



2016 Evropske preporuke za kardiovaskularnu prevenciju u kliničkoj praksi

Šesta zajednička radna grupa ESC-a i drugih društava kardiovaskularne prevencije u kliničkoj praksi (konstituisano od strane izalsanika iz 10 društava i pozvanih gostiju)

Realizovane sa posebnim doprinosom Evropske asocijacije za KV prevenciju i rehabilitaciju (EACPR)
Autori/Članovi radne grupe: Massimo F. Piepoli* (Predsednik) (Italija), Arno W. Hoes* (Ko-Predsednik) (Holandija), Stefan Agewall (Norveška)¹, Christian Albus (Nemačka)⁹, Carlos Brotons (Španija)¹⁰, Alberico L. Catapano (Italija)³, Marie-Therese Cooney (Irska)¹, Ugo Corra` (Italija)¹, Bernard Cosyns (Belgija)¹, Christi Deaton (UK)¹, Ian Graham (Irska)¹, Michael Stephen Hall (UK)⁷, F. D. Richard Hobbs (UK)¹⁰, Maja-Lisa Løchen (Norveška)¹, Herbert Lož Ilgen (Nemačka)⁸, Pedro Marques-Vidal (Švajcarska)¹, Joep Perk (Švedska)¹, Eva Prescott (Danska)¹, Josep Redon (Španija)⁵, Dimitrios J. Richter (Grčka)¹, Naveed Sattar (UK)², Yvo Smulders (Holandija)¹, Monica Tiberi (Italija)¹, H. Bart van der Worp (Holandija)⁶, Ineke van Dis (Holandija)⁴, W. M. Monique Verschuren (Holandija)¹
Poseban doprinos: Simone Binno (Italija)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) and National Cardiac Societies document reviewers: listed in the Appendix.

Sledeći ESC konstitutivni delovi su učestvovali u pripremi ovog dokumenta:

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

Odbori: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care.
Radne grupe: Cardiovascular Pharmacotherapy

Ključne reči: Smernice • Krvni pritisak • Diabetes • Zdrav način života • Masti • Ishrana • Fizička aktivnost • Populacija • Prevencija • Primarna zaštita • Psihosocijalni faktori • Rehabilitacija • Procena rizika • Sprovođenje rizika • Pušenje

Sadržaj ovih smernica Evropskog udruženja za kardiologiju (ESC) objavljen je samo za ličnu i edukativnu upotrebu. Nije dozvoljena komercijalna upotreba. Nijedan deo smernica ESC-a ne sme se prevoditi ili reproducirati u bilo kojem obliku bez pismenog odobrenja ESC-a. Dopuštenje se može dobiti nakon podnošenja pisanog zahteva Oxford University Press-u, izdavaču evropskog časopisa *Heart* koji je ovlašćen za obradu takvih dozvola u ime ESC-a. Odricanje od odgovornosti: Smernice ESC predstavljaju stavove ESC i nastale su nakon pažljivog razmatranja naučnog i medicinskog znanja i dostupnih dokaza u vreme njihovog datiranja. ESC nije odgovoran u slučaju bilo kakve protivrečnosti, neusklađenosti i/ili nejasnoće između smernica ESC-a i bilo koje druge službene preporuke ili smernice koje izdaju merodavni organi javne zdravstvene zaštite, naročito u odnosu na dobro korišćenje zdravstvenih ili terapeutskih strategija. Zdravstveni radnici se podstiču da u potpunosti uzmu u obzir smernice ESC-a prilikom njihove kliničke procene, kao i kod određivanja i sprovođenja preventivnih, dijagnostičkih ili terapijskih medicinskih strategija. Međutim, smernice ESC-a odbacuju, na bilo koji način, individualnu odgovornost zdravstvenih radnika da donešu odgovarajuće i tačne odluke u pogledu zdravstvenog stanja svakog pacijenta i u dogovoru sa tim pacijentom i gde je to svrishodno i/ili potrebno sa pacijentovim negovateljem. Smernice ESC-a ne oslobađaju zdravstvene radnike od preuzimanja pažljivog i potpunog razmatranja relevantnih službeno ažuriranih preporuka ili smernica izdatih od strane nadležnih tela javne zdravstvene vlasti u svrhu rešavanja slučaja svakog pacijenta u svetlu naučno prihvatljivih podataka u skladu s njihovim etičkim i profesionalnim obavezama. Takođe je odgovornost zdravstvenog radnika da proveri primenjiva pravila i propise koji se odnose na lekove i medicinske proizvode u trenutku propisivanja. Recenzenti nacionalnih udruženja kardiologa: popisani su u Dodatku 1 Evropskog udruženja kardiologa 2014. Sva prava su zadržana. Za odobrenje molimo pošaljite email na: journals.permissions@oup.com.

Potvrda o konfliktu interesa autora i rivičuera je dostupna na ESC website www.escardio.org/guidelines

Recenzenti: Guy De Backer (CPG Review Coordinator) (Belgium), Marco Roffi (CPG Review Coordinator) (Switzerland), Victor Aboyans (France)¹, Norbert Bachl (Austria)⁸, Héctor Bueno (Spain)¹, Scipione Carerj (Italy)¹, Leslie Cho (USA)¹, John Cox (Ireland)¹⁰, Johan De Sutter (Belgium)¹, Günther Egidi (Germany)¹, Miles Fisher (UK)², Donna Fitzsimons (UK)¹, Oscar H. Franco (The Netherlands)¹, Maxime Guenoun (France)¹, Catriona Jennings (UK)¹, Borut Jug (Slovenia)⁴, Paulus Kirchhof (UK/Germany)¹, Kornelia Kotseva (UK)¹, Gregory Y.H. Lip (UK)¹, François Mach (Switzerland)¹, Giuseppe Mancia (Italy)⁵, Franz Martin Bermudo (Spain)⁷, Alessandro Mezzani (Italy)¹, Alexander Niessner (Austria)¹, Piotr Ponikowski (Poland)¹, Bernhard Rauch (Germany)¹, Lars Rydén (Sweden)¹, Adrienne Stauder (Hungary)⁹, Guillaume Turc (France)⁶, Olov Wiklund (Sweden)³, Stephan Windecker (Switzerland)¹, Jose Luis Zamorano (Spain)¹

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

Svi pristanci su dostupni na web strani ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Prevod: dr Branislav Crnomarković, dr Andrea Gvozdenović, dr Sanja Čolaković, dr Lučia Simona Oalđe, dr Dragana Dabović, dr Teodora Plavić, dr Andrea Ljubotina, dr Sonja Puškar, dr Iva Popov, dr Tamara Đuričić, Supervizor: dr sc. med. Dragoslava Živkov-Šaponja, Klinika za kardiologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

* Adresa za korespondenciju: Massimo F. Piepoli, Odeljenje za srčanu slabist, Kardiološka bolnica G. Da Saliceto, Cantone Del Cristo, 29121 Piacenza, Emilia Romagna, Italy, Tel: +39 0523 30 32 17, Fax: +39 0523 30 32 20, E-mail: m.piepoli@alice.it, m.piepoli@imperial.ac.uk, Arno W. Hoes, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, PO Box 85500 (HP Str. 6.131), 3508 GA Utrecht, The Netherlands, Tel: +31 88 756 8193, Fax: +31 88 756 8099, E-mail: a.w.hoes@umcutrecht.nl.

