждане и/или потенциал за лекарствени взаимодействия.	I	C
Препоръки за лечение на дислипидемии при захарен диабет		
При пациенти със ЗД тип 2 с много висок риск (напр. с установено АС-ССЗ и/или тежко УТО), интензивна липидно-понижаваща терапия, целяща в крайна сметка ≥50% намаляване на ЛПНП-Х и ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL).	I	A
При пациенти със ЗД тип 2 >40 год. с висок риск, се препоръчва липидно-понижаващото лечение с таргетна цел ≥50% намаление на ЛПНП-Х и ЛПНП-Х <1,8 mmol/L (70 mg/dL).	I	A
Препоръки за лечение на липидите при пациенти с умерена до тежка хронична бъбречна болест (Инициатива за качество на резултатите от бъбречните заболявания, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 3–5стайи)		
Препоръчва се употребата на статини или комбинация статин/езетимиб при пациенти с независим от диализа ХББ, стадий 3–5.	I	A
При пациенти със зависима от диализа ХББ, които са свободни от АС-ССЗ, не се препоръчва започване на терапия със статини.	III	A
Препоръките за клинично лечение на хипертония		
Класификация на АН		
Препоръчва се АН да се класифицира като оптимално, нормално, високо-нормално или хипертония от 1 до 3 степен, съответно на офисното АН.	I	C
Диагностика на хипертонията		
Препоръчва се диагнозата на хипертонията да се базира на:	I	C
• Повтарящи се офисни измервания на АН при повече от едно посещение, освен когато хипертонията е тежка (напр. степен 3 и особено при високорискови пациенти) или		
• Измерване на АН извън офиса с АВРМ и/или НВРМ, когато е възможно.	I	C
Оценка на HMOD		
За да бъде оценено наличието на HMOD се препоръчва измерване на серумен креатинин, eGFR, електролити и ACR при всички пациенти. ЕКГ в 12 отвеждания се препоръчва за всички пациенти, а ехокардиография се препоръчва при тези с ЕКГ промени или признаци/симптоми на алК дисфункция. Фундоскопия или образна диагностика на ретината се препоръчва при пациенти с хипертония 2 или 3 и всички хипертензивни пациенти със ЗД.	I	B

Продължава

Продължение

Прагове за започване на медикаментозно лечение на хипертония		
При степен 1 хипертония от се препоръчва започване на лечение въз основа на абсолютния СС риск, очакваната полза през целия живот и наличието на НМОН.	I	C
При пациенти със степен 2 или по-висока хипертония се препоръчва медикаментозно лечение.	I	A
Таргети за лечение на офисно АН		
Препоръчва се първата причина за лечение да бъде понижаване на АН до <140/90 mmHg при всички пациенти и следващите таргети на АН да бъдат съобразени с възрастта и специфичните коморбидности.	I	A
При лекувани пациенти на възраст 18–69 години се препоръчва САН в крайна сметка да се понижи до таргетен диапазон от 120 – 130 mmHg при повечето пациенти.	I	A
При лекувани пациенти на възраст ≥70 години се препоръчва САН като цяло да бъде насочено към <140 и да се понижи до 130 mmHg, ако се понася.	I	A
При всички лекувани пациенти се препоръчва ДАН да бъде понижено до <80 mmHg.	I	A
Лечение на хипертония: интервенции в начина на живот		
Интервенции върху начина на живот се препоръчват за хора с високо нормално или по-високо АН.	I	A
Лечение на хипертония: лекарствено лечение		
Препоръчва се антихипертензивното лечение да се започне с комбинация от две лекарства при повечето пациенти, за предпочитане като едно комбинирано хапче. Изключение правят уязвими по-възрастни пациенти и тези с нискорискова 1 степен хипертония (особено при САН <150 mmHg).	I	B
Препоръчва се предпочитаните комбинации да включват RAS блокер (т.е. ACE инхибитор или ARB) с КА или диуретик, но могат да се използват и други комбинации от петте основни класа (ACE инхибитор, ARB, бета-блокери, КА, тиазиден/тиазидоподобен диуретик).	I	A
Препоръчва се, ако АН остава неконтролирано с комбинация от две лекарства, лечението да се увеличи до комбинация от три лекарства, обикновено RAS блокери с КА и диуретик, за предпочитане под формата на едно комбинирано хапче.	I	A
Препоръчва се, ако АН не се контролира от комбинация от три лекарства, лечението трябва да се увеличи чрез добавяне на спиронолактон или, ако не се понася, други диуретици като амилорид или по-високи дози други диуретици, алфа-блокери или бета-блокери, или клонидин.	I	B
Комбинацията от два RAS блокери не се препоръчва.	III	A
Препоръки за лечение на пациенти със захарен диабет		
Начин на живот		
Препоръчват се промени в начина на живот, включително спиране на тютюнопушенето, ниско съдържание на наситени мазнини, диета с високо съдържание на фибри, аеробна ФА и силови тренировки.	I	A
На пациентите се препоръчва намаляване на енергийния прием, за да помогне на постигането на по-ниско телесно тегло или да предотврати или забави нарастването на теглото.	I	A
Гликемични цели		
Препоръчва се таргетен HbA1c за намаляване на риска от ССЗ и микроваскуларни усложнения на 3Д от <7,0% (53 mmol/mol) при повечето възрастни със 3Д тип 1 или тип 2.	I	A
Лечение на хипергликемия и АС-ССЗ/кардиоренални рискове		
Метформин се препоръчва като терапия от първа линия, след оценка на бъбречната функция, при повечето пациенти без предшестваща АС-ССЗ, ХББ или СН.	I	B
При лица със 3Д тип 2 и АС-ССЗ се препоръчва употреба на GLP-1RA или SGLT2 инхибитор с доказани ползи за резултата, за намаляване на СС и/или кардиоренални последствия.	I	A
При пациенти със 3Д тип 2 и ХББ се препоръчва използване на SGLT2 инхибитор за подобряване на АС-ССЗ и/или кардиореналните резултати.	I	A
При пациенти със 3Д тип 2 и СНИФ се препоръчва употреба на инхибитор на SGLT2 с доказани ползи за изхода, за намаляване на хоспитализациите поради СН и СС смъртност.	I	A
Препоръки за анти тромботична терапия		
Аспирин 75–100 mg дневно се препоръчва за вторична профилактика на ССЗ.	I	A
Клопидогрел 75 mg дневно се препоръчва като алтернатива на аспирин при вторична профилактика в случай на непоносимост към аспирин.	I	B
Препоръчва се едновременно употреба на инхибитор на протонната помпа при пациенти, получаващи анти тромботична терапия, които са изложени на висок риск от стомашно-чревен кървене.	I	A
Анти тромботичната терапия не се препоръчва при лица с нисък/умерен СС риск поради повишен риск от голяма хеморагия.	III	A
Препоръки за сърдечна рехабилитация		

Продължава

Продължение

Участието в медицински контролирана, структурирана, всеобхватна, мултидисциплинарна EBCR и превантивна програма за пациенти след АС-ССЗ събития и/или реваскуларизация и за пациенти със СН (главно СННИФ), се препоръчва за подобряване на изхода при пациентите	I	A
Препоръки за политически интервенции на популационно ниво		
Препоръчва се въвеждане на мерки за намаляване на замърсяването на въздуха, включително намаляване на емисиите на ПЧ и газообразни замърсители, ограничаване на използването на изкопаеми горива и ограничаване на емисиите на въглероден диоксид, за да се намали смъртността и заболяемостта от ССЗ.	I	C
Препоръки за пациенти с коронарна артериална болест		
Аспирин 75–100 mg дневно се препоръчва при пациенти с прекаран инфаркт на миокарда или реваскуларизация.	I	A
При ОКС се препоръчва DAPT с инхибитор на P2Y12 в допълнение към аспирин за 12 месеца, освен ако няма противопоказания като прекомерен хеморагичен риск.	I	A
При пациенти с ХКС се препоръчва клопидогрел 75 mg дневно, в допълнение към аспирин, в продължение на 6 месеца след коронарно стентирание, независимо от вида на стента, освен ако не е показана по-кратка продължителност (1–3 месеца) поради риск или поява на живото-застрашаваща хеморагия.	I	A
АСЕ инхибитори (или ARB) се препоръчват, ако пациентът има други състояния (напр. СН, хипертония или ЗД).	I	A
Бета-блокери се препоръчват при пациенти с ЛК дисфункция или систолна СН.	I	A
При пациенти с установено АС-ССЗ се препоръчва перорално липидопонижаващо лечение с крайна цел за ЛПНП-Х <1,4 mmol/L (55 mg/dL) и >50% намаление на ЛПНП-Х спрямо изходното ниво	I	A
Препоръки за фармакологични и нефармакологични интервенции при пациенти със симптомна (клас II–IV на Нюйоркската сърдечна асоциация) сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (левокамерна фракция на изтласкване <40%) с доказани ползи за клиничния изход, включително сърдечно-съдова морбидност и смъртност		
Препоръчва се пациентите със СН да бъдат включени в цялостна програма по CP, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН	I	A
EBCR се препоръчва при стабилни симптомни пациенти със СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация за СН.	I	A
Препоръчва се скриниране на пациенти със СН, както за СС, така и за не-СС съпътстващи заболявания, които, ако са налице, трябва да бъдат лекувани, при условие че съществуват безопасни и ефективни интервенции, не само за облекчаване на симптомите, но и за подобряване на прогнозата	I	A
Препоръчва се АСЕ инхибитор, в допълнение към бета-блокери и МРА, за пациенти със симптоматична СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН.	I	A
Препоръчва се бета-блокери, в допълнение към АСЕ инхибитор (или ARNI) и МРА, при пациенти със стабилна, симптомна СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН.	I	A
Препоръчва се бета-блокери, в допълнение към АСЕ инхибитор (или ARNI) и МРА, при пациенти със стабилна, симптомна СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН.	I	A
МРА се препоръчва при пациенти със СННИФ, които вече са лекувани с АСЕ инхибитор (или ARNI) и бета-блокери, за да се намали рискът от хоспитализация и смърт при СН.	I	A
Сакубитрил/валсартан се препоръчва като заместител на АСЕ инхибитор за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН при пациенти със СННИФ.	I	B
Препоръчва се ARB за намаляване на риска от хоспитализация при СН или смърт от СС при симптомни пациенти със СННИФ, които не понасят АСЕ инхибитор и/или ARNI (пациентите трябва да получават също бета-блокери и МРА).	I	B
Дапаглитозин или емпаглитозин се препоръчват в допълнение към оптималното лечение на АСЕ инхибитор (или ARNI), бета-блокери и МРА при пациенти със СННИФ за намаляване на риска от хоспитализация и смърт при СН.	I	A
Диуретици се препоръчват при пациенти със СННИФ с признаци и/или симптоми на конгестия, за да се намали рискът от хоспитализация за СН.	I	C
Препоръки при пациенти с мозъчно-съдова болест		
При пациенти с мозъчносъдов инцидент се препоръчва подобряване на факторите на начина на живот в допълнение към подходящо фармакологично лечение.	I	A
При пациенти с исхемичен инсулт или ТИА се препоръчва профилактика с антитромботици; Изборът на антитромботик зависи от механизма на събитието. Използването на антитромбоцит се препоръчва при пациенти с не-кардиоемболичен исхемичен инсулт или ТИА, а употребата на антикоагулант се препоръчва при пациенти с кардиоемболичен исхемичен инсулт или ТИА.	I	A
При пациенти с не-кардиоемболичен исхемичен инсулт или ТИА се препоръчва профилактика само с аспирин или дипирида-мол плюс аспирин, или само с клопидогрел.	I	A
При пациенти с инсулт или ТИА, които са с АН 140/90 mmHg или по-високо АН, се препоръчва понижаване на АН.	I	A
Препоръки при пациенти с артериална болест на долните крайници: най-добра медицинска терапия		
Препоръчва се спиране на тютюнопушенето при всички пациенти с LEAD	I	B
Здравословната диета и ФА се препоръчват при всички пациенти с LEAD	I	C