1. Šta je prevencija kardiovaskularnih bolesti?	36
1.1. Definicija i obrazloženje	36
1.2. Kreiranje „6. Joint Task Force“ vodiča	36
1.3. Isplativost prevencije	36
2. Ko ima korist od prevencije? Kada i kako proceniti rizike i prioritete?	37
2.1. Procena ukupnog kardiovaskularnog rizika	37
2.2. Kada proceniti ukupni kardiovaskularni rizik?	38
2.3. Kako proceniti totalni rizik od CVD?	39
2.3.1. 10-ogodišnji kardiovaskularni rizik	39
2.3.2. Rizikom modifikovana kardiovaskularna starost (RMKS)	41
2.3.3. „Lifetime“ ili 10 godišnja procena CV rizika	41
2.3.4. Niski rizične, visokorizične i veoma visoko rizične države	42
2.3.4.1. Koje su zemlje sa niskim rizikom?	42
2.3.5. Uputstvo za upotrebu tabela za procenu rizika	42
2.3.6. Parametri koji utiču na totalni kardiovaskularni rizik	44
2.3.7. Kategorije rizika: prioriteti	44
2.3.8. Ciljevi izračunavanja rizika	44
2.3.9. Zaključci	44
2.4. Ostali faktori rizika	44
2.4.1 Porodična istorija/genetika	44
2.4.1.1. Porodična istorija	45
2.4.2. Psihosocijalni faktori rizika	46
2.4.3. Krvni i urinarni biomarkeri	47
2.4.4 Merenje prekliničkog vaskularnog oštećenja	48
2.4.4.1 Koronarni arterijski kalcijum	48
2.4.4.2 Ultrazvuk karotida	48
2.4.4.3 Krutost arterija	49
2.4.4.4. Ankle-brachial indeks	49
2.4.4.5 Ekhardiografija	49
2.4.5 Klinička stanja koja utiču na rizik od kardiovaskularnih bolesti	49
2.4.5.1 Hronična bubrežna slabost	49
2.4.5.2 Influenza	49
2.4.5.3 Periodontitis	50
2.4.5.4 Bolesnici lečeni od kancera	50
2.4.5.5 Autoimuna oboljenja	51
2.4.5.6 Sindrom opstuktivne sleep apnee	51
2.4.5.7 Erektilna disfunkcija	51
2.5 Posebne grupe	52
2.5.1 Osobe mlađe od 50 godina	52
2.5.1.1 Procena rizika od kardiovaskularnih bolesti u osoba mlađih od 50 godina	52
2.5.1.2 Upravljanje rizikom od kardiovaskularnih bolesti u osoba mlađih od 50 godina	52
2.5.2 Stariji	53
2.5.2.1 Hipertenzija	53
2.5.2.2 Dijabetes melitus	53
2.5.2.3 Hiperlipidemija	53
2.5.3 Stanja specifična za žene	53
2.5.3.1 Stanja povezana sa trudnoćom	53
2.5.3.2 Stanja koja nisu povezana sa trudnoćom	54
2.5.4 Etničke manjine	54
3a. Kako delovati na individualnom nivou: učinak faktora rizika	55
3a.1. Promena ponašanja	55
3a.2. Psihološki faktori	56
3a.3. Sedentarno ponašanje i fizička akтивnost	57
3a.3.1 Uvod	57
3a.3.2 Preporuke za fizičku aktivnost	57
3a.3.2.1 Aerobna fizička aktivnost	58
3a.3.2.2 Fizička aktivnost zavisna od mišićne snage/otpore	58
3a.3.2.3 Neuromotorna fizička aktivnost	59
3a.3.2.4 Faze i progresija fizičke aktivnosti	59
3a.3.3 Procena rizika	59
3a.4 Uloga pušenja	59
3a.4.1 Uvod	59
3a.4.2 Doza i tip	60
3a.4.3 Pasivno pušenje	60
3a.4.4 Mehanizmi kojima pušenje cigareta povećava rizik	60
3a.4.5 Odvikanje od pušenja	60
3a.4.6 Farmakoterapija zasnovana na dokazima	60
3a.4.7 Elektronske cigarete	61
3a.4.8 Druge metode odvikavanja od pušenja	61
3a.5 Ishrana	61
3a.5.1 Uvod	62
3a.5.2 Masne kiseline	62
3a.5.3 Minerali	62
3a.5.4 Vitamini	62
3a.5.5 Vlakna	63
3a.5.6 Hrana i grupe hrane	63
3a.5.6.1 Voće i povrće	63
3a.5.6.2 Orašasti plodovi	63
3a.5.6.3 Riba	63
3a.5.6.4 Alkoholna pića	63
3a.5.6.5 Bezalkoholna pića i šećer	63
3a.5.7 Funkcionalna hrana	64
3a.5.8 Dijetetski obrasci	64
3a.6 Telesna težina	64
3a.6.1 Uvod	64
3a.6.2 Koji indeks gojaznosti je najbolji prediktor kardiovaskularnog rizika?	64
3a.6.3 Da li „metabolički zdrava gojaznost“ postoji?	65
3a.6.4 Paradoks gojaznosti u postojećoj bolesti srca	65
3a.6.5 Ciljevi i modaliteti lečenja	65
3a.7 Kontrola lipida	65
3a.7.1 Uvod	65
3a.7.2 Ukupni i lipoprotein holesterol niske gustine (LDL-C)	66
3a.7.3 Apolipoprotein B	66
3a.7.4 Trigliceridi	66
3a.7.5 Lipoprotein holesterol visoke gustine (HDL-C)	66
3a.7.6 Lipoprotein(a)	66
3a.7.7 Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 odnos	66
3a.7.8 Izračunate lipoproteinske varijable	66
3a.7.8.1 Lipoprotein holesterol niske gustine(LDL-C)	66
3a.7.8.2 Lipoprotein holesterol koji nije visoke gustine (ne-HDL-C) (tačan u uzorcima bez posta)	67
3a.7.8.3 Preostali holesterol	67
3a.7.9 Isključivanje sekundarne ili porodične dislipidemije	67
3a.7.10 Koga tretirati i koji su ciljevi?	68
3a.7.11 Pacijenti sa bolešću bubrega	68
3a.7.12 Lekovi	68
3a.7.13 Kombinacije lekova	69
3a.8 Diabetes melitus (tip 2 i tip 1)	69
3a.8.1 Promena načina života	70
3a.8.2 Kardiovaskularni rizik	71
3a.8.3 Kontrola glukoze	71
3a.8.4 Krvni pritisak	71
3a.8.5 Terapija sniženja lipida	72
3a.8.6 Antitrombocitna terapija	72
3a.8.7 Mikroalbuminurija	72
3a.8.8 Tip 1 diabetes melitus	72
3a.9 Hipertenzija	74
3a.9.1. Uvod	74
3a.9.2 Definicija i klasifikacija hipertenzije	74
3a.9.3 Merenje krvnog pritiska	74
3a.9.4 Merenje krvnog pritiska u ambulantni ili bolnički	74
3a.9.5 Merenje krvnog pritiska van ordinacije	74
3a.9.6 Dijagnostika evaluacija kod hipertenzivnih pacijenata	75
3a.9.7 procena rizika kod hipertenzije	75
3a.9.8 Koga lečiti, kada započeti antihipertenzivno lečenje	75
3a.9.9 Kako lečiti	75
3a.9.9.1 Promena načina života	75
3a.9.9.2 Lekovi za snižavanje krvnog pritiska	76
3a.9.9.3 Kombinovana terapija	76
3a.9.10 Ciljne vrednosti krvnog pritiska	77
3a.9.11 Hipertenzija u specijalnim grupama	77
3a.9.11.1 Diabetes mellitus	77
3a.9.11.2 Stariji	77
3a.9.12 Rezistentna hipertenzija	77
3a.9.13 Dužina terapije i praćenje	78
3a.10 Antitrombocitna terapija	78
3a.10.1 Antitrombocitna terapija kod osoba bez kardiovaskularne bolesti	78
3a.10.2 Antitrombocitna terapija kod osoba sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću	79
3a.11 Pridržavanje terapije	80
3a.11.1 Polipilula	80
3b. Kako intervenisati na individualnom nivou: bolest-specifična intervencija – atrijska fibrilacija, koronarna arterijska bolest, hronična srčana slabost, verebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest (web dodatak)	81
3c. Kako intervenisati na populacionom nivou	81
3c.1 Uvod (promocija zdravog stila života)	81
3c.2 Populaciono bazirani pristup dijeti	82
3c.3 Populaciono bazirani pristup fizičkoj aktivnosti	82
3c.4 Pouklacioni pristup pušenju	85
3c.5 Zaštita od zloupotrebe alkohola	86
3c.6 Zdrava sredina	86
4.a Gde intervenisati na individualnom nivou?	87
4a.1 Klinički uslovi i realizatori	87
4a.1.1 Prevencija kardiovaskularnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti	87
4a.1.2 Setting za vreme akutne hospitalizacije	87
4a.1.3 Specijalizovani preventivni programi	88
4a.1.4 Modeli alternativne rehabilitacije	89
4a.1.4.1 Telerehabilitacija	89
4a.1.5 Održavanje promena način aživotra	89
4a.2 Kako monitorisati preventivne aktivnosti	89
4.b. Gde intervenisati na populacionom nivou	89
4.b.1 Vlada i javno zdravlje	90
4.b.2 Nevladine organizacije (NO)	90
5. „Šta je korisno i šta je štetno“ poruke iz Preporuka	91

SKRAĆENICE I AKRONIMI

ABI	tibiobrahijalni indeks	SF	srčana frekvencija
ABPM	ambulantni monitoring krvnog pritiska	hsCRP	visoko senzitivni C-reaktivni protein
ACE-I	inhibitori angiotenzinskega enzima	HYVET	hipertenzija u starijoj populaciji
AKS	akutni koronarni sindrom	MKB	međunarodna klasifikacija bolesti
ADVANCE	intervencije za kontrolu kardiovaskularnog rizika od obolelih od dijabetesa:	IMT	debljina intime medije
AF	atrijalna fibrilacija	INVEST	internationalna verapamil-trandolapril studija
AMI	akutni infarkt miokarda	LDL-C	holesterol male gustine
ApoA1	apolipoprotein A1	Lp(a)	lipoprotein (a)
ApoB	apolipoprotein B	EF	istisna frakcija
ARB	blokatori angiotenzinskih receptora	LVH	hipertrofija leve komore
BEUC	Bureau Européen des Unions de Consommateurs	MET	metabolički ekvivalent
BMI	indeks telesne mase	MHO	metabolički zdrava gojaznost
KP	krvni pritisak	MI	miokardni infarkt
KAK	kalcifikacije koronarnih arterija	MMK	monosaturisane masne kiseline
KAB	koronarna arterijska bolest	NVO	nevladina organizacija
CAPRIE	Clopidogrel u odnosu na Aspirin kod pacijenata sa rizikom za ishemijsku bolest	NHS	National Health Service (Velika Britanija)
CARDS	kolaborativna atrovastatin dijabetesna studija	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
KI	nivo pozdanosti	NNT	broj potreban za izlečenje
HBI	hronična bubrežna slabost	NRT	terapija zamene nikotina
KR	kardiološka rehabilitacija	OASIS	Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes
CT	kompjuterizovana tomografija	ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
CTT	Triatist saradnja za tretman hiperholesterolemije	OSAS	sindrom opstuktivne slip apnee
CURE	Clopidogrel u odnosu na placebo kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta	FA	fizička aktivnost
KV	kardiovaskularni	PAB	periferna arterijska bolest
KVB	kardiovaskularno oboljenje	PLATO	Ticagrelor spram Clopidogrel kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta
PBGD	bolešću predviđene godine života	POS	sindrom policističnih jajnika
DASH	ishrana koja prevenira nastanak hipertenzije	PCSK-9	proprotein konvertaza subtilisin tip 9
DKP	dijastolni krvni pritisak	PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovacular Events
DHA	dokosaeonična kiselina	PROGRESS	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
DM	dijabetes melitus	PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster Study
DPP-4	dipeptidil peptidaza-4	PWV	pulse wave velocity
eGRT	procenjena glomerularna filtracija	RA	reumatoidni artritis
EKDA	Evropsko udruženje hroničnih bolesti	RCS	randomizovana kontrolisana studija
EKG	elektrokardiogram	RESPONSE	Randomised Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists
ED	erektilna disfunkcija	RM	maksimalni broj ponavljanja
EHN	Evropska srčana mreža	RR	relativni rizik
EMA	Evropsko farmaceutsko udruženje	SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Trombolysis in Myocardial Infarction
ESC	Evropsko udruženje kardiologa	SKP	sistolni krvni pritisak
EU	Evropska unija	SGLT2	natrijum-glukoza kotransporter 2
FDA	Food and drugs administration (SAD)	SCORE	sistemska procena koronarnog rizika
FDK	fiksna kombinacija lekova	SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
FH	familijalna hiperholesterolemija	TIA	tranzitorni ishemijski atak
GLP-1	glukagon sličan protein-1	TRITON	Prasugrel u odnosu na Clopidogrel kod bolesnika sa AKS
GP	lekar opšte prakse	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
GOSPEL	Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction	VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation
HgbA1c	glikolizirani hemoglobin	VLDL	lipoproteini veoma male gustine
HBPM	vrednosti krvnog pritiska izmerene u kućnim uslovima	VO ₂	preuzimanje kiseonika
HDL-C	lipoprotein visoke gustine	SZO	Svetska zdravstvena organizacija
SS	srčana slabost		
HF-ACTION	Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training		
HPS	studija prevencije kardioloških oboljenja		

1. Šta je prevencija kardiovaskularnih bolesti?

1.1. Definicija i obrazloženje

Prevencija kardiovaskularnih bolesti (CVD) se definise kao koordinisani skup akcija na nivou populacije ili ciljne grupe, koji ima za cilj da eliminiše ili minimalizuje uticaj kardiovaskularnih bolesti i sa njima povezanih potičešća. CVD predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta, uprkos poboljšanom ishodu. Mortalitet od koronarne bolesti (CAD) je opao od osamdesetih godina, naročito u visoko zahvaćenim područjima. U mnogim evropskim državama stope CAD su sada manje od polovine nego što su bile ranih osamdesetih zahvaljujući preventivnim meraima kao što je zakon o pušenju. Ipak, različitost među državama prežistira i mnogi rizikofaktori, naročito gojaznost i dijabetes mellitus, značajno su u porastu. Ako bi prevencija bila primenjena prema instrukcijama, značajno bi se redukovale prevalence CVD.

Nivo dokaza	
Nivo dokaza A	Podaci dobijeni multiplim randomiziranim kliničkim studijama ili meta analizama.
Nivo dokaza B	Podaci dobijeni iz jedne randomizirane kliničke studije ili velikih nerandomiziranih studija.
Nivo dokaza C	Konsenzus ekspertskega mišljenja i/ili malih studija, retrospektivnih studija, registra.

Klase preporuka		
Klase preporuka	Definicija	Predloženi izrazi za korišćenje
Klasa I	Dokazi i/ili uopštena saglasnost da je dočino lečenje ili procedura korisna, efektivna.	Preporučuje se/ indikovano je
Klasa II	Konfrontirajući dokazi i/ ili različita mišljenja o koristi/efikasnosti datog lečenja ili procedure.	
Klasa IIa	Težina dokaza /mišljenja je u korist efikasnosti.	Treba razmotriti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost je manje zasnovano na dokazima/mišljenjima.	Može se razmotriti
Klasa III	Dokazi ili generalne saglasnosti da dato lečenje ili procedura nije korisna/ efektivna i da u nekim slučajevima može biti štetna.	Nije preporučljivo.

Stoga, nisu samo rizik faktori zabrinjavajući, već i slaba implementacija preventivnih mera. Prevencija bi trebala biti usmerena na generalnu populaciju u vidu promocije zdravih životnih navika i na individualnom nivou t.j. kod osoba sa umerenim i visokim rizikom od CVD i pacijenata sa dokazanom CVD, eliminisanjem nezdravog životnog stila (npr. nekvalitetne ishrane, fizičke neaktivnosti, pušenja) i optimalizacijom riziko faktora. Efektivnost prevencije se ogleda u eliminisanju štetnih

životnih navika kojim se može prevenirati čak 80 % CVD i 40 % malignih tumora.

1.2. Kreiranje „6. Joint Task Force“ vodiča

Aktuelni vodiči predstavljaju konsenzus zasnovan na „evidence – based medicine“ od strane 6. JTF koji se sastoji od 10 stručnih udruženja.

Na osnovu procene sadašnjih dokaza i identifikovanjem ostalih nedostataka u znanju menadžmenta prevencije CVD, TF je formulisao preporuke prevencije CVD u kliničkoj praksi. TF je sledio kriterijume za kreiranje vodiča, koje možete pronaći na <http://www.escardio.org/Guidelines-&Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing- ESC-Guidelines>. Radi uprošćavanja i vođenja koraka sa drugim vodičima Evropskog udruženja kardiologa (ESC), JTF je zadržao ESC sistem zasnovan na klasi preporuka i nivou dokaza, svestan činjenice da on u potpunosti nije podoban za merenje uticaja preventivnih strategija posebno onih koji se odnose na štetne životne navike vezane za populaciju.

Ovaj vodič je kreiran da podrži zdravstvene radnike u komunikaciji sa pojedinicima u vezi njihovih kardiovaskularnih rizika i benefita zdravih životnih navika i ranom modifikovanju CV rizika. U prilog tome, vodič nudi zdravstvenim radnicima metode u promociji populacione strategije i integriranju strategije u nacionalne i regionalne okvire rada i prevođenju strategija na lokalni nivo zdravstvenog sistema, a u skladu sa preporukama Svetске zdravstvene organizacije (WHO), za nezarazne bolesti iz 2010. godine.

Kao i u aktuelnom vodiču, model predstavljen u prethodnom dokumentu 5-og evropskog JTF je formiran na osnovu ključnih pitanja: 1) Šta je prevencija CVD? 2) Ko ima dobiti od prevencije? 3) Kako delovati? 4) Gde delovati?

U poređenju sa prethodnim vodičem, poseban naglasak je na populacionoj strategiji, na posebnim meraima usmerenim ka specifičnim bolestima i ženskim specifičnim stanjima, mlađim pojedincima i etničkim grupama. Poglavje o posebnim meraima usmerenim prema specifičnim bolestima, zajedno sa tabelama i slikama možete naći na web-u.

Važno je praćenje CV rizika kroz sve životne dobi s obzirom da su CV rizici i prevencija dinamični i kontinuirani procesi koji se akumuliraju s godinama i komorbiditetima. To podrazumeva da zdravi ljudi svih životnih dobi treba da budu podstaknuti da usvoje zdrave životne navike, nezavisno od poboljšanja životnih navika i redukovanja rizika faktora kod pacijenata sa dokazanom CVD i onih kod kojih postoji visok rizik od razvoja CVD. Zdravstveni radnici igraju bitnu ulogu u ostvarivanju toga u kliničkoj praksi.

1.3. Isplativost prevencije

Ključne tačke:

- Prevencija CVD, bilo promenom životnog stila ili redovnim uzimanjem lekova, isplativa je u mnogim scenarijima, uključujući populacionu strategiju i metode usmerene na visoko rizičnu populaciju.

- Isplativost zavisi od nekoliko faktora, uključujući osnovne CV rizike, troškove lekova i drugih intervencija, naknadne procedure i implementacije preventivnih strategija.

Preporuke za efektivnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo dokaza ^b	Referenca ^c
Cilj ocene u promociji zdravog načina života u populaciji treba razmotriti.	Iia	B	12, 12

Troškovi povezani sa CVD iznosili su 2009. godine oko 106 milijardi dolara, i predstavljali su oko 9 % od ukupnih troškova za zdravstvo u Evropskoj uniji (EU). Stoga CVD predstavlja značajan ekonomski teret društву i efektivne mere prevencije su neophodne. Postoji konsenzus koji favorizuje pristup kombinovanim strategijama u cilju poboljšanja CV zdravlja cele populacije, počev od detinjstva, sa specifičnim merama usmerenim ka visoko rizičnim pojedinaca i onima sa dokazanom CVD.

Mnoge studije ocenjuju isplativost CVD prevencije poređenjem dokaza kliničkih istraživanja sa simultanim pristupima, dok su podaci o isplativosti randomizovanih kontrolisanih studija (RCTs) relativno oskudni. Isplativost veoma zavisi od parametara kao što su godine ciljne populacije, sveobuhvatnog rizika od CVD na nivou populacije i troškova intervencija. Stoga rezultati dobijeni u jednoj državi možda nisu validni u drugoj. Osim toga, promene kao što su uvođenje generičkih lekova mogu znatno promeniti isplativnost. Prema WHO, zaštita životne sredine može značajno redukovati CVD u svim zemljama za manje od 1 dolara po osobi, godišnje. Izveštaj National Institute for Health and Care Excellence (NICE) je pokazao da bi se u UK nacionalnim programom mogao smanjiti populacioni CV rizik za 1 %, čime bi se preveniralo 25000 CV događaja i uštedelo 40 miliona dolara godišnje. Mortalitet od CVD bi mogao biti prepolovljen spuštanjem riziko-faktora u umerene vrednosti. Naglašeno je da samo korekcije ishrane mogu prepoloviti smrt od CVD.

U poslednje tri dekade, više od polovine smanjenog CV mortaliteta se pripisuje smanjenju nivoa riziko faktora u populaciji, prvenstveno redukciji nivoa holesterola i krvnog pritiska (BP) i pušenju. Ovaj favorizujući trend je delimično nadoknađen povećanjem uticajem drugih riziko-faktora, najviše gojaznošću i dijabetesom tip II. Starenje populacije takođe povećava rizik od CVD događaja.

Nekoliko populacionih mera su efikasno modifikovale životni stil pojedinaca. Na primer, povećanjem broja obaveštenja kako zdrave životne navike mogu pomoći u redukciji pušenja i smanjenju nivoa holesterola. Mere usmerene ka životnom stilu deluju na nekoliko CV faktora rizika i mogu biti primenjene samostalno ili u kombinaciji sa medikamentnom terapijom. Takođe, zakonodavstvo ima za cilj da smanji upotrebu (sadržaj) soli i transmasnih kiselina u namirnicama i da smanji štetnu naviku pušenja, a sve u cilju CVD prevencije.

Snižavanje nivoa holesterola primenom statinske terapije i poboljšanje kontrole arterijskog krvnog pritiska (BP) isplativo je ako su targetovani pacijenti sa visokim CV rizikom. Značajan broj pacijenata na statinskoj i antihipertenzivnoj terapiji ne uzima adekvatno propisanu terapiju i ne postiže terapijske rezultate, sa posledičnim kliničkim i ekonomskim konsekvcama.

Nedostatak dokaza

- Većina studija isplativosti se oslanja na simulaciju. Više podataka, većinski od RCTs, neophodno je.

2. Ko ima korist od prevencije? Kada i kako proceniti rizike i prioritete?

2.1. Procena ukupnog kardiovaskularnog rizika

Svi važeći vodiči prevencije CVD u kliničkoj praksi preporučuju procenu ukupnog CV rizika, počev od ateroskleroze koja je obično posledica brojnih rizik faktora. Prevencija CVD usmerena ka pojedincu trebalo bi da bude prilagođena njenim ili njegovim ukupnim CV rizikom: više faktora rizika, više preduzetih mera.

Važnost procene ukupnog rizika kod naizgled zdravih pojedinaca pre donošenja odluka prikazana je na Slici A i u Tabeli 1, koja je izvedena iz „high – risk Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) grafikona. Ona pokazuje da ljudi sa holesterolom 7 mmol/l mogu biti u 10 puta manjem riziku od nekoga sa holesterolom 5 mmol/l ako je taj prvi ženskog roda, a drugi muškarac pušač sa hipertenzijom.

Tabela 1. Uticaj kombinacije riziko-faktora na rizik

Pol	Starost (godine)	Holesterol (mmol/l)	SKP (mmHg)	Pušači	Rizik (10 godišnji rizik od fatalnih KVB)
F	60	7	120	NE	2%
F	60	7	140	DA	5%
M	60	6	160	NE	9%
M	60	5	180	DA	21%

Skorašnja meta-analiza redukcije CV rizika primenom antihipertenziva je podržala koncept da absolutna redukcija rizika ima veći značaj kod osoba sa visokim polaznim rizikom. To je potvrđeno u mnogim daljim meta-analizama koje su takođe pokazale da veći rezidualni rizik tokom tretmana postoji kod onih sa visokim baznim rizikom.

Kliničari često pitaju koji je to odlučujući prag koji će pokrenuti intervenciju. Na ovo pitanje je problematično odgovoriti s obzirom da je rizik kontinuirani proces i da ne postoji jasno definisan momenat koji bi, na primer, odredio kada je indikovana terapija, i kada više promena životnog stila nema svrhe.

Riziko kategorije prikazane kasnije u poglavljju date su da bi olakšale lekarima svakodnevni rad sa pojedincima. Oni otkrivaju da će osoba pod visokim rizikom imati najveću korist od mera prevencije riziko-faktora, i da najveći broj smrtnih slučajeva u populaciji dolazi od onih sa niskim rizikom, jer su oni brojniji od pojedinaca sa visokim rizikom. Tako strategija o pojedincima sa visokim rizikom

mora biti upotpunjena javnim zdravstvenim merama da bi se poboljšao zdrav životni stil i redukovao populacijski nivo od CV riziko-faktora.