Продължава

Продължение

При пациенти с интермитентна клаудикация:	I	A
• Препоръчват се работни тренировки под надзор		
• Упражненията без надзор се препоръчват, когато контролираните упражнения не са осъществими или достъпни.	I	C
Антитромбоцитната терапия се препоръчва при пациенти със симптоматичен LEAD.	I	C
При пациенти с LEAD и хипертония се препоръчва контрол на АН в стойности <140/90 mmHg.	I	A
При пациенти с LEAD и ЗД се препоръчва строг гликемичен контрол.	I	A
Препоръки при пациенти с хронична бъбречна болест: най-добра медицинска терапия		
При пациенти със ЗД, хипертония и албинурия се препоръчва лечение с ACE инхибитор или ARB. Тези лекарства трябва да се титрират до най-високата толерирана одобрена доза	I	B
Не се препоръчва комбинирано лечение с ACE инхибитори и ARBs	III	C
Препоръки за интервенции в начина на живот и управление на рисковите фактори и съпътстващите заболявания при пациенти с предсърдно мъждене		
Идентифицирането и управлението на рисковите фактори и съпътстващите заболявания се препоръчва да бъдат неразделна част от лечението.	I	B
Препоръчва се промяна на нездравословния начин на живот и таргетна терапия на интеркурентни състояния за намаляване на обременяването с ПМ и тежестта на симптомите.	I	B
Внимание към добър контрол на АН се препоръчва при пациенти с ПМ с хипертония с цел намаляване на рецидивите на ПМ и риска от инсулт и хеморагия.	I	B

ABPM = амбулаторно мониториране на артериалното налягане; ACE = ангиотензин-конвертиращ ензим; ACR = съотношение албумин-креатинин; OKC = остър коронарен синдром; ПМ = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин-рецепторен блокатор; ARNI = ангиотензин-рецепторен неприлизин инхибитор; AC-CC3 = атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване; АН = артериално налягане; KAK = коронарен артериален калций; KA = калциев антагонист; ХКС = хроничен коронарен синдром; ХББ = хронична бъбречна болест; ХОББ = хронична обструктивна белодробна болест; CP = сърдечна рехабилитация; CC = сърдечно-съдов/а/о/и; CC3 = сърдечно-съдово заболяване; DAPT = двойна антитромботична терапия; ДАН = диастолно артериално налягане; ЗД = захарен диабет; EBCR = основана на упражненията сърдечна рехабилитация; ЕКГ = електрокардиограма; eGRF = изчислена скорост на гломерулна филтрация; FX = фамилен хиперхолестеролемия; GLP-1RA = глюкагоноподобен пептид-1 рецепторен агонист; HbA1c = гликиран хемоглобин; HBPM = домашно мониториране на кръвното налягане; СН = сърдечна недостатъчност; СНИФ = сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване; HMOD = хипертония-медирано органично увреждане; ЛПНП-Х = липопротеинов холестерол с ниска плътност; LEAD = заболяване на артериите на долните крайници; ЛК = левокамерен а/о/и; MRA = минерал-кортикоиден рецепторен антагонист; ФА = физическа активност; PCSK9 = протеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9; ПЧ = прахови частици; PAC = система ренин-ангиотензин; САА = систолно артериално налягане; SCORE2 = системна оценка на коронарния риск 2; SCORE2-OP = системна оценка на коронарния риск 2 – по-възрастни лица; SGLT2 = натрий-глюкоза котранспортер 2; SNRI = инхибитор на обратното захващане на серотонин-норадреналин; SSRI = селективен инхибитор на обратното захващане на серотонин; ТИА = транзитна исхемична атака; УТО = увреждане на таргетни органи.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

10. Качествени индикатори

Индикаторите за качество (QI) са инструменти, които могат да се използват за оценка на качеството на грижите, включително тази на процесите на грижи и клиничните резултати.⁷³⁰ Те могат да служат и като механизъм за подобряване на придържането към препоръките чрез усилия за осигуряване на качество и сравнителен анализ на доставчиците на грижи.⁸³¹ Като такава ролята на QIs за стимулиране на подобрието на качеството се признава все повече и привлича интерес от страна на здравните власти, професионалните организации, платците и обществеността.⁸³²

ESC признава нуждата от измерване и отчитане на качеството и резултатите от CC грижи. Един техен аспект е разработването и внедряването на QI за CC3. Методологията, по която се разработват ESC QI, беше публикувана⁸³² и към днешна дата е създаден набор от QIs за първоначален транш на CC състояния.^{833,834} За улесняване на инициативите за подобряване на качеството, болестно-специфичните ESC QIs са включени в съответните Препоръки за клинична практика на ESC^{215,680} Те са подобрени допълнително чрез интегриране им в EORP (EURObservational Research Programme, EBPOбсервационна изследователска програма) и EuroHeart (European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials, Европейски унифицирани регистри за оценка на сърдечните грижи и рандомизирани проучвания).⁸³⁵ За пре-

венция на CC3, са налице QIs за специфични състояния, като например лечение на високото АН⁸³⁶ и вторична липидна превенция.⁸³⁷ Всъщност, липсва цялостен набор от QIs, който да обхваща дълбочината и ширината на превенцията на CC3. Такъв набор може да оцени приемането и спазването на препоръките, предоставени в този документ, и може да се прилага ретроспективно за оценка на предоставянето на грижи, базирани на доказателства. По този начин, и в съответствие с други Препоръки за клинична практика на ESC, процесът на разработване и дефиниране на QIs за превенция на CC3 започна по време на написването на тези препоръки и резултатите ще бъдат публикувани в отделен документ.

11. Допълнителни данни

Допълнителни данни с допълнителни допълващи фигури, таблици и допълнения към пълния текст, са достъпни на уебсайта на *European Heart Journal* и чрез уебсайта на ESC на адрес <https://www.escardio.org/guidelines>.

12. Информация за авторите

Автори/членове на работната група: Yvo M. Smulders, Internal Medicine, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; David Carballo, Cardiology, Geneva

University Hospitals, Geneva, Switzerland; **Konstantinos C. Koskinas**, Cardiology, Bern University Hospital – INSELSPITAL, Bern, Switzerland; **Maria Bäck**, Unit of Physiotherapy, Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden, and Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, and Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; **Athanase Benetos**, Geriatric Department CHRU de Nancy and ISERM DCAC, Université de Lorraine, Nancy, France; **Alessandro Biffi**, Cardiology, FIMS and EFSMA, Rome, Italy; **José-Manuel Boavida**, APDP – Diabetes Portugal, IDF-E International Diabetes Federation – Europe, Lisbon, Portugal; **Davide Capodanno**, Cardiothoracic, Vascular and Transplants, Policlinico “G. Rodolico-San Marco”, University of Catania, Catania, Italy; **Bernard Cosyns**, Cardiology, Centrum voor Hart en vaatziekte (CHVZ) Universitair Ziekenhuis Brussel, Brussels, Belgium; **Carolyn A. Crawford**, (Northern Ireland), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Constantinos H. Davos**, Cardiovascular Research Laboratory, Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Athens, Greece; **Ileana Desormais**, INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, IRD, U1094 Tropical Neuroepidemiology, GEIST, Limoges, France; **Emanuele Di Angelantonio**, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, Cambridge, UK; **Oscar H. Franco Duran**, ISPM Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; **Sigrun Halvorsen**, Department of Cardiology, Oslo University Hospital Ullevaal, Oslo, Norway; **F. D. Richard Hobbs**, NDPCHS, University of Oxford, Oxford, UK; **Monika Hollander**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; **Ewa A. Jankowska**, Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; **Matthias Michal**, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; **Simona Sacco**, Department of Applied Clinical and Biotechnological Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy; **Naveed Sattar**, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; **Lale Tokgozoglu**, Cardiology, Hacettepe University, Ankara, Turkey; **Serena Tonstad**, Preventive Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; **Konstantinos P. Tsioufis**, First Cardiology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University, Hippokraton Hospital, Athens, Greece; **Ineke van Dis**, European Heart Network, Brussels, Belgium; **Isabelle C. van Gelder**, Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; **Christoph Wanner**, Department of Nephrology, University Würzburg, Germany; **Bryan Williams**, Institute of Cardiovascular Science, University College London, London, UK.

13. Приложение

ESC група за научния документ

Включва рецензенти на документи и национални кардиологични дружества на ESC.

Рецензенти на документа: Guy De Backer (CPG Review Coordinator) (Belgium), Vera Regitz-Zagrosek (CPG Review Coordinator) (Germany), Anne Hege Aamodt (Norway), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Christian Albus (Germany), Riccardo Asteggiano (Italy), Magnus Bäck (Sweden), Michael A. Borger (Germany), Carlos Brotons (Spain), Jelena

Čelutkienė (Lithuania), Renata Cifkova (Czech Republic), Maja Cikes (Croatia), Francesco Cosentino (Italy), Nikolaos Dagres (Germany), Tine De Backer (Belgium), Dirk De Bacquer (Belgium), Victoria Delgado (Netherlands), Hester Den Ruijter (Netherlands), Paul Dendale (Belgium), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Brian A. Ference¹ (United Kingdom), Jean Ferrières (France), Marc Ferrini (France), Miles Fisher² (United Kingdom), Danilo Fliser (Germany), Zlatko Fras (Slovenia), Dan Gaita (Romania), Simona Giampaoli (Italy), Stephan Gielen (Germany), Ian Graham (Ireland), Catriona Jennings (Ireland), Torben Jorgensen (Denmark), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Maryam Kavousi (Netherlands), Wolfgang Koenig (Germany), Aleksandra Konradi (Russia), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Madalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Aleš Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Konstantinos Makrilakis (Greece), Giuseppe Mancina (Italy), Pedro Marques-Vidal (Switzerland), John William McEvoy (Ireland), Paul McGreavy (United Kingdom), Bela Merkely (Hungary), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Joep Perk (Sweden), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Massimo Piepoli (Italy), Nana Goar Pogossova (Russia), Eva Irene Bossano Prescott (Denmark), Kausik K. Ray (United Kingdom), Zeljko Reiner (Croatia), Dimitrios J. Richter (Greece), Lars Rydén (Sweden), Evgeny Shlyakhto (Russia), Marta Sitges (Spain), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Isabella Sudano (Switzerland), Monica Tiberi (Italy), Rhian M. Touyz (United Kingdom), Andrea Ungar (Italy), W.M. Monique Verschuren (Netherlands), Olov Wiklund (Sweden), David Wood (United Kingdom/Ireland), Jose Luis Zamorano (Spain).

Националните кардиологични дружества в ESC участвали активно в процеса на преглед на „ESC 2021 за превенция на сърдечно-съдови заболявания в клиничната практика“:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Naima Hammoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostzonek; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Elman Alakbarov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Olga Pavlova; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Johan De Sutter; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous Moustra; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Renata Cifkova; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Ann Bovin; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Bassem Zarif; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Anna-Mari Hekkala; **France:** French Society of Cardiology, Serge Kownator; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Germany:** German Cardiac Society, Ulf Landmesser; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Harry Grassos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Eszter Szabados; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen; **Ireland:** Irish Cardiac Society, John William McEvoy; **Israel:** Israel Heart Society, Barak Zafrir; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Francesco Barillara; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Iveta Mintale; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Samir Arnaout; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Rimvydas Šlapikas; **Luxembourg:** Luxembourg

Society of Cardiology, Cristiana Banu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark Abela; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Victor Rudi; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mohamed Alami; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Hareld M.C. Kemps; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Erik Ekker Solberg; **Poland:** Polish Cardiac Society, Tomasz Zdrojewski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Rabacal; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dan Gaita; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Yuri Belenkov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Vojislav Giga; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Daniel Pella; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Regina Dalmau; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Anna Kiessling; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Otmar Pfister; **Syrian Arab Republic:** Syrian Cardiovascular Association, Yassin Bani Marjeh; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Salem Abdessalem; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Oner Ozdogan; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Riyaz Patel; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Guzal Mullabayeva.