To je ključno za kliničare kako bi bili sposobni da rapidno procene CV rizike sa dovoljnom preciznošću. Realizaciju toga podržavaju grafikoni o rizicima korišćeni u vodičima iz 1994. i 1998. godine. Ovi grafikoni razvijeni na konceptu pionira Anderson, koriste godine, pol, pušački status, nivo holesterola u krvi i sistolni arterijski krvni pritisak u cilju procene desetogodišnjeg rizika prveg fatalnog ili nefatalnog CVD događaja. Postoji nekoliko problema vezanih za ovaj grafikon, što je navedeno u 4. zajedničkom evropskom vodiču o prevenciji. To je dovelo do stvaranja SCORE sistema koji se koristi u proceni desetogodišnjeg rizika od fatalne CVD. SCORE grafikon je napravljen radi procene rizika kod visoko i nisko rizične evropske populacije; primena na nekavasku populaciju nije procenjena.

2.2. Kada proceniti ukupni kardiovaskularni rizik?

Preporuke za procenu kardiovaskularnog rizika		
Preporuke	Klasa ^a	Nivo dokaza ^b
Sistemska procena KV rizika se preporučuje individualno kod povećanog KV rizika, npr. sa porodičnom istorijom ranih KVB, porodična hiperlipidemija, veliki riziko-faktori (kao što je pušenje, visok KP, DM ili povećan nivo lipida) ili komorbiditeti koji povećavaju KV rizik.	I	C
Preporučuje se ponoviti KV rizik svakih 5 godina i češće za individue.	I	C
Sistemska procena KV rizika se može preproučiti kod muškaraca > 40 godina i kod žena > 50 godina u postmenopausalnom periodu bez poznatih KV riziko-faktora.	IIb	C
Sistemska procena KV rizika kod muškaraca <40 godina i žene <40 godina bez poznatih KV riziko-faktora se ne preporučuje.	III	C

Skriningovanje je identifikacija neprepoznatih bolesti ili, u ovom slučaju, neprepozнато povećanje rizika CVD u pojedinaca bez simptoma. Procena CV rizika ili skrining može biti urađena oportunistički ili sistemski. Oportunistički skrining znači da ne postoji prethodno definisana strategija i radi se kada za to postoji mogućnost (npr. kada pojedinac pita svog lekara opšte prakse (GP) za razloge). Sistemski skrining može biti rađen na nivou opšte populacije ili kao skrining program usmeren ka ciljnoj subpopulaciji, kao što su pojedinci sa pozitivnom porodičnom anamnezom CVD ili porodičnom hiperlipidemijom.

Idealan scenario bi bio kada bi se za sve odrasle procenio njihov rizik, što nije izvodljivo u mnogim društвима. Odluku o tome ko će sprovoditi skrining mora doneti svaka država za sebe i mora imati nezavisne resurse za to.

Prema meta-analizama, GP baziraju zdravstvenu proveru na holesterolu, BP, body mass index-u (BMI) i

pušenju, gde se efikasnost ogleda u poboljšanju surrogat ishoda, posebno kod visoko rizičnih pacijenata. U velikoj studiji CV rizika sprovedenoj na nivou celokupne populacije pronađeno je da, iako su članovi populacije bili upoznati sa faktorima rizika, nije bilo uticaja na dobijene rezultate na populacijskom nivou. Cochrane je pregledao RCTs savetujući ili edukujući o modifikaciji CV rizika odraslih pripadnika opšte populacije, specifičnih grupa i onih sa specifičnim faktorima (npr. dijabetesom, hipertenzijom). Zaključio je da je pokazivanje riziko-faktora dalo skromne rezultate i da sama intervencija nije redukovala CV mortalitet u opštoj populaciji, ali je smanjila mortalitet u hipertenzivnoj i dijabetesom ugroženoj populaciji. Takođe, benefiti od lečenja asymptomatickih stanja kao što je hipertenzija, dijabetes i dislipidemija, izraženi na mortalitet i morbiditet su dokumentovani Cochraneovim pregledom postojećih studija je zaključeno da generalna zdravstvena provera (uključujući skrining navedenih stanja) ne smanjuje sve uzroke ili CV morbiditet i mortalitet. Većina studija je sprovedena pre tri ili četiri dekade, tako da mere koje su tada sprovedene u cilju redukcije faktora rizika više nisu važeće. Ipak, primena medicinskog lečenja kao dodatak korekciji životnog stila bila je ključna komponenta (srž) većine ovih studija, i pokazala se efikasnog.

Većina vodiča preporučuje kombinovani oportunistički i sistemski skrining. Skrining ljudi sa umereno niskim rizikom od CVD je delimično neefektivan u redukciji rizika od CV događaja. Cena ovakve metode je visoka i te resurse je bolje utrošiti na lude sa visokim kardiovaskularnim rizikom ili na one sa dokazanom CVD. U mnogim državama GP imaju jedinstvenu ulogu u identifikovanju osoba pod rizikom, bez otkrivanja CVD i proračunavanju njihove dobiti od metoda. Modelovana studija bazirana na Evropskom prospektivnom istraživanju karcinoma – Norfolk (EPIC – Norfolk) dala je kohortne podatke koji zaključuju da, u poređenju sa Nacionalnim zdravstvenim servisom (NHS), nacionalna strategija skrininguje sve odrasle osobe između 40 i 74 godine na CV rizike, pribavila 60 % sa visoko rizičnih, u skladu sa integrativnim skrom rizika, što je jednako efektivno u prevenciji novih slučajeva CVD i ima potencijalnu uštedu.

Generalni koncept skrininga, uključujući i procenu CV rizika, potencijalno je štetan. Lažno pozitivni rezultati mogu izazvati nepotrebnu brigu i medicinski neopravdan tretman. Obrnuto, lažno negativni rezultati mogu dovesti do neadekvatnog uveravanja i nedovoljne promene životnog stila. Međutim, dosadašnji podaci pokazuju da učešće u CV skriningu, generalno, ne izaziva zabrinutost kod onih koji su skriningovani. Potrebna su još mnoga istraživanja o tome kako značajne podgrupe, kao što je starija populacija, socijalno ugroženi i etničke manjine, reaguju na istraživanje.

Uprkos limitiranim dokazima, vodiči preporučuju temeljan pristup CV riziku kod onih pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom CVD. Tako temeljna procena CV rizika kod muškaraca ispod 40 godina starosti i žena ispod 50 godina starosti sa nepozntim CV rizikom nije preporučljiva. Dodatno, skrining specifičnih grupa ljudi čije je radno mesto takvo da svojim poslom izlažu opasnosti druge ljudi, kao što su vozači autobusa i piloti, mogao bi biti od

značaja, kao i skrining CV riziko-faktora kod žena pre propisivanja oralnih kontraceptivnih pilula, iako nema podataka da to podržava bolji efekat. Izvan ovoga, sistemska CV procena rizika u osoba mlađih od 40 godina sa nepoznatim CV riziku faktorima nije preporučljiva kao glavna strategija u poređenju cene – efikasnosti. Sistemska CV procena se podrazumeva kod muškaraca preko 40 godina starosti i žena preko 50 godina starosti ili postmenopausalnih žena, sa nepoznatim CV rizicima. Procena rizika nije jednovremenog događaj, potrebno je ponavljanje, npr. svakih 5 godina.

2.3. Kako proceniti totalni rizik od CVD?

Ključne poruke

- Kod naočigled zdravih ljudi CV rizik je generalno rezultat multiplih, interaktivnih faktora rizika. To je osnova totalne prevencije CV rizika.
- SCORE, koji procenjuje 10 rizika od fatalne CVD, preporučen je za procenjivanje rizika i može pomoći u dovođenju logičnih odluka – sprečavanju nelečenja i preteranog lečenja. „Validated local risk“ je korisna alternativa SCORA.
- Za osobe koje su pod visokim ili veoma visokim rizikom ne treba koristiti skorove, već istog momenta redukovati faktore rizika.
- U mlađih osoba, nizak apsolutni rizik može prikriti veoma visok relativni rizik, i korišćenje grafikona relativnog rizika ili računanjem njihovog „risk age“ može pomoći u savetovanju ili potrebi za intenzivnim merama.
- Kako su žene pod nižim rizikom nego muškarci, njihov rizik je za 10 godina kasnije odložen.
- Pristup totalnom riziku dozvoljava fleksibilnost; ako perfekcija ne može biti postignuta jednim faktorom rizika, treba pokušati sa ostalim sve dok se ne umanji rizik.

Preporuke	Klasa a	Nivo b	Referenca c
Totalna procena KV rizika, koristeći sistem za procenu rizika kao što je SCORE je preporučljiva za odrasle preko 40 godina starosti, osim u slučaju da su oni automatski označeni kao visoko rizični ili vrlo visoko rizični, zasnovano na dokumentovanim KVB. DM (preko 40 godina starosti), bubrežna bolest ili jedan visoko povišen faktor rizika (Tabela 5).	I	C	II, 25

KV-kardiovaskularni; DM-dijabetes melitus; SCORE-sistematska provera koronarnog rizika, ^aklasa preporuke, ^bnivo dokazanosti, ^czasnovano na preporukama

2.3.1. 10-godišnji kardiovaskularni rizik

Mnogi sistemi za procenu CV rizika su nedostupni za upotrebu kod naizgled zdravih pojedinaca (tabela 2), uključujući Framnngham, SCORE, ASIGN (CV rizik procenjen prema modelu „Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Q – Risk, PROCM (Prospective Cardiovascular Munster Study), CUORE, Pooled Cohort equation, Arriba i Globorisk. U praksi, većina sistema za procenu rizika funkcioniše prilično ujednačeno kada se primeni na populaciju koju je moguće komparirati sa onom iz koje je sistem izveden. Od 2003. godine Evropski vodič za CV prevenciju u kliničkoj praksi je preporučio primenu SCORE sistema, jer je zasnovan na velikoj evropskoj kohortnoj bazi podataka. SCORE sistem je sveopšte priznat.

Tabela 3. pokazuje prednosti SCORE sistema

SCORE sistem procenjuje 10-godišnji rizik od prvog fatalnog događaja uzrokovanih aterosklerozom. Sve šifre Internacionih klasifikacija bolesti (ICD) za koje se može predpostaviti da označavaju aterosklerozu, jesu uključene u skor sistem, uključujući CAD, cerebrovaskularni inzult i aneurizmu abdominalne aorte. Tradicionalno većina sistema procenjuje samo CAD; međutim, brojni noviji sistemi za procenu rizika su promenjeni te procenjuju rizike svih CVDs.

Izbor CV mortaliteta pre nego totalnog (fatalnog plus ne fatalnog) događaja razmatran je, iako nije univerzalno popularan. Stopa nefatalnog događaja zavisi od definicije i od metode konstatacije. Kritički gledano, korišćenje mortaliteta omogućava rekalibraciju tokom vremena. Svaki sistem za procenu rizika je precenio mortalitet u državama u kojim je on opao, i potcenio u državama u kojim je u porastu. Rekalibracija dozvoljava sekularne promene, ako su dostupni up – to date mortaliti i prevalenca rizika faktora. Kvalitet podataka ne dopušta ovo za ne-fatalne događaje. Iz tih razloga, grafikoni CV mortaliteta su korišćeni i rekalibrirani za mnoge evropske zemlje.

Prirodno, rizik od totalnih fatalnih i nefatalnih događaja je veći kako kliničari češće traže da rizik bude izračunat. Podaci SCORE-a pokazuju da je ukupni rizik od CV događaja oko tri puta veći od rizika od fatalnog CVD za muškarce, tako SCORE rizik od fatalnog CVD od 5 % se prevodi u fatalni plus nefatalni CV rizik od oko 15 %; multipliciranje od oko četiri puta kod žena i nešto manje od tri u starijih osoba, kod kojih je više verovatno da će prvi događaj biti fatalan.

Kao što je napisano u uvodu, prag za reakciju je problematičan s obzirom da je rizik sve prisutan, i ne postoji, na primer, momenat kada bi se moglo reći da je medicamentni tretman apsolutno indikovan. Jasno je, odluku o početku terapije treba zasnovati na preferencama samog pacijenta.

Delimičan problem postoji kod mlađih ljudi sa visokim nivoom riziko-faktora gde nizak apsolutni rizik prikriva veoma visok relativni rizik i zahteva intenzivne savete o promeni životnog stila. Nekoliko pristupa u komunikaciji sa mlađim ljudima pod rizikom je prezentovan (2.5.1.). To uključuje korišćenje relativnog rizika ili „risk age“ ili „lifetime risk“. Cilj takve komunikacije je promena životnog stila koja može bitno redukovati relativni rizik, a takođe i jednako dobro smanjiti uticaj sa godinama nadolazećih rizika.

Tabela 2. Aktuelni sistem za procenu rizika od kardiovaskularnih bolesti za primenu kod naizgled zdravih ljudi.

	Framlingham	Score	Assign-Score	Qrisk 46-2; Qrisk 47	Program	Studijski Izvedena Tabela	Cuore	Globorisk
Podatak	Prospektivne studije: Framlingham Heart studija i Framlingham offspring studija; Poslednja verzija uključuje obe	12 izvedenih Prospektivnih studija	SHHEC Prospektivna studija	QASEARCH podaci	Prospektivna studija	4 izvedene Prospektivne Studije ARIC CHS CARDA Framlingham (originalna u offspring)	CUORE	DENVAOON tabela 8 prospektivnih studija-Aterosklerotksi rizik u populaciji, kardiovaskularna studija, Framlinham studija, original i offspring
Populacija	Generalna populacija, Framlingham, Manchester, SAD	12 prospektivnih studija iz 11 evropskih zemalja	Slučajni primeri iz celokupne populacije Škotske	Podaci sakupljeni od 1984-2003 iz GP baze-uklojeni podaci koji nedostaju	Zdravi radnici	Osnove iz 1987, 1990, 1992	1980. i 1990.	8 prospektivnih studija iz Severne Amerike
Veličina uzorka	3969 muških 4522 ženskih	117 098 muških 88 080 ženskih	6540 muških 6757 ženskih	1,28 miliona muških 2,29 ženskih	18 460 muških 8515 ženskih	11 240 žena bele rase 9098 muškaraca bele rase 2641 afro-američkih žena i 1647 žena	7520 muških 13 127 žena	33 323 muških 16 806 žena
Računica	10-ogodišnji rizik u razvoj	10-godišnji rizik smrtnosti	10-godišnji rizik KV događaja	10-godišnji rizik Kv događaja	Dva odvojena rezultat uključuju 10-godišnji rizik većih koronarnih događaja i cerebroishemski rizik	10-godišnji rizik za aterosklerozu	10-godišnji rizik za razvoj prvih velikih KV događaja	10-godišnji rizik za fatalne KV događaje
Godine	30–75	40–55	30–74	35–74	20–75	20–79	35–69	40–84
Parametri	Pol, godine, holesterol, pušenje, DM, hipertenzija	Pol, godine, holesterol, pušenje, DM, verzije za korišćenje u visoko i niskorizičnim zemljama	Pol, godine, holesterol, pušenje, DM, porodična anamnema	Pol, godine, holesterol, pušenje, DM, porodična anamnema, BMI, hronične bolesti	Godine, pol, LDL, HDL, DM, pušenje	Godine, pol, hiperenzija, DM, pušenje	Godine, pol, hiperenzija, antihipertenzivna terapija i pušenje	Godine, pol, pušenje, holesterol, DM, sistolni pritisak
Komentari/otkrića	Poslednje verzije uključuju verzije isključivo zasnovane na nelaboratorijskim parametrima	Nacionalno razvijene sisteme	Q risk uključuje internacionalne teme da se prilagode interakcijama između godina i nekih varijabli	Nedavne promene metoda dozvoljavaju procenu rizika prenjenih kod žena i većeg raspona godina	Rizik specifičan beta koeficijent za faktore rizika je uvršten.		Reevaluacija je preuzeta u 11 zemalja	
Preporuke vodiča	NCEP vodič, CV vodič	Evropski vodič za CVB prevenciju	SING	NICE vodič	Internacionalni vodič za prevenciju koronarnih bolesti	2003 AHA ACC vodič		

Drugi problem je povezan sa starijom populacijom. U nekim dobnim kategorijama, ogromna većina, naročito muškarci, imaju procenjen rizik od CV smrti na preko 5–10 %, bazirano samo prema godinama (i polu), u slučaju da su drugi riziko faktori niski. To može dovesti do prekomerne upotrebe lekova kod starijih.

Prednosti i ograničenja u korišćenju Score grafikona

PREDNOSTI

Sveobuhvatni, laki za korišćenje
Usaglašeni sa najčešćim terminima za fakore rizika među profesionalcima
Dozvoljavaju više objektivno posmatranje rizika
Uzimaju u obzir multifaktorski uticaj nasleđa u nastanku KVB
Dozvoljava felksibilnost u rukovođenju, ako idealan nivo faktora rizika ne može biti dostignut, celokupan rizik se i dalje može smanjiti ako se smanje ostali faktori rizika.
Nosi se sa problemima niskog apsolutnog faktora rizika kod mlađih sa više faktora rizika: grafikon za relativan faktor rizika nam pomaže u prikazivanju kako mlađi ljudi sa niskim apsolutnim faktorom rizika mogu biti u konstantno visokom ili značajno redukovanim relativnom riziku; parametar kao što je *godine starosti* se takođe može koristiti u ovoj situaciji.

OGRANIČENJA

Procenjuje fatalni, ali ne totalni (fatalni+ne-fatalno) KV rizik za razloge izvan teksta.
Adaptiran za različite evropske nacije, ali ne i za različite etničke grupe unutar ovih nacija.
Ograničeno za većinu determinanti rizika.
Drugi sistemi su više funkcionalni, iako je primenjivost u većini zemalja neznatna.
Ograničen raspon godina (40-65 godina).

Ovo pitanje je obrađeno kasnije u poglavlju. Treba zapamtiti da su podaci RCT za korišćenje medikamentne terapije ograničeni (uputiti na poglavlje 2.5.2.).

Procena uloge lipoproteina visokog denziteta holesterola (HDL-C) u riziku je ponovo ispitana korišćenjem SCORE baze podataka. Uopšteno, HDL ima skroman ali koristan efekat u redefinisanju procene rizika, ali to nije slučaj u nekim nisko rizičnih populacijama. Ocenjivanje HDL-C je delimično važno kod procenjivanja rizika koji je iznad praga za intenzivno delovanje, gde mnogi od ovih subjekata zahtevaju intenzivne savete ako je njihov HDL-C nizak. SCORE grafikon je inkorporirao HDL-C u dodatku Figure B-I. U ovim grafikonima je korišćen kategorički. Elektronska verzija SCORE-a HeartScore modifikovan je da koristi HDL-C u proračunu kontinuirane baze i njihove veće tačnosti.

O ulogi plazma triglicerida kao prediktora CVD diskutovalo se (debatovalo) mnogo godina. Trigliceridi su proglašeni za riziko faktor korišćenjem univerzalnih analiza, ali njihov efekat je atenuiran podešavanjem drugih faktora, naročito HDL-C.

Razmatranje uticaja ostalih faktora rizika kao što su telesna masa, porodična istorija i drugih, veoma je ograničeno ramatrujućem samo grafikona na papiru. Potrebno je naglasiti da iako su mnogi faktori rizika identifikovani, njihov doprinos proceni apsolutnog CV rizika je veoma skroman. Skroman doprinos navedenih faktora rizika prisutan je i prilikom reklasifikacije individualnog u drugu grupu rizike. (tabela 4)

Primeri modifikatora rizika koji imaju potencijal za reklassifikaciju.

Socioekonomski status, socijalna izolacija, ili nedostatak socijalne podrške
Pozitivna porodična anamneza ranih KVB
BMI i centralna gojaznost
CT koronarni kalcijum rezultat
Aterosklerotski plakovi registrovani skenerom karotida
ABI

ABI - indeks krvnog pritiska članak-nadlaktica

SCORE grafikoni su prikazani kao Figure 1–4, uključujući grafikone relativnog rizika (Figura 3). Sledi instrukcije i o njihovoj upotrebi.

Potrebno je naglasiti da Figura 3 prikazuje relativni a ne apsolutni rizik. Imajući ovo na umu, kod osobe koja bi na osnovu rizika bila kategorizovana u desno gornje polje, sa multiplim CV rizicima, postoji 12 puta veći rizik od osobe sa normalnim nivoom rizika iz levog donjeg polja. Ova informacija može biti od koristi prilikom savetovanja mlade osobe, sa niskim apsolutnim a visokim relativnim rizikom, o potrebi za promenom stila života.

2.3.2. Rizikom modifikovana kardiovaskularna starost (RMKS)

Rizikom modifikovana kardiovaskularna starost osobe sa nekoliko CV rizika je ekvivalenta dobu osobe istog pola sa istim brojem CV rizika, ali sa idealnim nivoima navedenih faktora rizika. Primer je 40-godišnjak koji sa visokim nivoima određenih riziko-faktora može imati 60 godina rizikom modifikovane CV starosti jer mu je stepen rizika jednak sa 60-godišnjakom sa idealnim nivoima istih faktora rizika (npr. nepušač, sa nivom holesterola od 4 mmol/l i tenzijom od 120/80 mmHg). Rizikom modifikovana CV starost rizika je intuitivan i lako razumljiv pokazatelj verovatne redukcije očekivane dužine života kojoj je mlada osoba sa niskim apsolutnim ali visokim relativnim rizikom od CVD izložena ukoliko ne usovoji predložene preventivne mere. Tabela A prikazuje kombinacije raznih faktora rizika unesene u tabelu u cilju tačnije procene kardiovaskularnog rizika. Rizikom modifikovana kardiovaskularna starost se automatski izračunava u okviru poslednje revizije HeartScore.