Комитет по препоръки за клиничната практика (CPG) на ESC: Colin Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard Jung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Aleš Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Irene Bossano Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marta Sitges (Spain), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

14. Източници

6. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badarier J, Bruthans J, Cifkova R, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Gotcheva N, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lionis C, Mancas S, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Z, Vucic D, Wood D. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320908698.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
11. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014;348:g3617.
12. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD001561.
13. Kennedy O, Su F, Pears R, Walmsley E, Roderick P. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;9:e029420.
14. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD009009.
15. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014;64:e47-53.
16. Patel R, Barnard S, Thompson K, Lagord C, Clegg E, Worrall R, Evans T, Carter S, Flowers J, Roberts D, Nuttall M, Samani NJ, Robson J, Kearney M, Deanfield J, Waterall J. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020;10:e042963.
17. Mehta S, Wells S, Grey C, Riddell T, Kerr A, Marshall R, Ameratunga S, Harrison J, Kenealy T, Bramley D, Chan WC, Thornley S, Sundborn G, Jackson R. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:192-202.
18. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010;340:c1693.
19. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256-2265.
20. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:239-243.
21. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *J Thorac Imaging* 2012;27:202-206.
22. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scand J Public Health* 2015;43:102-110.
23. Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med* 2009;48:242-246.
24. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, Webber E, Perdue LA, Bigler KD, Whitlock EP. *Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Rockville (MD); 2014.
25. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR,

- Tokgozoglul L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;**38**:2459-2472.
26. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1670-1681.
 27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;**380**:581-590.
 28. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ, Sniderman AD. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:70-79.
 29. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;**302**:1993-2000.
 30. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almqvora B, Hoogetveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;**36**:539-550.
 31. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgerisson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli G, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surati A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altschuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;**380**:572-580.
 32. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008;**299**:2524-2532.
 33. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1217-1227.
 34. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marceses W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Michal R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**:2224-2260.
 35. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;**360**:1903-1913.
 36. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, Nasir K, Szklo M, Blumenthal RS, Blaha MJ. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:1011-1018.
 37. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, Benzeval M, Brunner E, Cooper R, Kivimaki M, Kuh D, Muniz-Terrera G, Hardy R. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. *PLoS Med* 2011;**8**:e1000440.
 38. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, Claggett B, Merz CNB, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2021;**143**:761-763.
 39. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, Cheng S. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:19-26.
 40. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;**328**:1519.
 41. 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.
 42. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;**378**:1297-1305.
 43. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;**392**:1923-1994.
 44. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, Xu Y. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;**199**:106-115.
 45. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of Coronary Heart Disease Among Smokeless Tobacco Users: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. *Nicotine Tob Res* 2019;**21**:25-31.
 46. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;**375**:2215-2222.
 47. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis

- of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;**383**:1973-1980.
48. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;**390**:2627-2642.
 49. Sun YQ, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Vie GA, Bjorngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai XM. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ* 2019;**364**:i1042.
 50. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keeffe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;**388**:776-786.
 51. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 2016;**353**:i2156.
 52. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;**377**:1085-1095.
 53. World Health Organization. *Gender and health*. https://www.who.int/healthtopics/gender#tab=tab_1 (4 June 2021).
 54. Global Health 50/50. *Gender and global health*. <https://globalhealth5050.org/gender-and-global-health> (4 June 2021).
 55. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, De Vries GJ, Epperson CN, Govindan R, Klein SL, Lonardo A, Maki PM, McCullough LD, Regitz-Zagrosek V, Regenstein JG, Rubin JB, Sandberg K, Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 2020;**396**:565-582.
 56. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation* 2019;**139**:1025-1035.
 57. Lee CMY, Mnataganian G, Woodward M, Chow CK, Sitas F, Robinson S, Huxley RR. Sex disparities in the management of coronary heart disease in general practices in Australia. *Heart* 2019;**105**:1898-1904.
 58. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, Jimenez MC, Lewey J, McSweeney JC, Newby LK, Poudel R, Reynolds HR, Rexrode KM, Sims M, Mosca LJ, American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association. *Circulation* 2021;**143**:e239-e248.
 59. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, Lavoie KL, Daskupta K, Rabi D, Humphries KH, Norris CM, Thanassoulis G, Behloul H, Pilote L, GENESIS-PRAXY Investigators. Sex Versus Gender-Related Characteristics: Which Predicts Outcome After Acute Coronary Syndrome in the Young? *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:127-135.
 60. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, Miller VM, Day D, Asselbergs FW, den Ruijter HM. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. *JACC Heart Fail* 2019;**7**:258-266.
 61. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. *Handb Exp Pharmacol* 2012;**3**:22.
 62. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020;**41**:1249-1257.
 63. Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM, Canham RM, Levine BD, Drazner MH. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;**113**:1597-1604.
 64. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinouaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021;**42**:967-984.
 65. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ* 1995;**311**:1356-1359.
 66. Dorresteyn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;**343**:d5888.
 67. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sainruchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;**380**:1662-1673.
 68. Robbins JM, Strauss G, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration? *J Am Podiatr Med Assoc* 2008;**98**:489-493.
 69. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:588-597.
 70. International Society of Nephrology. KDIGO 2020 *Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/10/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf> (4 June 2021).
 71. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanec S, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:497-507.
 72. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:30-37.
 73. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;**42**:2439-2454.
 74. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;**11**:101-107.
 75. Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology* 2009;**20**:555-561.
 76. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;**58**:783-787.
 77. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;**42**:2455-2467.
 78. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en (4 June 2021).
 79. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, Burgess S, Willeit P, Bolton T, Moons KGM, van der Schouw YT, Selmer R, Khaw KT, Gudnason V, Assmann G, Amouyel P, Salomaa V, Kivimaki M, Nordestgaard BG, Blaha MJ, Kuller LH, Brenner H, Gillum RF, Meisinger C, Ford I, Knuiman MW, Rosengren A, Lawlor DA, Volzke H, Cooper C, Marin Ibanez A, Casiglia E, Kauhanen J, Cooper JA, Rodriguez B, Sundstrom J, Barrett-Connor E, Dankner R, Nietert PJ, Davidson KW, Wallace RB, Blazer DG, Bjorkelund C, Donfrancesco C, Krumholz HM, Nissinen A, Davis BR, Coady S, Whincup PH, Jorgensen T, Ducimetiere P, Trevisan M, Engstrom G, Crespo CJ, Meade TW, Visser M, Kromhout D, Kiechl S, Daimon M, Price JF, Gomez de la Camara A, Wouter Jukema J, Lamarche B, Onat A, Simons LA, Kavousi M, Ben-Shlomo Y, Gallacher J, Dekker JM, Arima H, Shara N, Tipping RW, Roussel R, Brunner EJ, Koenig W, Sakurai M, Pavlovic J, Gansevoort RT, Nagel D, Goldbourt U, Barr EL, Palmieri L, Njolstad I, Sato S, Monique Verschuren WM, Varghese CV, Graham I, Onuma O, Greenland P, Woodward M, Ezzati M, Psaty BM, Sattar N, Jackson R, Ridker PM, Cook NR, D'Agostino RB, Thompson SG, Danesh J, Di Angelantonio E, Emerging Risk Factors Collaboration. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J* 2019;**40**:621-631.
 80. Berkelmans GFN, Gudbjornsdottir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, Davis BR, Poulter NR, Spijkerman AM, Woodward M, Pressel

- SL, Gupta AK, van der Schouw YT, Svensson AM, van der Graaf Y, Read SH, Eliasson B, Dorresteijn JAN. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019;**40**:2899-2906.
81. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, Geisel MH, Lehmann N, Erbel R, Jockel KH, van der Graaf Y, Verschuren WMM, Boer JMA, Nambi V, Visseren FLJ, Dorresteijn JAN. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J* 2020;**41**:1190-1199.
82. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB, Sr., Massaro JM, van der Graaf Y, Cramer MJM, Kappelle LJ, de Borst GJ, Steg PG, Visseren FLJ. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e009217.
83. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, Cobain M, Piepoli MF, Visseren FL, Dendale P. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;**18**:534-544.
84. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res* 2019;**124**:1045-1060.
85. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, Ference TB, Guo Q, Laufs U, Ruff CT, Cupido A, Hovingh GK, Danesh J, Holmes MV, Smith GD, Ray KK, Nicholls SJ, Sabatine MS. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2019;**322**:1381-1391.
86. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amarencu P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation* 2016;**134**:1419-1429.
87. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, Gotcheva N, Fras Z, Pogosova N, Mirakhimov E, Lehto S, Jernberg T, Kotseva K, Ryden L, Wood D, EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *Eur J Prev Cardiol* 2020:[Online ahead of print].
88. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfeld J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1319-1330.
89. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.
90. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hesse MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL, LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1838-1847.
91. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kivan GS, Berry C, Lopez-Sendon J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Gregoire JC, Lavoie MA, Dube MP, Rhoads D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;**381**:2497-2505.
92. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation* 2019;**139**:2228-2237.
93. Kaasenbrood L, Poulter NR, Sever PS, Colhoun HM, Livingstone SJ, Boekholdt SM, Pressel SL, Davis BR, van der Graaf Y, Visseren FL, CARDS, ALLHAT, and ASCOT Investigators. Development and Validation of a Model to Predict Absolute Vascular Risk Reduction by Moderate-Intensity Statin Therapy in Individual Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, and Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;**9**:213-221.
94. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M, ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;**18**:393-398.
95. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;**101**:671-679.
96. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;**392**:477-486.
97. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzen S, McGuire DK, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;**139**:1900-1912.
98. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, Cleland S, Leese GP, McKnight J, Morris AD, Pearson DW, Peden NR, Petrie JR, Philip S, Sattar N, Sullivan F, Colhoun HM. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001321.
99. Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. *Science* 2011;**333**:1393-1400.
100. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, Allen E, Aung K, Beyth R, Kaatz S, Mann DM, Sussman JB, Korenstein D, Schardt C, Nagi A, Sloane R, Feldstein DA. Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;**161**:270-280.
101. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**3**:CD006887.
102. Damman OC, Vonk SI, van den Haak MJ, van Hooijdonk CMJ, Timmermans DRM. The effects of infographics and several quantitative versus qualitative formats for cardiovascular disease risk, including heart age, on people's risk understanding. *Patient Educ Couns* 2018;**101**:1410-1418.
103. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I, SCORE and FINRISK investigators. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012;**98**:941-946.
104. 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.
105. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, Kindermann I, Kollner V, Leithauser B, Marx N, Meesmann M, Michal M, Ronel J, Scherer M, Schrader V, Schwaab B, Weber CS, Herrmann-Lingen C. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol* 2019;**108**:1175-1196.
106. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2015;**36**:1385-1393.
107. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Kim SY, Kim JW, Lee HJ, Lee JY, Kim SW, Shin IS, Kim MC, Shin HY, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. *Psychol Med* 2020:1-11.
108. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;**320**:281-297.
109. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;**98**:177-184.
110. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;**357**:j2099.

111. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2013;**173**:664-671.
112. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation* 2011;**124**:741-745.
113. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2018;**15**:215-229.
114. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:100-110.
115. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2016;**90**:10-32.
116. Steinberg ML, Williams JM, Li Y. Poor Mental Health and Reduced Decline in Smoking Prevalence. *Am J Prev Med* 2015;**49**:362-369.
117. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S, INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;**364**:953-962.
118. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Koller A, Manfrini O, Milicic D, Padro T, Pries AR, Quyyumi AA, Tousoulis D, Trifunovic D, Vasiljevic Z, de Wit C, Bugiardini R, ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020;**41**:1687-1696.
119. Albus C, Barkhausen J, Fleck E, Haasenritter J, Lindner O, Silber S. The Diagnosis of Chronic Coronary Heart Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2017;**114**:712-719.
120. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1827-1845.
121. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 1999;**282**:1737-1744.
122. Celano CM, Suarez L, Mastromauro C, Januzzi JL, Huffman JC. Feasibility and utility of screening for depression and anxiety disorders in patients with cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:498-504.
123. MacGregor KL, Funderburk JS, Pigeon W, Maisto SA. Evaluation of the PHQ-9 Item 3 as a screen for sleep disturbance in primary care. *J Gen Intern Med* 2012;**27**:339-344.
124. 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.
125. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJ, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018;**379**:924-933.
126. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:796-803.
127. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;**21**:93-111; quiz 189-190.
128. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1318-1327.
129. 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.
130. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 2008;**300**:197-208.
131. Afila J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:747-762.
132. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;**35**:1726-1731.
133. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, Iizuka A, Kaito S, Tanaka J, Sugie M, Nishimura T, Kanemaru A, Shimoi K, Hirano H, Furuta K, Kitamura A, Seino S, Shinkai S, Harada K, Kyo S, Ito H, Araki A. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr* 2018;**18**:264.
134. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, Jamal O, Abdo A, Abi Rafeh N. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *Int J Cardiol* 2016;**215**:487-493.
135. Higuera-Fresnillo S, Cabanas-Sanchez V, Lopez-Garcia E, Esteban-Correo I, Banegas JR, Sadarangani KP, Rodriguez-Artalejo F, Martinez-Gomez D. Physical Activity and Association Between Frailty and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Older Adults: Population-Based Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2018;**66**:2097-2103.
136. Vaes B, Depoortere D, Van Pottelbergh G, Mathei C, Neto J, Degryse J. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty. *BMC Geriatr* 2017;**17**:234.
137. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, Belardinelli R, Corra U, Cupples M, Davos CH, Hoefer S, Iliou MC, Schmid JP, Voeller H, Doherty P. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:577-590.
138. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khara A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012;**125**:3092-3098.
139. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;**33**:2261-2266.
140. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;**376**:1393-1400.
141. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010;**96**:1985-1989.
142. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancina G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med* 2014;**64**:75-80.
143. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;**308**:788-795.
144. Antiochos P, Marques-Vidal P, McDaid A, Waeber G, Vollenweider P. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: The population-based CoLaus study. *Atherosclerosis* 2016;**244**:59-65.
145. van Dis I, Geleijnse JM, Kromhout D, Boer J, Boshuizen H, Verschuren WM. Do obesity and parental history of myocardial infarction improve cardiovascular risk prediction? *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:793-799.
146. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ, Ambergen T, Steyerberg EW, Feskens EJ, Verschuren WM, Gorgels AP, van den Brandt PA. Risk prediction of incident