Dokazano je da je rizikom modifikovana kardiovaskularna starost nezavisna od CV „endpoints“, koja rešava dilemu upotrebe sistema procene rizika zasnovanih na CV mortalitetu ili na sumi svih CV parametara. RMKS može biti upotrebljena u svim populacijama bez obzira na osnovni rizik i sekularne promene u mortalitetu i na ovaj način izbegava potrebu za rekalibracijom. Za sada, RMKS je preporučena prilikom informisanja bolesnika o stepenu rizika, posebno mlađih osoba sa niskim apsolutnim ali visokim relativnim rizikom.

2.3.3. „Lifetime“ ili 10-godišnja procena CV rizika

Konvencionalni modeli predikcije CV rizika zasnovani su na 10-godišnjoj proceni. „Lifetime“ CV modeli procene rizika identificuju visokorizične individue kako u kratkom tako i dugom periodu. Ovakvi prediktivni modeli

uzumaju u obzir i rizike nastale od komorbiditeti i njihovi sumirani rizik na preostali životni vek individue.

Uočljivo je da 10-godišnji model najbolje identificuje individue za koje se očekuje da će ubrzo nakon uvođenja medikamentozne terapije imati najviše benefita. Medikamentozni tretman daje rezultate u kratkom roku te se bolesnik o stepenu rizika može informisati na kratkoročnoj osnovi, kao što je 10-godišnji rizik. Problem sa kratkoročnim procenama rizika je veliki uticaj starosne dobi i kao posledica toga mali broj mlađih osoba, posebno žena, dostižu ciljani efekat terapije. Zbog toga postoji pitanje da li „lifetime“ procena CV rizika može uticati na bolje razumevanja CV rizika, posebno od strane mlađih osoba i žena.

Nedostaju dokazi o iskoristivnosti „lifetime“ procene CV rizika prilikom razmatranja uvođenja terapijskih modaliteta. Takođe nedostaju suficijetni podaci za sveobuhvatnu „lifetime“ procenu rizika, kao i jasni pragovi za smislenu kategorizaciju. Davanje „lifetime“ procene CV rizika za grupe sa visokorizičnim mortalitetom usled ne-kardiovaskularnih komorbiditeta može biti veoma teško za interpretaciju. Posebno nedostaju dokazi o upotrebi celoživotne preventivne terapije (BP ili statina) kod mlađih osoba sa niskim kratkoročnim ali visokim „lifetime“ rizikom od CV bolesti. Iz navedenih razloga ne preporučujemo upotrebu „lifetime“ procene rizika prilikom odluke o uvođenju terapije. Međutim, poput RMKS ili relativnog rizika, „lifetime“ procena CV rizika može biti veoma korisno oružje u prezentovanju rizika individuama sa visokim dugoročnim stepenom rizika, ali sa niskim 10-godišnjim stepenom rizika od CV događaja, kao što su mlađi ljudi. Bilo koji pristup da je upotrebljen, kako osoba stari, u slučajevima kada je apsolutni rizik nizak, a relativni rizik visok ili je RMSK visok, svest o promeni životnih navika ili eventuałnom uvođenju medikamentozne terapije mora biti prisutna. RMKS ili „lifetime“ rizik su bliže relativnom nego apsolutnom riziku, a nijedna ne pruža jasne dokaze o potrebi uvođenja medikamentozne terapije.

2.3.4. Nisko rizične, visokorizične i veoma visoko rizične države

Države koje su uzete u razmatranje jesu one sa nacionalnim udurženjima kardiologa koja su članovi ESC, kako evropskih tako i van evropskih.

2.3.4.1. Koje su zemlje sa niskim rizikom?

Činjenica da je stopa CVD mortaliteta značajno opala u mnogim evropskim država dovela je do toga da je više država prešlo u kategoriju niskog rizika. Dok su sve granične vrednosti arbitrarne i otvorene za debatu, u ovim vodicima granične vrednosti, da bi se država svrstala u grupu nisko rizičnih, zasnovane su na godinama korigovanim 2012 CVD stopama mortaliteta u grupi ljudi od 45 do 75 godina starosti (<225/100 000 kod muškaraca i <175/100 000 kod žena). Uzimajući u obzir ove parametre sledeće države spadaju u grupu nisko rizičnih: Andora, Austrija, Belgija, Kipar, Danska, Finska, Francuska, Nemačka, Grčka, Island, Irska, Izrael, Italija, Luksemburg, Malta, Monako, Holandija, Norveška, Portugal, San Marino, Slovenija, Španija, Švedska, Švajcarska i Velika Britanija.

2.3.4.1.

Visokorizične države jesu: Bosna i Hercegovina, Hrvatska, Česka, Estonija, Mađarska, Litvanija, Crna Gora, Maroko, Poljska, Rumunija, Srbija, Slovačka, Tunis i Turska.

Kod veoma visokorizičnih država stepen rizika je više nego dvostruko veći nego kod država sa niskim rizikom (npr. CVD >450/100 000 za muškarce i >340/100 000 za žene). Plus odnos žene/muškarci je emanji nego kod nisko rizičnih država, ukazujući na značajne probleme u ženskoj populaciji. Veoma visokorizične zemlje su: Albanija, Alžir, Jermenija, Azerbejdžan, Belorusija, Bugarska, Egipt, Gruzija, Kazakstan, Kirgistan, Letonija, Makedonija, Moldavija, Rusija, Sirija, Tadžikistan, Turkmenistan, Ukrajina i Uzbekistan.

2.3.5. Uputstvo za upotrebu tabela za procenu rizika

Score tabele se koriste kod naizgled zdravih ljudi, a ne kod onih sa već dijagnostikovanim CVD, onih koji su već visokorizični bilo zbog CV bolesti, hroničnih bolesti bubrega (CKD, pogledati deo 2.4.5.1), ili iz drugih razloga (DM, pogledati deo 3.a8), i kojima je intenzivna redukcija rizika neophodna u svakom slučaju.

10-godišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti u populaciji sa visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti

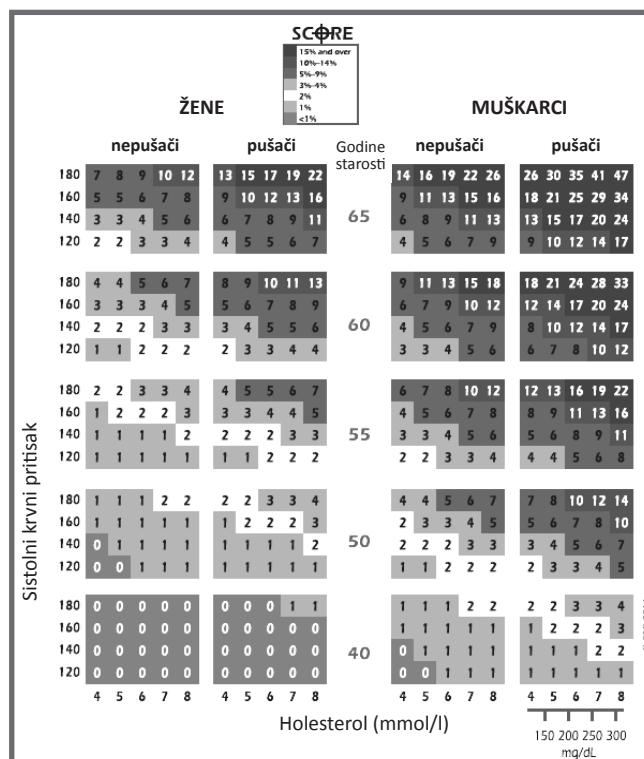


Tabela 1. SCORE: 10-godišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti u populaciji zemalja sa visokim kardiovaskularnim rizikom baziranim na praćenju: godina starosti, sistolnog krvnog pritiska, ukupnog holesterola.

Upotreba tabele sa niskim rizikom preporučena je za navedene države. Upotreba tabele sa visokim rizikom preporučena je za sve ostale evropske i mediteranske države, uzimajući u obzir da njihova upotreba može

potceniti rizik u državama sa veoma visokim rizikom (pogledati gore). Nekoliko država je pristupilo nacionalnoj rekalibraciji usled promene mortaliteta tokom vremena i promene distribucije faktora rizika. Takve tabele verovatno bolje reprezentuju nivo rizika.

Da bi se procenio individualni 10-godišnji rizik od CV smrti, potrebno je pronaći tabelu za odgovarajući pol, pušački status i dob. U tabeli je potrebno pronaći deo sa najbližim BP i ukupnim holesterolom. Procenu rizika je potrebno modifikovati ka višem stepenu kako se osoba približava sledećoj starosnoj grupi.

Dok granične vrednosti nisu uvek upotrebljive, stepen savetovanja o potrebi prevencije neophodno je intezivirati sa porastom rizika. Efeket intervencije na absolutnu verovatnoću razvoja CV događaja raste sa povećanjem bazičnog rizika i predstavlja broj individua koje je potrebno tretirati kako bi se prevenirao i smanjio jedan CV događaj pri povećanju rizika.

10-godišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti u populaciji sa niskim kardiovaskularnim rizikom

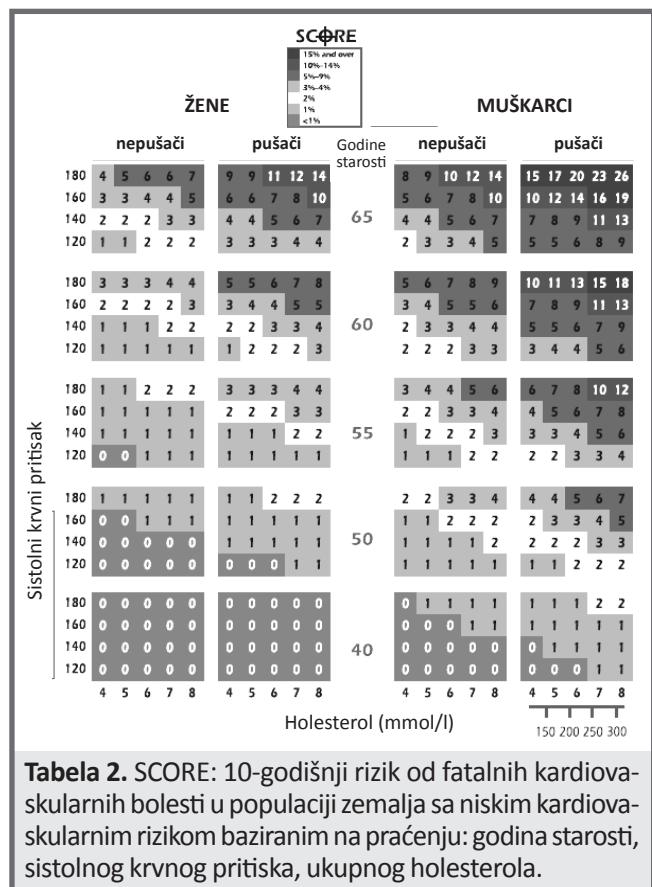


Tabela 2. SCORE: 10-godišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti u populaciji zemalja sa niskim kardiovaskularnim rizikom baziranim na praćenju: godina starosti, sistolnog krvnog pritiska, ukupnog holesterola.

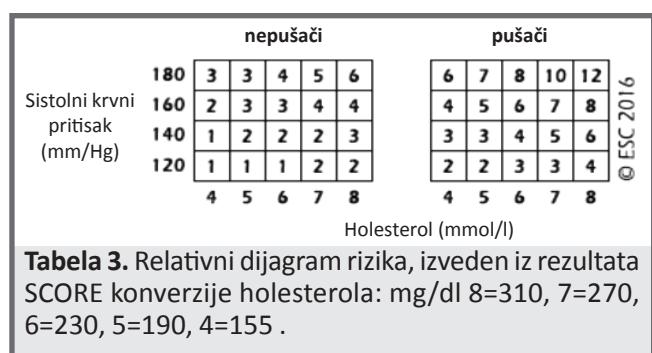
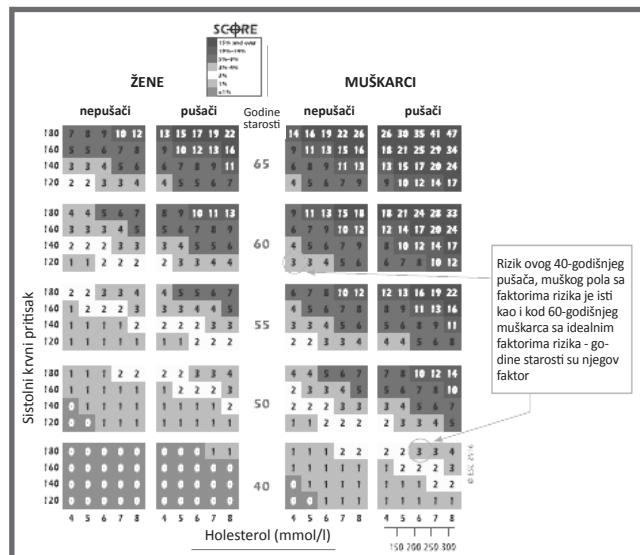


Tabela 3. Relativni dijagram rizika, izведен iz rezultata SCORE konverzije holesterola: mg/dl 8=310, 7=270, 6=230, 5=190, 4=155 .

10-godišnji rizik od fatalnih kardiovaskularnih bolesti u populaciji sa visokim kardiovaskularnim rizikom.



SCORE grafikon (za upotrebu u zemljama Evrope sa visokim faktorima rizika) prikazuje kako se godine starosti kao faktor rizika mogu očitati sa grafikona SCORE.

Nisko do umereno rizičnim osobama (calculated SCORE < 5 %) potrebno je ponuditi savete u cilju održavanja njihovo niskog do umerenog statusa.

Visoko rizične osobe (calculated SCORE ≥ 5 % i <10 %) jesu kandidati za intezivno savetovanje o promeni stila života i eventualno uvođenje medikamentoznog tretmana.

Veoma visoko rizične osobe (calculated SCORE ≥10 %) često zahtevaju medikamentozni tretman. U grupi ljudi starijih od 60 godina ovi nivoi se moraju blaže interpretirati, jer je njihov dobro specifičan rizik oko ovog nivoa, čak i u slučaju kada su nivoi CV rizika normalni. Posebno treba obeshrabriti nekritično uvođenje medikamentozne terapije kod svih starijih ljudi kod kojih je SCORE rizika preko ≥10 %.

Prilikom upotrebe tabela potrebno je znati sledeće:

Tabele pomažu u proceni rizika, ali moraju biti interpretirane zajedno sa znanjem i iskustvom kliničara uzmajući u obzir faktore koji mogu modifikovati izračunati rizika (pogledati dole).

Relativni rizik može biti visok kod madih osoba, iako je apsolutni 10-godišnji nivo nizak, jer se očekivani CV događaji dešavaju kasnije u životu. Relativna tabela rizika ili procena RMKS mogu biti korisni u identifikovanju i savetovanju takvih individua. (Tabela 5)

Manji stepen rizika kod žena objašnjava se činjenicom da je stepen rizika umanjen za 10 godina, tj. da je stepen rizika kod 60-godišnje žene slična onom kod 50-godišnjeg muškarca. Nažalost, više žena nego muškaraca umire od CVD.

Tabele mogu biti pokazatelji efekta redukcije rizikofaktora, pod uslovom da prođe određeno vreme pre no što se rizik redukuje i da rezultati RCT generelno daju bolju procenu benefita od intervencije. Individue koje prestanu sa pušenjem generalno prepovoljavaju svoj rizik od nastanka CV događaja.

Tabela 5. Rizične kategorije¹⁵

Veoma visok rizik	Osoba sa jednom od navedenih karakteristika: <ul style="list-style-type: none"> Osoba sa potvrđenim kardiovaskularnim oboljenjem, klinički manifestnim ili potvrđenim dijagnostičkim testovima. Potvrđena klinički manifestna bolest predstavlja preboleli akutni infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, prethodno urađena koronarna revaskularizacija ili druga arterijska revaskularizaciona procedura, moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak, aortna aneurizma ili periferna arterijska bolest. Klinički nemanifestna dokumentovana kardiovaskularna bolest podrazumeva hemodinamski signifikantan plak registrovan na koronarnoj angiografiji ili karotidnom ultrazvučnom pregledu. Ne uključuje parametar kao što je debljina intime medije karotidne arterije. Dijabetes melitus sa oštećenjem ciljnih organa, kao što je proteinurija, ili udružen sa faktorom rizika kao što je pušenje, hiperholisterolemija ili hipertenzija. Viskok stepen hronične bubrežne slabosti (GFR manji od 30 ml/min/1.73 m²) Izračunata vrednost SCORE-a veća ili jednaka od 10%
Visok rizik	Osobe sa: <ul style="list-style-type: none"> Višestruko povišenim faktorom rizika, naročito holesterol veći od 8 mmol/l (veći od 310 mg/dl) (na primer porodična hiperholisterolemija) ili krvni pritisak veći ili jednak 180/110 mmHg Osobe obolele od dijabetes melitusa (osim mladih osoba obolelih od DM tip I i bez ostalih faktora rizika mogu imati umeren ili mali rizik) Umerena bubrežna slabost (GFR 30-59 ml/min/1.73 m²) Izračunata vrednost SCORE-a ≥5% i <10%
Umeren rizik	SCORE ≥1% i < 5% za desetogodišnji period. Mnoge sredovečne osobe pripadaju ovoj kategoriji.
Nizak rizik	SCORE < 1%

2.3.6. Parametri koji utiču na totalni kardiovaskularni rizik

Pored velikih konvencionalnih faktora CV rizika uključenih u tabeli rizika postoje i drugi faktori rizika koji mogu biti relevantni u porcentu totalnog CVD rizika. Operativna grupa preporučuje procenu dodatnih faktora rizika ako isti utiču na klasifikaciju rizika (npr. računanjem NRI – net reclassification index) i ako je njihova procena upotrebljiva u svakodnevnoj praksi. Generalno, reklasifikacija je najkorisnija u slučajevima kada je rizik individue blizu graničnih vrednosti, kao kada je SCORE rizik blizu 5 %. U veoma rizičnim ili veoma nisko rizičnim situacijama, uticaj dodatnih faktora rizika neće imati značajan uticaj na dalji postupak. Dok prisustvo parametara koji modifikuju rizik može povećati nivo ukupnog rizika individue, dотле njihovo odsustvo dovodi do smanjenja procenjenog nivoa rizika.

Tabela 4 navodi primere koji ispunjavaju gore navedene kriterijume. Još nekoliko faktora često spominjanih u literaturi, ali koji nemaju značajan uticaj na modifikaciju procene rizika, biće razmotreni u paragrafima koji slede. Takođe će biti razmotreni uloga entičkog porekla i specifičnih stanja ili bolesti koji mogu biti udruženi sa višim rizikom od izračunatog, kao što su CKV, autoimune bolesti itd. Način na koji su ovi parametri povezani sa CV rizikom veoma su raznoliki. Socijalno izopštavanje i gojaznost jesu primer povezanosti kao „uzrok uzroka“ CVD, i kao takvi mogu biti udruženi sa višim nivoom konvencionalnog faktora rizika. Porodična istorija može uticati na zajedničke spoljašnje faktore, genetske faktore ili oba. Markeri kao CT izračunat kalcijumski skor pre su indikatori prisustva bolesti nego rizici za budući ravoj bolesti.

2.3.7. Kategorije rizika: prioriteti

Individue sa visokim rizikom imaju najviše benefita od prevencija i ova činjenica kreira prioritete koji su navedeni u tabeli 5.

2.3.8. Ciljevi izračunavanja rizika

Ciljevi i visina faktora rizika za važne CV faktore rizika navedeni su u tabeli 6.

2.3.9. Zaključci

Procena totalnog CV rizika ostaje krucijalni deo ovog vodiča. Prioriteti (kategorije rizika) definisani u ovom delu namenjeni su za kliničku upotrebu i odražavaju činjenicu da kod onih sa najvećim rizikom od CVD događaja preventivne mere daju najbolje rezultate. Ovaj pristup trebalo bi da bude komplementaran sa javnim naporom u cilju smanjenja nivoa rizika zajednice i promovisanjem zdravog načina života. Princip procene rizika i definisanje prioriteta odražava pokušaj da se kompleksne stvari simplifikuju i učine dostupnijim, ali ih činjenica da su simplifikovane čini podložnim kritikama. Iznad svega oni moraju biti interpretirani zajedno sa sveobuhvatnim znanjem kliničara o pacijentu zajedno sa lokalnim nalazom i stanjem.

Rupe u dokazima

Ne postoje novi RCT totalnog rizika za procenu i menadžment.

Mladi, žene, stari ljudi i nacionalne manjine nastavljaju da budu zapostavljene u kliničkim studijama.

Potrebna je sistematska komparacija postojećih međunarodnih vodiča kako bi se definisali delovi oko kojih postoje diskrepance kao i oni koji se u potpunosti podudaraju.

2.4. Ostali faktori rizika

2.4.1 Porodična istorija/ genetika

Ključne poruke:

Porodična istorija prerađenog CVD u prvom kolenu, pre 55 godine kod muškaraca i 65 godine kod žena, povećava rizika od CVD.

Ciljevi redukcije faktora rizka za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti¹⁶

Pušenje	Neizlaganje duvanu u bilo kojoj formi
Ishrana	Redukcija zasićenih masnih kiselina sa fokusom na žitarice, povrće, voće i ribu
Fizička aktivnost	Najmanje 150 minuta nedeljno umerene aerobne fizičke aktivnosti (30 minuta 5 dana nedeljno) ili 75 minuta nedeljno intenzivne fizičke aktivnosti (15 minuta 5 dana nedeljno)
Telesna masa	BMI 20-25 kg/m ² . Obim struka < 94 cm (muškarci) ili 80 cm (žene)
Krvni pritisak	< 140/90 mmHg
Lipidi LDL je primarni cilj	Osobe sa veoma visokim rizikom <1,8 mmol/l ili 50% smanjenje ukoliko je inicijalna vrednost iznosila između 1,8 i 3,5 mmol/l. Osobe sa visokim rizikom <2,6 mmol/l ili smanjenje za 50% ukoliko je inicijalna vrednost iznosila između 2,6 i 5,1 mmol/l. Osobe sa umerenim i niskim rizikom vrednost manja od 3 mmol/l.
HDL-C	Ne postoji referentna vrednost, ali vrednost >1 mmol/l kod muškaraca i 1,2 mmol/l ukazuje na nizak rizik.
Trigliceridi	Ne postoji referentna vrednost, ali vrednost <1,7 mmol/l ukazuje na nizak rizik. U slučaju povišene vrednosti, potrebno je sagledati i ostale faktore rizika.
Dijabetes melitus	HbA1C < 7 %

Nekoliko genskih markera je udruženo sa povećanim rizikom od CVD, ali njihova upotreba u svakodnevnoj praksi nije preporučljiva.