- coronary heart disease in The Netherlands: re-estimation and improvement of the SCORE risk function. *Eur J Prev Cardiol* 2012;**19**:840-848.
147. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. *Cell* 2019;**177**:132-145.
 148. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 2018;**19**:581-590.
 149. Lambert SA, Gil L, Jupp S, Ritchie SC, Xu Y, Buniello A, McMahon A, Abraham G, Chapman M, Parkinson H, Danesh J, MacArthur JAL, Inouye M. The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. *Nat Genet* 2021;**53**:420-425.
 150. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, Kullo IJ, Rowley R, Dron JS, Brockman D, Venner E, McCarthy MI, Antoniou AC, Easton DF, Hegele RA, Khera AV, Chatterjee N, Kooperberg C, Edwards K, Vlessis K, Kinnear K, Danesh JN, Parkinson H, Ramos EM, Roberts MC, Ormond KE, Khoury MJ, Janssens A, Goddard KAB, Kraft P, MacArthur JAL, Inouye M, Wojcik GL. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature* 2021;**591**:211-219.
 151. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet* 2019;**28**:R133-R142.
 152. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins I, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ, UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1883-1893.
 153. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, Kathiresan S. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;**50**:1219-1224.
 154. Sun L, Pennells L, Kaptoge S, Nelson CP, Ritchie SC, Abraham G, Arnold M, Bell S, Bolton T, Burgess S, Dudbridge F, Guo Q, Sofianopoulou E, Stevens D, Thompson JR, Butterworth AS, Wood A, Danesh J, Samani NJ, Inouye M, Di Angelantonio E. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: A cohort study and modelling analyses. *PLoS Med* 2021;**18**:e1003498.
 155. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Moons KGM, Dehghan A, Muller DC, Elliott P, Tzoulaki I. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA* 2020;**323**:636-645.
 156. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, Kundu S, Robinson-Cohen C, Psaty BM, Rich SS, Post WS, Guo X, Rotter JJ, Roden DM, Gerszten RE, Wang TJ. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* 2020;**323**:627-635.
 157. Levin MG, Rader DJ. Polygenic Risk Scores and Coronary Artery Disease: Ready for Prime Time? *Circulation* 2020;**141**:637-640.
 158. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation* 2018;**137**:2166-2178.
 159. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep* 2017;**19**:115.
 160. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, McEvoy M, Thakkinian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: A systematic review and metaanalysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1032-1042.
 161. Kivimaki M, Pentti J, Ferrie JE, Batty GD, Nyberg ST, Jokela M, Virtanen M, Alfredsson L, Dragano N, Fransson EI, Goldberg M, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Luukkainen R, Oksanen T, Rugulies R, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen S, Theorell T, Vaananen A, Vahtera J, Westerholm PJM, Westerlund H, Zins M, Strandberg T, Steptoe A, Deanfield J, IPD-Work consortium. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;**6**:705-713.
 162. Burroughs Pena MS, Rollins A. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low-and Middle-Income Countries. *Cardiol Clin* 2017;**35**:71-86.
 163. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoylaerts MF, Kunzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF, ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;**36**:83-93b.
 164. Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U, Fnaiss M, Haines A, Munzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res* 2020;**116**:1910-1917.
 165. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, Coelho M, Saldiva PHN, Lavigne E, Matus P, Valdes Ortega N, Osorio Garcia S, Pascal M, Stafoggia M, Scortichini M, Hashizume M, Honda Y, Hurtado-Diaz M, Cruz J, Nunes B, Teixeira JP, Kim H, Tobias A, Iniguez C, Forsberg B, Astrom C, Ragettli MS, Guo YL, Chen BY, Bell ML, Wright CY, Scovronick N, Garland RM, Milojovic A, Kysely J, Urban A, Orru H, Indermitte E, Jaakkola JJK, Rytty NRI, Katsouyanni K, Analitis A, Zanobetti A, Schwartz J, Chen J, Wu T, Cohen A, Gasparini A, Kan H. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med* 2019;**381**:705-715.
 166. Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II -A focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med* 2019;**29**:274-282.
 167. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;**110**:658-662.
 168. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiehl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB, Sr., Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;**307**:2499-2506.
 169. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1146-1156.
 170. Natriuretic Peptides Studies Collaboration, Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, Pennells L, Gao P, Burgess S, Freitag DF, Sweeting M, Wood AM, Cook NR, Judd S, Trompet S, Nambi V, Olsen MH, Everett BM, Kee F, Arnlov J, Salomaa V, Levy D, Kauhanen J, Laakkanen JA, Kavousi M, Ninomiya T, Casas JP, Daniels LB, Lind L, Kistorp CN, Rosenberg J, Mueller T, Rubattu S, Panagiotakos DB, Franco OH, de Lemos JA, Luchner A, Kizer JR, Kiehl S, Salonen JT, Goya Wannamethee S, de Boer RA, Nordestgaard BG, Andersson J, Jorgensen T, Melander O, Ballantyne Ch M, DeFilippi C, Ridker PM, Cushman M, Rosamond WD, Thompson SG, Gudnason V, Sattar N, Danesh J, Di Angelantonio E. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:840-849.
 171. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiehl S, Di Angelantonio E, Sattar N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:558-568.
 172. Lamelas PM, Maheer K, Schwalm JD. Body mass index and mortality after acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol* 2017;**72**:655-661.
 173. Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, Han XQ, Zhu Y, Liu NF. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev* 2018;**19**:1236-1247.
 174. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, Munawar DA, Khokhar KB, Thiagarajah A, Hendriks J, Linz D, Gallagher C, Kaye D, Lau D, Sanders P. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020;**106**:58-68.
 175. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:101-102.
 176. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, Gutierrez OM, Hosseinpanah F, Iseki K, Kenealy T, Klein B, Kronenberg F, Lee BJ, Li Y, Miura K, Navaneethan SD, Roderick PJ, Valdivielso JM, Visseren FLJ, Zhang L, Gansevoort RT, Hallan SI, Levey AS, Matsushita K, Shalev V, Woodward M, CKD Prognosis Consortium (CKD-PC). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ* 2019;**364**:k5301.

177. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;**395**:709-733.
178. Celutkienė J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1504-1524.
179. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2355-2362.
180. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;**49**:2900-2909.
181. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Sodergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalán C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;**76**:17-28.
182. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;**74**:326-332.
183. Hung YM, Chang WP, Wei JC, Chou P, Wang PY. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e3596.
184. Adelborg K, Szepligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horvath-Puho E, Henderson VW, Sorensen HT. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;**360**:k96.
185. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, Mohsen A, Abuzaid A, Mansoor H, Mojaddi MK, Elgendy IY. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018;**8**:e020498.
186. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol* 2015;**22**:1001-1011.
187. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999;**318**:13-18.
188. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol* 2017;**216**:e489-e481-e489-e487.
189. Engeland A, Borge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011;**26**:157-163.
190. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;**53**:944-951.
191. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2012;**345**:e7677.
192. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;**326**:845.
193. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;**373**:1773-1779.
194. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;**16**:347-363.
195. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:3251-3260.
196. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:754-756.
197. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation* 2011;**124**:2839-2846.
198. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG* 2010;**117**:274-281.
199. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;**34**:1803-1805.
200. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;**390**:1151-1210.
201. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;**382**:339-352.
202. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073-2081.
203. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:47-55.
204. Dzaye O, Dudum R, Reiter-Brennan C, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M, Blaha MJ. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. *Prog Cardiovasc Dis* 2019;**62**:423-430.
205. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, Zhang X, Roy JA, Lustigova E, Nessel L, Ford V, Raj D, Porter AC, Soliman EZ, Wright JT, Jr., Wolf M, He J, CRIC Investigators. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:635-643.
206. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, Peralta CA, Woodward M, Kramer HJ, Jacobs DR, Sarnak MJ, Coresh J. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;**26**:439-447.
207. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:507-513.
208. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, 3rd, Lash J, Yang W, Rosen L, Glenn M, Teal V, Feldman HI, CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis* 2011;**58**:519-526.
209. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016;**388**:276-284.
210. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;**354**:i4482.
211. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;**352**:h7013.
212. Lane DA, Skjott F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005155.

213. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:321-332.
214. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e006350.
215. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarcARE Consortium. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;**136**:1588-1597.
216. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1715-1723.
217. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;**117**:837-850.
218. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e009884.
219. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018;**361**:k1453.
220. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:373-498.
221. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Bruggemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC, RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;**39**:2987-2996.
222. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif JC, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I, Novak P, Birnie D, Ha A, Wilton SB, Mangat I, Gray C, Gardner M, Tang ASL. Effect of Aggressive Blood Pressure Control on the Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation: A Randomized, Open-Label Clinical Trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation* 2017;**135**:1788-1798.
223. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;**27**:1760-1764.
224. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;**158**:338-346.
225. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;**34**:1061-1067.
226. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;**5**:35-42.
227. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:352-380.
228. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, Sinnecker D, Raatikainen P, Exner DV. Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:672-682.
229. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 2005;**23**:8597-8605.
230. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;**13**:R64.
231. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekblom 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.
232. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;**368**:987-998.
233. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Hoglund M, Bjorkholm M, Sandin F, Sjalander A, Richter J, Olsson-Stromberg U, Ohm L, Back M, Stenke L, Swedish CML Group, Swedish CML Register Group. Cardiovascular Events Associated With Use of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016;**165**:161-166.
234. Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:1966-1983.
235. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storås TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;**37**:1671-1680.
236. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaie A, Domchek S, DeMichele A, Clark A, Matro J, Bradbury A, Fox K, Carver JR, Ky B. Noninvasive Measures of Ventricular-Arterial Coupling and Circumferential Strain Predict Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:1131-1141.
237. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2751-2768.
238. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart* 2016;**102**:425-430.
239. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, Los M, Smit WM, Nieboer P, Smorenburg CH, Mandigers CM, van der Wouwe AJ, Kessels L, van der Velden AW, Ottevanger PB, Smilde T, de Boer J, van Veldhuisen DJ, Kema IP, de Vries EG, Schellens JH. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;**2**:1030-1037.
240. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;**35**:870-877.
241. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ. Exercise and

- Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;**34**:2743-2749.
242. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Oncol* 2016;**34**:1122-1130.
 243. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;**3**:631-639.
 244. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:911-924.
 245. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD -Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;**102**:1243-1247.
 246. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;**2**:8-11.
 247. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC, Niewoehner DE, SUMMIT Investigators. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;**198**:51-57.
 248. Rothnie KJ, Connell O, Mullerova H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, Quint JK. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2018;**15**:935-946.
 249. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;**128**:2640-2646.
 250. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016;**13**:399-406.
 251. Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, Yin KQ, Liu SX, Gao YH. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017;**123**:18-27.
 252. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PM, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;**7**:e37483.
 253. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:138-148.
 254. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, Hancox RJ. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011;**66**:764-768.
 255. MacLay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, Newby DE, Mills NL, MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011;**66**:769-774.
 256. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review. *Respir Med* 2015;**109**:1371-1380.
 257. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, Karch A, Koch A, Magnussen H, Obst A, Schulz H, Spruit MA, Wacker ME, Welte T, Wouters EF, Vogelmeier C, Watz H. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;**195**:189-197.
 258. Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, Franco OH, Ikram AM, Stricker BH, Brusselle GG. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. *ERJ Open Res* 2018;**4**:[eCollection].
 259. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, Iervolino S, Carone M, Pappone N, Di Minno MND. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2017;**49**:513-524.
 260. Xiong J, Wu Z, Chen C, Guo W. Chronic obstructive pulmonary disease effect on the prevalence and postoperative outcome of abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. *Sci Rep* 2016;**6**:25003.
 261. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol* 2015;**199**:264-273.
 262. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;**21**:1012-1016.
 263. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol* 2017;**69**:699-705.
 264. Konecny T, Somers KR, Park JY, John A, Orban M, Doshi R, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Rihal CS, Brady PA. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. *Heart Rhythm* 2018;**15**:832-838.
 265. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. *Trends Cardiovasc Med* 2016;**26**:606-613.
 266. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012;**39**:51-58.
 267. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;**16**:63-70.
 268. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;**32**:962-969.
 269. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;**14**:799-808.
 270. Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;**12**:382-393 e381; quiz e322.
 271. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol* 2019;**16**:745-759.
 272. Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Can J Cardiol* 2019;**35**:270-279.
 273. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, Tindle HA, Sico JJ, Tracy RP, Justice AC, Freiberg MS. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2018;**138**:255-265.
 274. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;**351**:2611-2618.
 275. Udeli JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;**310**:1711-1720.
 276. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008;**117**:1668-1674.
 277. Carrizales-Sepulveda EF, Ordaz-Farias A, Vera-Pineda R, Flores-Ramirez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ* 2018;**27**:1327-1334.
 278. Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, Kjellstrom B, Lindahl B, Norhammar A, Nygren A, Nasman P, Rathnayake N, Svenungsson E, Klinge B. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. *Circulation* 2016;**133**:576-583.
 279. Qi J, Zihang Z, Zhang J, Park YM, Shrestha D, Jianling B, Merchant AT. Periodontal Antibodies and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *J Dent Res* 2020;**99**:51-59.
 280. Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. *Clin Interv Aging* 2015;**10**:175-182.
 281. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *J Dent Res* 2017;**96**:768-773.
 282. Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, Yun PY, Youn TJ, Chae IH. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. *Eur Heart J* 2019;**40**:1138-1145.
 283. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez

- MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burnstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa Y, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabwajano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Malling L, Manivannan S, Marcesnes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McNulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**:2163-2196.
284. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;**353**:i2610.
285. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;**339**:b3914.
286. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2014;**16**:524.
287. Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, Lampl C, Lidegaard O, Anne MacGregor E, MaassenVanDenBrink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Sandset PM, Martelletti P, European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017;**18**:108.
288. Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, Kurth T, Lidegaard O, MacGregor EA, Lampl C, Nappi RE, Martelletti P, Sacco S. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. *Expert Rev Neurother* 2020;**20**:313-317.
289. Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol* 2015;**31**:873-879.
290. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:57-64.
291. Ge L, Guyatt G, Tian J, Pan B, Chang Y, Chen Y, Li H, Zhang J, Li Y, Ling J, Yang K. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med Rev* 2019;**48**:101215.
292. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, Peng X, Peng Z, Yu K, Bao W, Yang W, Chen X, Liu L. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005947.
293. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med* 2017;**30**:229-239.
294. Remi J, Pollmacher T, Spiegelhalter K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int* 2019;**116**:681-688.
295. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, Drake CL. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nat Sci Sleep* 2018;**10**:193-201.
296. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, Long C, Gerstenfeld EP, Yeghiazarians Y. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e010440.
297. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016;**375**:919-931.
298. Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders! *Sleep Breath* 2020;**24**:1299-1313.
299. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S, INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation* 2017;**136**:1840-1850.
300. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Tousoulis D. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 2014;**32**:2279-2280.
301. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;**21**:655-679.
302. Krupchanka D, Mlada K, Winkler P, Khazaal Y, Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Public Health* 2018;**3**:e289-e295.
303. Starace F, Mungai F, Baccari F, Galeazzi GM. Excess mortality in people with mental illness: findings from a Northern Italy psychiatric case register. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018;**53**:249-257.
304. John U, Rumpf HJ, Hanke M, Meyer C. Mental disorders and total mortality after 20 years in an adult general population sample. *Eur Psychiatry* 2020;**63**:e30.
305. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013;**346**:f2539.
306. Scott KM, de Jonge P, Alonso J, Viana MC, Liu Z, O'Neill S, Aguilar-Gaxiola S, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, Stein DJ, de Girolamo G, Florescu SE, Hu C, Taib NI, Lepine JP, Levinson D, Matschinger H, Medina-Mora ME, Piazza M, Posada-Villa JA, Uda H, Wojtyniak BJ, Lim CC, Kessler RC. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. *Int J Cardiol* 2013;**168**:5293-5299.
307. Harter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Hofer M, Bengel J, Wittchen HU. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychother Psychosom* 2007;**76**:354-360.
308. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019;**21**:23.
309. Zhang WY, Nan N, Song XT, Tian JF, Yang XY. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;**9**:e026445.

310. Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, Erlangsen A. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. *J Intern Med* 2020;**287**:558-568.
311. Dufou J. Psychostimulant use disorder and the heart. *Addiction* 2020;**115**:175-183.
312. Schnyder N, Panczak R, Groth N, Schultze-Lutter F. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2017;**210**:261-268.
313. Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: Barriers to access and care and evidence-based solutions. *Healthc Manage Forum* 2017;**30**:111-116.
314. Henderson C, Noblett J, Parke H, Clement S, Caffrey A, Gale-Grant O, Schulze B, Druss B, Thornicroft G. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. *Lancet Psychiatry* 2014;**1**:467-482.
315. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry* 2011;**199**:441-442.
316. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: A cohort study. *PLoS One* 2019;**14**:e0221521.
317. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hoes A, Lochen ML, Matrone B, Redon J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;**27**:181-205.
318. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, Pasqua A, Lapi F, Rijnbeek P, Mosseveld M, Avillach P, Egger P, Dhalwani NN, Kendrick S, Celis-Morales C, Waterworth DM, Alazawi W, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ* 2019;**367**:l5367.
319. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart* 2019;**105**:1656-1660.
320. Dam V, Onland-Moret NC, Verschuren WMM, Boer JMA, Benschop L, Franx A, Moons KGM, Boersma E, van der Schouw YT, CREW-consortium. Cardiovascular risk model performance in women with and without hypertensive disorders of pregnancy. *Heart* 2019;**105**:330-336.
321. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, Smith GN, Gore GC, Ray JG, Nerenberg K, Platt RW. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation* 2019;**139**:1069-1079.
322. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygard O, Iversen AC, Daltveit AK. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e008337.
323. Grandi SM, Reynier P, Platt RW, Basso O, Filion KB. The timing of onset of hypertensive disorders in pregnancy and the risk of incident hypertension and cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2018;**270**:273-275.
324. Timpka S, Markovitz A, Schyman T, Mogren I, Fraser A, Franks PW, Rich-Edwards JW. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. *Cardiovasc Diabetol* 2018;**17**:124.
325. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;**62**:905-914.
326. Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes* 2017;**11**:46-51.
327. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;**8**:96351-96358.
328. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, Han L. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod* 2021;**36**:1108-1119.
329. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccaro V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:1276-1284.
330. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:767-776.
331. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget* 2018;**9**:8756-8764.
332. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas* 2007;**56**:411-419.
333. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;**7**:33715-33721.
334. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012;**19**:1081-1087.
335. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying Risk Factors in the Management of Erectile Dysfunction: A Review. *World J Mens Health* 2016;**34**:89-100.
336. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int* 2019:[Online ahead of print].
337. Ibrahim A, Ali M, Kiernan TJ, Stack AG. Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. *Eur Cardiol* 2018;**13**:98-103.
338. Miner M, Nehra A, Jackson G, Bhasin S, Billups K, Burnett AL, Buvat J, Carson C, Cunningham G, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hackett G, Kloner RA, Kostis JB, LaFlamme KE, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel A, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu F. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. *Am J Med* 2014;**127**:174-182.
339. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: Matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 2006;**50**:721-731.
340. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;**6**:99-109.
341. Zhao B, Zhang W. Does erectile dysfunction independently predict cardiovascular events? It's time to act on the evidence. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:1307-1311.
342. Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2015;**30**:383-390.
343. Fan Y, Hu B, Man C, Cui F. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *World J Urol* 2018;**36**:1681-1689.
344. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual Dysfunction, Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;**16**:130-142.
345. Osondu CU, Vo B, Oni ET, Blaha MJ, Veledar E, Feldman T, Agatston AS, Nasir K, Aneni EC. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2018;**23**:9-20.
346. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh TC. The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review. *Am J Mens Health* 2017;**11**:552-563.
347. Gowani Z, Uddin SMI, Mirbolouk M, Ayyaz D, Billups KL, Miner M, Feldman DI, Blaha MJ. Vascular Erectile Dysfunction and Subclinical Cardiovascular Disease. *Curr Sex Health Rep* 2017;**9**:305-312.
348. Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, Blumenthal RS, Nasir K, Miner MM, Billups KL, Blaha MJ. Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. *Am J Med* 2016;**129**:251-259.
349. Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, Areskoug Josefsson K. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. *Sex Med* 2018;**6**:75-89.
350. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;**34**:2034-2046.
351. Rachamin Y, Grischott T, Rosemann T, Meyer MR. Inferior control of low-density lipoprotein cholesterol in women is the primary sex difference in modifiable cardiovascular risk: A large-scale, cross-sectional study in primary care. *Atherosclerosis* 2021;**324**:141-147.
352. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;**113**:1611-1615.

353. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, Deswal A, Bozkurt B, Ballantyne CM, Petersen LA. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2015;**115**:21-26.
354. Xia S, Du X, Guo L, Du J, Arnott C, Lam CSP, Huffman MD, Arima H, Yuan Y, Zheng Y, Wu S, Guang X, Zhou X, Lin H, Cheng X, Anderson CS, Dong J, Ma C. Sex Differences in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in China. *Circulation* 2020;**141**:530-539.
355. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, Harris M, Usherwood T, MacMahon S, Lyford M, Woodward M. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart* 2017;**103**:492-498.
356. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation* 2011;**124**:2145-2154.
357. Wandell PE, de Waard AM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, Sondergaard J, Sonderlund AL, Kral N, Seifert B, Korevaar JC, Schellevis FG, Carlsson AC. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: A systematic review. *Fam Pract* 2018;**35**:383-398.
358. Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart* 2019;**105**:881-888.
359. Lee WW, Choi KC, Yum RW, Yu DS, Chair SY. Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 2016;**53**:331-341.
360. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, Zions DL, Safaieinili N, Fischer M, Thadaneysrani S, Asch SM, Verghese A. Practices to Foster Physician Presence and Connection With Patients in the Clinical Encounter. *JAMA* 2020;**323**:70-81.
361. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009;**64**:527-537.
362. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;**6**:42.
363. Ambrosioff M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320913379.
364. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;**125**:882-887 e881.
365. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci* 2016;**351**:387-399.
366. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;**34**:2940-2948.
367. Arlt AD, Nestoriuc Y, Rief W. Why current drug adherence programs fail: addressing psychological risk factors of nonadherence. *Curr Opin Psychiatry* 2017;**30**:326-333.
368. Easthall C, Taylor N, Bhattacharya D. Barriers to medication adherence in patients prescribed medicines for the prevention of cardiovascular disease: a conceptual framework. *Int J Pharm Pract* 2019;**27**:223-231.
369. Seabury SA, Dougherty JS, Sullivan J. Medication adherence as a measure of the quality of care provided by physicians. *Am J Manag Care* 2019;**25**:78-83.
370. Schneider APH, Gaedke MA, Garcez A, Barcellos NT, Paniz VMV. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract* 2018;**72**:[Epub].
371. Albarqouni L, Doust J, Glasziou P. Patient preferences for cardiovascular preventive medication: a systematic review. *Heart* 2017;**103**:1578-1586.
372. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J* 2018;**48**:414-421.
373. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence* 2017;**11**:547-559.
374. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**6**:CD012675.
375. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The cost-effectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Health Econ* 2013;**14**:789-797.
376. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1270-1281.
377. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, Erickson KI, Hillman CH, Jakicic JM, Janz KF, Katzmarzyk PT, Kraus WE, Macko RF, Marquez DX, McTiernan A, Pate RR, Pescatello LS, Whitt-Glover MC. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. *J Phys Act Health* 2018:1-11.
378. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;**124**:789-795.
379. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, Barthelemy JC, Edouard P. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;**49**:1262-1267.
380. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, Whincup P, Diaz KM, Hooker SP, Chernofsky A, Larson MG, Spartano N, Vasan RS, Dohrn IM, Hagstromer M, Edwardsen C, Yates T, Shiroma E, Anderssen SA, Lee IM. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019;**366**:14570.
381. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ, Edwards P, Woodcock J, Brage S, Wijndaele K. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018;**33**:811-829.
382. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;**162**:123-132.
383. Liu Y, Lee DC, Li Y, Zhu W, Zhang R, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:499-508.
384. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, Prokop LJ, Vinciguerra M, Lopez-Jimenez F. The association of resistance training with mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:1647-1665.
385. Cradock KA, OL G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KA. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;**14**:18.
386. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. *Transl Behav Med* 2019;**9**:147-157.
387. Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-Based Wearable Activity Trackers Increase Physical Activity Participation: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;**7**:e11819.
388. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;**354**:i3857.
389. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, Kaur A, Friedemann Smith C, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e002495.
390. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to

- vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001335.
391. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Adami HO, Blair CK, Borch KB, Boyd E, Check DP, Fournier A, Freedman ND, Gunter M, Johansson M, Khaw KT, Linet MS, Orsini N, Park Y, Riboli E, Robien K, Schairer C, Sesso H, Spriggs M, Van Dusen R, Wolk A, Matthews CE, Patel AV. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:816-825.
 392. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Viswanathan K, Campbell PT, Freedman M, Weiderpass E, Adami HO, Linet MS, Lee IM, Matthews CE. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:959-967.
 393. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;**42**:17-96.
 394. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP, American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;**43**:1334-1359.
 395. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, Spraw K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Association between Bout Duration of Physical Activity and Health: Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1213-1219.
 396. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011;**43**:1575-1581.
 397. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001;**33**:S364-369; discussion S419-320.
 398. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. *BMJ* 2012;**345**:e7279.
 399. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR, Jr., Jackson AW, Sjostrom M, Blair SN. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;**337**:a439.
 400. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2015;**26**:303-310.
 401. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, Powell L, Van Cauwenberg J, Dall P, Hamer M, Stamatakis E. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with metaanalysis of experimental and observational studies. *Br J Sports Med* 2019;**53**:370-376.
 402. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;**380**:219-229.
 403. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1227-1241.
 404. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, Lewis CE, Owen N, Perry CK, Siddique J, Yong CM, Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Stroke Council. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2016;**134**:e262-279.
 405. Yates T, Edwardson CL, Celis-Morales C, Biddle SJH, Bodicoat D, Davies MJ, Eslinger D, Henson J, Kazi A, Khunti K, Sattar N, Sinclair AJ, Rowlands A, Velayudhan L, Zaccardi F, Gill JMR. Metabolic Effects of Breaking Prolonged Sitting With Standing or Light Walking in Older South Asians and White Europeans: A Randomized Acute Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;**75**:139-146.
 406. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients* 2013;**5**:3646-3683.
 407. European Heart Network. *Transforming European food and drink policies for cardiovascular health*. <http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html> (21 July 2020).
 408. 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.
 409. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Fito M, Gea A, Hernan MA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;**378**:e34.
 410. Mensink RP. *Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis* <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf?sequence=1> (21 July 2020).
 411. Guasch-Ferre M, Satija A, Blondin SA, Janiszewski M, Emlen E, O'Connor LE, Campbell WW, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison With Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. *Circulation* 2019;**139**:1828-1845.
 412. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;**104**:1209-1217.
 413. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, Sampson L, Rexrode KM, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1538-1548.
 414. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV, American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;**136**:e1-e23.
 415. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:632-647.
 416. Willett W, Rockstrom J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, Garnett T, Tilman D, DeClerck F, Wood A, Jonell M, Clark M, Gordon LJ, Fanzo J, Hawkes C, Zurayk R, Rivera JA, De Vries W, Majele Sibanda L, Afshin A, Chaudhary A, Herrero M, Agustina R, Branca F, Lartey A, Fan S, Crona B, Fox E, Bignet V, Troell M, Lindahl T, Singh S, Cornell SE, Srinath Reddy K, Narain S, Nishtar S, Murray CJL. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;**393**:447-492.
 417. World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18-12-eng.pdf?ua=1> (21 July 2020).
 418. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard AG, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Gironi S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulos A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhaneen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;**391**:1513-1523.
 419. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, Bennett DA, Chen Y, Dong C, Hu R, Zhou G, Yu B, Jia W, Parish S, Clarke R, Davey Smith G, Collins R, Holmes MV, Li L, Peto R, Chen Z, China Kadoorie Biobank Collaborative

- Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;**393**:1831-1842.
420. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadino A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DL, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folkersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Sacerdote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhoreva O, Sluijs I, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doeveandans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaides AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Malayutina S, Voevodina MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmieri J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjonneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgenson E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogeveen RC, Hakonarson H, Rotter JJ, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimaki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whittaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP, InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;**349**:g4164.
 421. Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, Cheung K, Bala MM, Valli C, Rabassa M, Sit D, Milio K, Sadeghirad B, Agarwal A, Zea AM, Lee Y, Han MA, Vernooij RWM, Alonso-Coello P, Guyatt GH, El Dib R. Effect of Lower Versus Higher Red Meat Intake on Cardiometabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review of Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2019;**171**:721-731.
 422. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, Carnethon MR, Ning H, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM, Allen NB. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *JAMA Intern Med* 2020;**180**:503-512.
 423. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;**15**:725-737.
 424. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, Fagherazzi G, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Kuhn T, Kaaks R, Boeing H, Aleksandrova K, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Weiderpass E, Skeie G, Parr CL, Quirós JR, Agudo A, Sanchez MJ, Amiano P, Cirera L, Ardanaz E, Khaw KT, Tong TYN, Schmidt JA, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WMM, Boer JMA, Vermeulen R, Ramne S, Sonestedt E, van Guelpen B, Holgersson PL, Tsilidis KK, Heath AK, Muller D, Riboli E, Gunter MJ, Murphy N. Association Between Soft Drink Consumption and Mortality in 10 European Countries. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:1479-1490.
 425. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. <https://www.who.int/publications/i/item/sugars-intake-for-adults-and-children>. (21 July 2020).
 426. Sundfor TM, Svendsen M, Heggen E, Dushanov S, Klemsdal TO, Tonstad S. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2019;**110**:832-841.
 427. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;**354**:1601-1613.
 428. 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, DASH-Sodium Collaborative Research Group. 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.
 429. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusuf K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S, PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;**388**:465-475.
 430. Cappuccio FP, Campbell NR. Population Dietary Salt Reduction and the Risk of Cardiovascular Disease: A Commentary on Recent Evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;**19**:4-5.
 431. He FJ, Ma Y, Campbell NRC, MacGregor GA, Cogswell ME, Cook NR. Formulas to Estimate Dietary Sodium Intake From Spot Urine Alter Sodium-Mortality Relationship. *Hypertension* 2019;**74**:572-580.
 432. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;**346**:f1378.
 433. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE, VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;**380**:33-44.
 434. Huang T, Afzal S, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Millwood IY, Walters RG, Chen Y, Chen N, Gao R, Chen J, Clarke R, Chen Z, Ellervik C, Nordestgaard BG, Lv J, Li L, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. *BMC Med* 2019;**17**:160.
 435. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;**347**:f6879.
 436. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2013;**28**:119-130.
 437. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2014;**29**:79-88.
 438. Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, Anniballi G, Griffo E, Mangione A, Cipriano P, Viscovo D, Clemente G, Landberg R, Pacini G, Rivellese AA, Riccardi G. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;**24**:837-844.
 439. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;**349**:g4490.
 440. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;**367**:320-326.
 441. 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.
 442. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;**100**:256-269.
 443. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;**100**:278-288.
 444. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*, 2018. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/limit-red-processed-meat> (21 July 2020).
 445. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;**348**:g1903.
 446. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:1024-1033.
 447. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**7**:CD003177.
 448. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:225-234.
 449. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e013543.

450. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Ridker PM, Ray KK, Katona BG, Himmelmann A, Loss LE, Rensfeldt M, Lundstrom T, Agrawal R, Menon V, Wolski K, Nissen SE. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;**324**:2268-2280.
451. Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, Thelle DS. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter? *Eur J Prev Cardiol* 2020;**27**:1986-1993.
452. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017;**359**:j5024.
453. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014;**112**:214-219.
454. Peng D, Fong A, Pelt AV. Original Research: The Effects of Red Yeast Rice Supplementation on Cholesterol Levels in Adults. *Am J Nurs* 2017;**117**:46-54.
455. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;**17**:1001-1011.
456. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, Unick J, Wadden T, Wagenknecht L, Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group. Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016;**39**:1345-1355.
457. Howell S, Kones R. „Calories in, calories out“ and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017;**313**:E608-E612.
458. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, Kiflen R, Quadri K, Kwon HY, Karamouzian M, Adams-Webber T, Ahmed W, Damanhoury S, Zeraatkar D, Nikolakopoulou A, Tsuyuki RT, Tian J, Yang K, Guyatt GH, Johnston BC. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2020;**369**:m696.
459. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:968-979.
460. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short-and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;**19**:1223-1232.
461. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, Sharma P, Fraser C, MacLennan G. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;**359**:j4849.
462. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med* 2016;**129**:407-415 e404.
463. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, Becattini M, Fiorillo C, Marcucci R, Casini A. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVeG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation* 2018;**137**:1103-1113.
464. Huang RY, Huang CC, Hu FB, Chavarro JE. Vegetarian Diets and Weight Reduction: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med* 2016;**31**:109-116.
465. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;**393**:434-445.
466. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspary KE, Soffer DE, Willard KE, Maki KC. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol* 2019;**13**:689-711 e681.
467. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018;**3**:e419-e428.
468. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients* 2019;**11**:2442.
469. Kane JA, Mehmood T, Munir I, Kamran H, Kariyanna PT, Zhyvotovska A, Yusupov D, Suleman UJ, Gustafson DR, McFarlane SI. Cardiovascular Risk Reduction Associated with Pharmacological Weight Loss: A Meta-Analysis. *Int J Clin Res Trials* 2019;**4**:131.
470. Barber S, Thornicroft G. Reducing the Mortality Gap in People With Severe Mental Disorders: The Role of Lifestyle Psychosocial Interventions. *Front Psychiatry* 2018;**9**:463.
471. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**4**:CD002902.
472. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svarsdudd 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.
473. 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.
474. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE, Ingle K, Miller P, Hinderliter A. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation* 2016;**133**:1341-1350.
475. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011;**107**:972-979.
476. Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;**320**:350-358.
477. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2020;**25**:919-926.
478. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;**315**:2683-2693.
479. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2014;**348**:g1151.
480. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K, Hall SM. Efficacy of initiating tobacco dependence treatment in inpatient psychiatry: a randomized controlled trial. *Am J Public Health* 2014;**104**:1557-1565.
481. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD004366.
482. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci* 2017;**20**:161-171.
483. Palmer VJ, Lewis M, Stylianopolous V, Furler J. Primary care prevention of the cardiovascular health crisis for people with severe mental illnesses: The elephant in the room. *Aust J Gen Pract* 2018;**47**:846-850.
484. Druss BG, von Esenwein SA, Compton MT, Rask KJ, Zhao L, Parker RM. A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access, Referral, and Evaluation (PCARE) study. *Am J Psychiatry* 2010;**167**:151-159.
485. Osborn D, Burton A, Walters K, Atkins L, Barnes T, Blackburn R, Craig T, Gilbert H, Gray B, Hardoon S, Heinkel S, Holt R, Hunter R, Johnston C, King M, Leibowitz J, Marston L, Michie S, Morris R, Morris S, Nazareth I, Omar R, Petersen I, Peveler R, Pinfold V, Stevenson F, Zomer E. Primary care management of cardiovascular risk for people with severe mental illnesses: the Primrose research programme including cluster RCT. Southampton (UK); 2019.
486. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2015;**78**:123-129.

487. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, Wang Q, Kawachi I, Patton KK, Fitzpatrick AL, Kop WJ, Longstreth WT, Jr., Glymour MM. Changes in Depressive Symptoms and Subsequent Risk of Stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2017;**48**:43-48.
488. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V, Parashar S, Shah AJ, Ho PM, Spertus JA. Depression Treatment and 1-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation* 2017;**135**:1681-1689.
489. Smolderen KG, Spertus JA, Gosch K, Dreyer RP, D'Onofrio G, Lichtman JH, Geda M, Beltrame J, Safdar B, Bueno H, Krumholz HM. Depression Treatment and Health Status Outcomes in Young Patients With Acute Myocardial Infarction: Insights From the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). *Circulation* 2017;**135**:1762-1764.
490. Tully PJ, Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;**5**:e009128.
491. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, Kortelainen ML, Huikuri HV. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J* 2012;**33**:745-751.
492. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;**290**:86-97.
493. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;**142**:233-239.
494. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**5**:CD000146.
495. HughesJR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000031.
496. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD006103.
497. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**4**:CD013308.
498. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;**110**:968-970.
499. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, Joseph L, Reynier PM, Filion KB. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**:e002458.
500. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* 2018;**379**:623-632.
501. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schottker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulos A, Boffetta P, Brenner H, CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015;**350**:h1551.
502. Gellert C, Schottker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;**172**:837-844.
503. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, De Backer G, Perier MC, Empana JP, Reiner Z, Fras Z, Jennings C, Kotseva K, Wood D, Keil U, EUROASPIRE Study Group. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:1212-1219.
504. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction* 2014;**109**:1414-1425.
505. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, Iskander A, Lauzon C, Srivastava N, Clarke A, Cassavar D, Dion D, Haught H, Mehta SR, Baril JF, Lambert C, Madan M, Abramson BL, Dehghani P, EVITA Investigators. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2016;**133**:21-30.
506. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;**387**:2507-2520.
507. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018;**178**:622-631.
508. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Ntley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;**10**:CD010216.
509. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019;**380**:629-637.
510. Li J, Hajek P, Pesola F, Wu Q, Phillips-Waller A, Przulj D, Myers Smith K, Bisal N, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz ML, McRobbie H, Parrott S. Cost-effectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial. *Addiction* 2020;**115**:507-517.
511. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, Panagiotakos D, Prescott EB, Tiberi M, Vassiliou VS, Lochen ML. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2020:2047487320941993.
512. European Heart Network. Electronic cigarettes and cardiovascular disease – an update from the European Heart Network <http://www.ehnheart.org/component/attachments/attachments.html?task=attachment&id=3093> (21 July 2020).
513. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavalley PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touze E, Varenne O, Vicaut E, Yelles N, Bruckert E. Treat Stroke to Target Investigators. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;**382**:9.
514. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;**32**:1345-1361.
515. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. *Clin Biochem* 2018;**52**:61-66.
516. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, Delaney SR, Jaffe AS, Shamburek R, Amar M, Remaley AT. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:540-548.
517. Penson P, Martin SS, Henney NC, Banach M. Comparison of LDL-C calculation by friedewald and martin/hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America [abstract]. *Eur Heart J* 2020;**41**(Suppl 2):2932.
518. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwiderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**307**:1302-1309.
519. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Mackay DF, Lewsey J, Mark PB, Gray SR, Ferguson LD, Anderson JJ, Lyall DM, Cleland JG, Jhund PS, Gill JMR, Pell JP, Sattar N, Welsh P. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019;**140**:542-552.
520. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387-2397.

521. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713-1722.
522. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Morysuef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**:2097-2107.
523. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, Santos RD, Wei C, Revkin J, Yunis C, Tardif JC, Shear CL, Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Investigators. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol* 2018;**12**:958-965.
524. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2016;**37**:1079-1081.
525. Bruggs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;**338**:b2376.
526. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network metaanalysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1769-1781.
527. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397-1405.
528. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**:758-769.
529. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA, GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;**315**:1580-1590.
530. 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, SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;**377**:2181-2192.
531. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of Anti-PCSK9 Antibodies in the Treatment of Patients with Statin Intolerance. *Curr Med Chem* 2018;**25**:1538-1548.
532. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;**388**:2532-2561.
533. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Konig I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JJ, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardisson D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;**371**:2072-2082.
534. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical Profile of Statin Intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;**30**:297-304.
535. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020;**382**:1507-1519.
536. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;**375**:1634-1639.
537. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev* 2017;**75**:731-767.
538. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation* 2018;**138**:770-781.
539. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;**126**:314-345.
540. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Jr., Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563-1574.
541. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M, FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1849-1861.
542. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 2020;**396**:1644-1652.
543. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;**393**:407-415.
544. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020;**396**:1637-1643.
545. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;**371**:117-125.
546. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keefe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB, Sr., Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Leening M, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiehl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smolter S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015;**314**:52-60.

547. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;**137**:1571-1582.
548. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;**85**:1303-1309.
549. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:829-839.
550. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;**72**:35-44.
551. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;**353**:238-248.
552. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F, AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395-1407.
553. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;**292**:2343-2349.
554. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010;**31**:883-891.
555. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancía G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:945-960.
556. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancía G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:1813-1821.
557. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;**387**:957-967.
558. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;**162**:184-191.
559. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;**32**:2285-2295.
560. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr., Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;**373**:2103-2116.
561. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancía G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:829-840.
562. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT, Jr., Pajewski NM, SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;**315**:2673-2682.
563. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;**34**:613-622.
564. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1575-1585.
565. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;**122**:290-300.
566. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;**59**:1124-1131.
567. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancía G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J* 2018;**39**:3654-3661.
568. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, Jaffe MG, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019;**37**:1768-1774.
569. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Thomas PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension* 2017;**70**:1042-1048.
570. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salsbury J, McInnes G, Brown MJ, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e006986.
571. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:895-906.
572. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;**359**:2417-2428.
573. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;**374**:2032-2043.
574. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T, Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel

- blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2011;**29**:1649-1659.
575. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ, 3rd, Graff A, Shojaae A, Waverczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil β -hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;**13**:404-412.
 576. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012;**32**:649-664.
 577. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;**6**:464-475.
 578. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;**394**:1540-1550.
 579. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, Mill JG, Lotufo PA, Amodeo C, Batista MC, Bodanese LC, Carvalho ACC, Castro I, Chaves H, Costa EAS, Feitosa GS, Franco RJS, Fuchs FD, Guimaraes AC, Jardim PC, Machado CA, Magalhaes ME, Mion D, Jr., Nascimento RM, Nobre F, Nobrega AC, Ribeiro ALP, Rodrigues-Sobrinho CR, Sanjuliani AF, Teixeira M, Krieger JE, ReHOT Investigators. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension* 2018;**71**:681-690.
 580. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;**358**:1547-1559.
 581. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;**367**:2204-2213.
 582. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemi TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebre AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shieue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimiparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westernman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;**317**:165-182.
 583. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puaone T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;**310**:959-968.
 584. Siu AL, US Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;**163**:778-786.
 585. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, Kario K, Sung SH, Chen CH, Wang TD, Cheng HM. Effect Modification by Age on the Benefit or Harm of Antihypertensive Treatment for Elderly Hypertensives: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Hypertens* 2019;**32**:163-174.
 586. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002584.
 587. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;**33**:195-211.
 588. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia* 2012;**55**:1564-1567.
 589. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;**34**:3035-3087.
 590. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DIRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:344-355.
 591. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, Amona RA, El Nahas K, Suleiman N, Alnaama A, Al-Hamaq A, Charlson M, Wells MT, Al-Abdulla S, Abou-Samra AB. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;**8**:477-489.
 592. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837-853.
 593. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:2560-2572.
 594. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854-865.
 595. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;**393**:31-39.
 596. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:776-785.
 597. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020;**63**:221-228.
 598. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;**360**:129-139.
 599. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S, Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**392**:1519-1529.
 600. Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Lakshmanan M, Mellbin L, Probstfield J, Riddle MC, Shaw JE, Avezum A, Basile JN, Cushman WC, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Pais P, Pirags V, Pogossova N, Raubenheimer PJ, Sheu WH, Ryden L. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J* 2020:[Online ahead of print].
 601. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, Jensen TJ, Rasmussen S, Saevereid HA, Verma S, Buse JB. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Patients With and Without Baseline Metformin Use: Post Hoc Analyses of the LEADER Trial. *Diabetes Care* 2020;**43**:e108-e110.
 602. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Vigtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, Jun M, Jardine MJ, Zoungas S, Pollock C, Mahaffey KW, Neal B, Heerspink HJL. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin:

- A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021;**23**:382-390.
603. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW, CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295-2306.
 604. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436-1446.
 605. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995-2008.
 606. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413-1424.
 607. Sattar N, McMurray JJ, Cheng AY. Cardiorenal risk reduction guidance in diabetes: can we reach consensus? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;**8**:357-360.
 608. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G, Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:452-461.
 609. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, Lyall DM, Iliodromiti S, McLaren J, Anderson J, Welsh P, Mackay DF, Pell JP, Sattar N, Gill JMR, Gray SR. Associations Between Diabetes and Both Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Are Modified by Grip Strength: Evidence From UK Biobank, a Prospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2017;**40**:1710-1718.
 610. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;**373**:1765-1772.
 611. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Traver F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;**52**:2288-2298.
 612. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:232-242.
 613. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;**369**:1317-1326.
 614. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F, EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:1327-1335.
 615. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;**321**:69-79.
 616. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117-2128.
 617. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644-657.
 618. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-357.
 619. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederick R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:1425-1435.
 620. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfeld J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogoseva N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T, REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;**394**:121-130.
 621. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:46-52.
 622. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillion D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;**313**:45-53.
 623. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers M, Greenlaw N, Tillin T, Hramiak I, Hughes AD, Jenkins AJ, Klein BEK, Klein R, Ooi TC, Rossing P, Stehouwer CDA, Sattar N, Colhoun HM, REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:597-609.
 624. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849-1860.
 625. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329-1339.
 626. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, Godino C, Regazzoli D, Reimers B, De Caterina R, Condorelli G, Ferrante G, Stefanini GG. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;**395**:1487-1495.
 627. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edwardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407-477.
 628. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;**53**:34-78.
 629. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1529-1539.
 630. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, Khunti K. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:70.

631. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM, ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;**379**:1509-1518.
632. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G, ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**392**:1036-1046.
633. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, Kon DLC, Roberts DH, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD, Mehta JL. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2915-2929.
634. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;**321**:277-287.
635. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;**40**:607-617.
636. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;**295**:306-313.
637. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, Morais J, Verheugt FW, De Caterina R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:319-327.
638. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, Lopez-Jaramillo P, Yusuf K, Santos A, Gamra H, Talukder S, Christou C, Girish P, Yeates K, Xavier F, Dagenais G, Rocha C, McCready T, Tyrwhitt J, Bosch J, Pais P, International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:216-228.
639. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanasa A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;**3**:231-241.
640. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF, ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;**34**:1708-1713, 1713a1713b.
641. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1119-1131.
642. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ, CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;**380**:752-762.
643. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD001800.
644. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD003331.
645. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, Voller H, Schmid JP, Davos CH. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol* 2020;**27**:1756-1774.
646. Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of Cardiac Rehabilitation Dose on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;**92**:1644-1659.
647. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;**232**:294-303.
648. Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD007131.
649. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart* 2013;**99**:1421-1430.
650. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferrero S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D, EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:1411-1420.
651. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group. 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.
652. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, Cowie A, Zawada A, Taylor RS. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007130.
653. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, Briffa T, Bauman A, Redfern J, Neubeck L. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;**18**:260-271.
654. Verschueren S, Eskes AM, Maaskant JM, Roest AM, Latour CHM, Op Reimer WS. The effect of exercise therapy on depressive and anxious symptoms in patients with ischemic heart disease: A systematic review. *J Psychosom Res* 2018;**105**:80-91.
655. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1430-1443.
656. Shields GE, Wells A, Doherty P, Heagerty A, Buck D, Davies LM. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Heart* 2018;**104**:1403-1410.
657. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Poghosova NG, Zdrengeha D, Niebauer J, Mendes M, Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;**17**:410-418.
658. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Poghosova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;**228**:58-67.
659. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, Grace SL, Chaves G, Rac V, Daou-Kabboul T, Bielecki JM, Alter DA, Krahn M. Comparative Effectiveness of the Core Components of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med* 2018;**7**:514.
660. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HK, Bridges C, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD008895.
661. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, LaGerche A, Schmied C, Solberg EE, Halle M, Adami E, Biffi A, Carre F, Caselli S, Papadakis M, Pressler A, Rasmussen H, Serratos L, Sharma S, van Buuren F, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;**40**:13-18.
662. Abreu A, Frederix I, Dendale P, Janssen A, Doherty P, Piepoli MF, Voller H, Secondary Prevention and Rehabilitation Section of EAPC. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular

- rehabilitation programmes in Europe: The avenue towards EAPC accreditation programme: A position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2020;20:47487320924912.
663. Hansen D, Rovelto Ruiz G, Doherty P, Iliou MC, Vromen T, Hinton S, Frederix I, Wilhelm M, Schmid JP, Abreu A, Ambrosetti M, Garcia-Porrero E, Coninx K, Dendale P, EAPC EXPERT working group. Do clinicians prescribe exercise similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT working group survey. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:682-691.
664. Hansen D, Dendale P, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Niebauer J, Cornelissen V, Pedretti R, Geurts E, Ruiz GR, Corra U, Schmid JP, Greco E, Davos CH, Edelmann F, Abreu A, Rauch B, Ambrosetti M, Braga SS, Barna O, Beckers P, Busotti M, Fagard R, Faggiano P, Garcia-Porrero E, Kouidi E, Lamotte M, Neunhauserer D, Reibis R, Spruit MA, Stettler C, Takken T, Tonoli C, Vigorito C, Voller H, Doherty P. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: A digital training and decision support system for optimized exercise prescription in cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**:1017-1031.
665. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The Contribution of Individual Exercise Training Components to Clinical Outcomes in Randomised Controlled Trials of Cardiac Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-regression. *Sports Med Open* 2017;**3**:19.
666. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirakhimov E, Oganov R, Pogosova N, Reiner Z, Stoerk S, Tokgozoglu L, Tsoufis C, Vulic D, Wood D, EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:824-835.
667. Resurreccion DM, Moreno-Peral P, Gomez-Herranz M, Rubio-Valera M, Pastor L, Caldas de Almeida JM, Motrico E. Factors associated with non-participation in and dropout from cardiac rehabilitation programmes: a systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;**18**:38-47.
668. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;**18**:25.
669. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;**168**:2194-2204.
670. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;**14**:32-38.
671. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;**282**:1847-1851.
672. Sniderman AD, Thanassoulis G, Wilkins JT, Furberg CD, Pencina M. Sick Individuals and Sick Populations by Geoffrey Rose: Cardiovascular Prevention Updated. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e010049.
673. Doyle YG, Furey A, Flowers J. Sick individuals and sick populations: 20 years later. *J Epidemiol Community Health* 2006;**60**:396-398.
674. Sorensen K, Pelikan JM, Rothlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, Fullam J, Kondilis B, Agraftiotis D, Uiter H, Falcon M, Mensing M, Tchamov K, van den Broucke S, Brand H, HLS-EU Consortium. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health* 2015;**25**:1053-1058.
675. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council S. Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;**138**:e48-e74.
676. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D, PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013;**20**:409-421.
677. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs DR, Jr., Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Council on Peripheral Vascular Disease, the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**126**:1514-1563.
678. Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, Newby DE, Mills NL. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;**382**:1039-1048.
679. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;**350**:h1295.
680. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:656-672.
681. Haines A, Ebi K. The Imperative for Climate Action to Protect Health. *N Engl J Med* 2019;**380**:263-273.
682. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;**37**:267-315.
683. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:119-177.
684. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne JM, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87-165.
685. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;**42**:1289-1367.
686. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494-502.
687. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001-2015.
688. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**:1045-1057.
689. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzensbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schühlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1524-1534.
690. Navarese EP, Khan SU, Kolodziejczak M, Kubica J, Bucchini S, Cannon CP, Gurbel PA, De Servi S, Budaj A, Bartorelli A, Trabattoni D, Ohman EM,

- Wallentin L, Roe MT, James S. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52 816 Patients From 12 Randomized Trials. *Circulation* 2020;**142**:150-160.
691. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMARTDATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;**391**:1274-1284.
692. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;**371**:2155-2166.
693. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;**373**:1274-1275.
694. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA, THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1309-1320.
695. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EW, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
696. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;**291**:1358-1367.
697. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;**159**:257-261.
698. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:810-819.
699. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;**160**:774-784.
700. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;**8**:216-224.
701. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, Ambrosy AP, Mentz RJ, Konstam MA, Nodari S, Subacius HP, Fonarow GC, Bonow RO, Gheorghiade M, EVEREST Trial Investigators. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol* 2013;**111**:574-581.
702. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;**115**:1428-1434.
703. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Can J Cardiol* 2015;**31**:195-202.
704. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015;**8**:33-40.
705. 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, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;**301**:1439-1450.
706. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003331.
707. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;**316**:1429-1435.
708. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;**273**:1450-1456.
709. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;**100**:2312-2318.
710. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293-302.
711. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772-776.
712. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993-1004.
713. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;**380**:539-548.
714. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, McCague K, Rocha R, Velazquez EJ, PIONEER-HF Investigators. Initiation of Angiotensin-Nepirylsin Inhibition After Acute Decompensated Heart Failure: Secondary Analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:202-207.
715. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, ALB J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:998-1007.
716. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgerisson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;**283**:1295-1302.
717. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651-1658.
718. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:1349-1355.
719. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;**353**:2001-2007.
720. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;**106**:2194-2199.
721. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9-13.
722. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect

- of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;**26**:215-225.
723. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709-717.
 724. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;**364**:11-21.
 725. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, Lefkowitz MP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Rizkala AR, Sabarwal SV, Shah AM, Shah SJ, Shi VC, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Cikes M, Goncalvesova E, Katova T, Kosztin A, Lelonek M, Sweitzer N, Vardeny O, Claggett B, Jhund PS, Solomon SD. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 2020;**141**:338-351.
 726. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K, Lang CC, Cleland JG, Ter Maaten JM, Metra M, Anker SD, van der Harst P, Ng LL, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Meyer S, Lam CSP, ASIAN-HF investigators, Voors AA. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet* 2019;**394**:1254-1263.
 727. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor KM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;**382**:1883-1893.
 728. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD003838.
 729. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;**82**:149-158.
 730. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;**376**:875-885.
 731. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1938-1945.
 732. Cinà CS, Devereaux PJ, McFalls EO, ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;**351**:2795-804. *Vasc Med* 2006;**11**:61-63.
 733. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;**314**:1547-1552.
 734. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;**336**:525-533.
 735. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of Care in the United Kingdom after Removal of Financial Incentives. *N Engl J Med* 2018;**379**:948-957.
 736. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2049-2057.
 737. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;**45**:2160-2236.
 738. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;**9**:840-855.
 739. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, Carolei A, Sacco S. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018;**49**:814-819.
 740. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, Nicoll JAR, Sudlow CLM, Cordonnier C, Wardlaw JM, Smith C, Al-Shahi Salman R. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol* 2018;**17**:232-240.
 741. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857-867.
 742. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;**154**:1449-1457.
 743. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139-1151.
 744. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JJ, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093-2104.
 745. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981-992.
 746. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019;**4**:198-223.
 747. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883-891.
 748. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71-86.
 749. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**367**:1665-1673.
 750. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;**359**:1238-1251.
 751. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS, SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;**375**:35-43.
 752. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;**367**:817-825.
 753. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilbl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;**354**:1706-1717.

754. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;**364**:331-337.
755. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;**379**:215-225.
756. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;**369**:11-19.
757. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000248.
758. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P, Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;**345**:1444-1451.
759. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC, THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke* 2020;**51**:3504-3513.
760. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;**383**:207-217.
761. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K, RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;**380**:1906-1917.
762. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamaneh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ, NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;**378**:2191-2201.
763. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;**108**:710-717.
764. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, Chen CH. Comparative Effectiveness of Blood Pressure-lowering Drugs in Patients who have Already Suffered From Stroke: Traditional and Bayesian Network Metaanalysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e3302.
765. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016;**67**:63-69.
766. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, Peri K, Benavente OR. Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc* 2015;**63**:722-729.
767. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;**355**:549-559.
768. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;**34**:1126-1129.
769. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT, Jr., Manolio T, Beauchamp N, Price T, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001;**57**:1222-1229.
770. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010;**41**:600-606.
771. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikilidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsigoulis G. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension* 2017;**69**:171-179.
772. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN, Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015;**61**:25-415.
773. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc Med* 2014;**19**:307-314.
774. Momen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**38**:463-474.
775. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;**35**:2864-2872.
776. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U, Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:353-361.
777. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;**137**:338-350.
778. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001330.
779. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogosova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:219-229.
780. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J* 2018;**39**:763-816.
781. Bavy AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VErampil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010;**55**:48-53.
782. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-

- convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-153.
783. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;**231**:283-290.
 784. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD005508.
 785. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;**87**:1284-1286.
 786. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;**6**:883-895.
 787. Mazari FA, Khan JA, Samuel N, Smith G, Carradice D, McCollum PC, Chetter IC. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. *Br J Surg* 2017;**104**:76-83.
 788. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, Smits TM, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed PT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, van Petersen A, Woltman K, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, Rouwet EV, Hunink MG. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;**314**:1936-1944.
 789. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, van den Houten MML, Scheltinga MRM, Teijink JAW, Rouwet EV. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2019;**69**:1293-1308 e1292.
 790. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;**338**:b1665.
 791. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 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). *J Hypertens* 2013;**31**:1281-1357.
 792. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S, HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;**25**:17-24.
 793. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Marwick TH, Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1823-1838.
 794. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP, FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:2961-2970.
 795. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;**11**:749-761.
 796. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;**131**:1359-1366 e1356.
 797. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost* 2019;**19**:1695-1703.
 798. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:1261-1267.
 799. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med* 2019;**132**:856-861.
 800. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;**310**:2050-2060.
 801. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2222-2231.
 802. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2159-2169.
 803. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;**382**:20-28.
 804. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:985-996.
 805. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;**19**:891-911.
 806. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension* 2017;**70**:854-861.
 807. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loefer LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:620-625.
 808. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:290-292.
 809. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:281-289.
 810. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;**84**:373-383.
 811. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart* 2010;**96**:398-405.
 812. Menezes R, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolaantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;**58**:117-125.
 813. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998;**316**:1784-1785.
 814. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J* 2008;**29**:71-78.
 815. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berrueto A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008;**10**:618-623.
 816. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation* 2013;**5**:789.
 817. Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1424-1430.

818. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:532-540.
819. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ, ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2015;**169**:647-654 e642.
820. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1767-1773.
821. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:41-51.
822. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;**114**:1217-1222.
823. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:897-903.
824. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:891-975.
825. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, Bell SP, Fulmer T, Reuben DB, Zieman S, Rich MW. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2149-2161.
826. Tran J, Norton R, Conrad N, Rahimian F, Canoy D, Nazarzadeh M, Rahimi K. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002513.
827. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2017;**248**:382-388.
828. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2016;**10**:3.
829. Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, Connelly DT, Hanlon P, Gallacher KI, Lee D, Mair FS. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. *Europace* 2018;**20**:f329-f336.
830. Tisminetzky M, Goldberg R, Gurwitz JH. Magnitude and Impact of Multimorbidity on Clinical Outcomes in Older Adults with Cardiovascular Disease: A Literature Review. *Clin Geriatr Med* 2016;**32**:227-246.
831. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med* 2016;**32**:215-226.
832. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Mamas MA, Timmis AD, Deanfield JE, Jernberg T, Hemingway H, Fox KAA, Gale CP. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002501.
833. Kim DH, Rich MW. Patient-Centred Care of Older Adults With Cardiovascular Disease and Multiple Chronic Conditions. *Can J Cardiol* 2016;**32**:1097-1107.
834. Rahimi K, Lam CSP, Steinhilb S. Cardiovascular disease and multimorbidity: A call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002545.
835. World Health Organization. *Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236> (22 June 2021).
836. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health Care Spending, Utilization, and Quality 8 Years into Global Payment. *N Engl J Med* 2019;**381**:252-263.
837. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020:[Online ahead of print].
838. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, ESC Scientific Document Group, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;**10**:224-233.
839. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobbart T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;**23**:494-495.
840. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. *Eur Heart J* 2019;**40**:2745-2749.
841. Casey DE, Jr., Thomas RJ, Bhalla V, Commodore-Mensah Y, Heidenreich PA, Kolte D, Muntner P, Smith SC, Jr., Spertus JA, Windle JR, Wozniak GD, Ziaeian B. 2019 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With High Blood Pressure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2661-2706.
842. Drozda JP, Jr., Ferguson TB, Jr., Jneid H, Krumholz HM, Nallamothu BK, Olin JW, Ting HH. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:558-587.