Preporuke za ispitivanje porodične istorije¹⁷

Preporuka	Klasa preporuka	Nivo dokaza	Referenca
Preporučeno je ispitivanje porodične istorije prevremenog oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti (fatalno ili nefatalno oboljevanje muških srodnika mlađih od 55 godina i ženskih srodnika mlađih od 65 godina)	I	C	71
Genetsko testiranje oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti u opštoj populaciji nije preporučeno	III	B	72, 73

2.4.1.1. Porodična istorija

Porodična istorija prerane CVD je grub ali jednostavan indikator rizika za razvoj CVD, koja se istovremeno odnosi na genetiku kao i na spoljašnje uticaje koji imaju efekta na sve članove domaćinstva. Positivna porodična istorija prerane CV smrti je povezana sa povećanim rizikom kako od ranog tako i sveobuhvatnog CVD. U nekoliko studija koje su simultano procenjivale i iznеле efekte porodične istorije i genskih skorova, dokazano je da je porodična istorija značajno povezana sa incidencnom CVD posle usklađivanja sa genetskim skorovima. Postoje ograničene informacije o uticaju podatka iz porodične istorije na mogućnosti bolje predikcije nastanka CVD izvan konvencionalnih CV faktora rizika. Jedno od mogućih objašnjena zasnovano je na činjenici da ne postoji jasna definicija porodične istorije i da konvencionalni CV faktori rizika mogu delimično objasniti uticaj porodične istorije.

Porodična istorija prernog CVD je jednostavna, lako dostupna informacija koja bi trebalo da bude deo procene CV rizika kod svih individua. Porodična istorija može biti faktor koji modifikuje nivo rizika za optimalni menadžment u slučaju kada se kalkulisani SCORE rizik nalazi blizu praga za donošenje odluke. Positivna porodična istorija išla bi u ovom slučaju u korist intezivnijeg delanja, dok bi njen izostanak vodio manje intezivnom delanju.

2.4.1.2.

Genetski skrinig i savetovanje jesu veoma efektivni kod nekih stanja, poput porodične hiperholisterolemije (pogledati deo 3a.7.9). Ovaj paragraf je fokusiran na genetski skrinig uperen ka visokom CV riziku u opštoj populaciji.

Nekoliko skorašnjih široko genskih studija identifikovalo je gene povezane se CVD. Pošto je efekat svakog genskog polimorfizma mali, većina studijskih programa je koristila skorove kako bi napravila sumaciju genskih komponenti. Ne postoji koncenkus koji geni i koji njihov pojedinačni korespondirajući polimorfizam treba biti implementovan u genetske skorove procene rizika, kao ni koje metode bi trebale biti upotrebljene u njihovom izračunavanju.

Udruženost genskih skorova i incidence nastanka CVD prospektivno je istraživana, korigujući glavne CV faktore rizika, pri čemu je većina studija pronašla značajnu povezanost, sa relativnim rizikom koji varira između 1.02 i 1.49 povećanja u jednom parametru skora. Mogućnost genskih skorova da predvide CV događaje izvan tradicionalnih CV faktora rizika (definisani od strane NRI) je potvrđeno u otprilike polovini studija. NRI je statistički pokazatelj koji pokazuje korist od dodavanja novih varijabli u jednačinu koja predviđa stepen rizika. Najveća poboljšanja u NRI uočena su kod individua sa umerenim rizikom, dok je malo ili nimalo benefita viđeno kod onih sa visokim rizikom. Jedna studija je dokazala da jedan dodatni CAD događaj na 318 skrinigovanih ljudi umerenog rizika može biti sprečen preventivnim

merama ako bi se uz već utvrđene faktore rizika izračunavali i CAD specifični genetski skorovi. Bitnu činjenicu predstavlja i varirajuća frekvenca genskog polimorfizma zbog koje rezultati mogu varirati među različitim populacijama. Novi kreirani genski skor zasnovan na 27 genskih varijacija omogućava identifikovanje subjekata sa povećanim rizikom od CAD, koji bi imali najviše benefita od terapije statinima, čak i posle modifikavanja rizika unošenjem porodične istorije. Međutim, veoma je verovatno da su neke pozitivne korelacije pitanje slučajnosti, pa su radi potvrde dobijenih rezultata potrebne studije sa istim finalnim rezultatima.

U ovom trenutku dostupni su mnogi komercijalni testovi koji omogućavaju skoro kompletну procenu genoma individue. Postoji jak pritisak da se informacije dobijene na ovaj način koriste za predikciju genskog rizika, kao i da gensko testiranje postane rutinska metoda. Uzimajući u obzir nedostatak konsenzusa koji genski markeri trebaju da budu uključeni, načina na koji genski skorovi rizika trebaju biti računati, kao i nesigurnosti koliko boljatka oni donose u CV predikciji rizika, upotreba genskih markera za predikciju CVD nije preporučena.

Nedostatak dokaza:

- Trebalo bi proceniti uticaj pozitivne porodične amneze na sadašnji SCORE sistem rizika.
- Buduće studije bi trebalo da procene uticaj različitih genetskih faktora na uticaj nastanka CVD kod različitih populacija, na broj preventiranih događaja i generalnu isplativost uključivanja genetskih podataka u procenu rizika.

2.4.2. Psihosocijalni faktori rizika

Ključne poruke:

- Nizak socio-ekonomski status, nedostatak socijalne pomoći, stres na poslu i u porodičnom životu, depresija, anksioznost i drugi mentalni poremećaji, doprinose riziku nastanka CVD i lošoj CVD prognozi, dok je odsustvo ovih stavki povezano sa nižim rizikom od razvoja CVD i boljom CVD prognozom.

- Psihosocijalni faktori rizika predstavljaju prepreku u lečenju i radu na poboljšanju životnog stila, kao i u promociji zdravlja kod pacijenata i populacije.

Preporuka za procenu psihosocijalnih faktora rizika

Preporuke	Klasa	Nivo	Reference
Procena psihosocijalnog faktora rizika, kroz klinički razgovor ili standardizovani upitnik, trebalo bi da omogući prepoznavanje mogućih ograničenja za promenu životnog stila ili pridržavanje lečenju, kod onih pojedinaca sa visokim rizikom od KVB ili sa već utvrđenom KVB.	IIa	B	90-92

KVB = kardiovaskularna bolest

Nizak socio-ekonomski status definije se niskim nivoom edukacije, niskim primanjima, radu na slabo plaćenim radnim mestima i životom u siromašnim

kvartovima, potvrđeno povećava rizik od CVD; kao i relativni rizik (RR) od CAD mortaliteta koji iznosi 1.3–2.0. Prema Framingovom skoru rizika, procenjeno je da dodatak socijalne deprivacije CV riziku značajno redukuje stepen nerazjašnjениh rizika CVD.

Ljudi koji su izolovani ili u diskonekciji sa drugima u povišenom su riziku od razvoja prerane smrti od CAD. Slično tome, nedostatak socijalne pomoći povećava CAD rizik i pogoršava njihovu prognozu.

Akutni stresni događaj igra ulogu tragera za nastanak akutnog koronarnog događaja (ACS). Ovi stresori u koje ubrajamo izloženost prirodnim katastrofama, kao i lični stresovi (npr. poraz ili drugi ozbiljni životni događaji) rezultiraju aktivnim jakim negativnim emocijama (npr. naletima besa ili bola). Nakon smrti bliske osobe, incidenta akutnog infarkta miokarda (AMI) povećava se za 21 put u prva 24h, a opada sa narednim danima.

Hronični stres na poslu (npr. posao sa puno radnih sati, prekovremen rad, visoki psihološki zahtevi, nepravda i naprezanje) prediktori su prevremenog incidenta CAD u muškaraca (RR oko 1.2–1.5). Dugotrajna stresna situacija u porodici povećava razvoj CAD za RR oko 2.7–4.0.

Klinička depresija ili depresivni sindrom su prediktori CAD (RR 1.6–1.9) i pogoršavaju prognozu (RR 1.6–2.4). Vitalna iscrpljenost, koja se najčešće reprezentuje somatskim simptomima depresije, signifikantno doprinosi pojavi CAD (populaciono propisan rizik za žene 21,1 %, a 27,7 % za muškarce). Panični napadi takođe značajno povećavaju CD (RR4,2). Anksioznost je nezavisni faktor rizika za pojavu CAD (RR 1,3) i mortalita zbog AMI (odnos kvote (OR) 1,2) i kardijalnog događaja (OR 1,7).

Meta-analize beleže 1,5 preklapajućih faktora rizika za CVD, 1,2 za CAD i 1,7 za cerebrovaskularni inzult kod pacijenata sa shizofrenijom i 1,3 preklapajuća faktora rizika za CAD kod onih sa regulisanom depresijom i pacijenata sa posttraumatskim stresnim događajem.

Neprijateljstvo je lična osobina koja se karakteriše dugotrajnim nepoverenjem, besom i ljutnjom, koja može da preraste u agresiju i nedostatak socijalne komunikacije. Meta analize potvrđuju da su ljutnja i neprijateljstvo povezani sa malim ali ipak značajnim povećanjem rizika od CV događaja, kako u zdravoj tako i u CVD populaciji (RR1,2). Tip „D“ (depresivnih) ličnosti podrazumeva trajnu tendenciju u osećaju širokog spektra negativnih emocija (negativan afekat) i inhibiciju samopromocije u odnosu sa drugima (socijalna inhibicija). Tip D ličnosti je dokazan kao loš prediktor kod pacijenata sa CAD (RR 2,2). U većini situacija, postoje grupe psihosocijalnih faktora rizika kod pojedinaca ili grupa, npr. žene i muškarci niskog ekonomskog statusa i sa hroničnim stresom imaju veće šanse da budu depresivni, neprijatni i socijalno izolovani. INTER HEART studija je pokazala da su grupe psihosocijalnih faktora rizika (kao što je socijalna deprivacija, stres na poslu ili u porodici, depresija...) povezane sa povećanim rizikom od nastanka IM (RR 3,5 za žene, i 2,3 za muškarce). Populaciono proračunat rizik za žene je 40 % a za muškarce 25 %.

Mehanizam koji povezuje psihosocijalne faktore u povećanju CV rizika uključuje nezdrav način života (nikećinjam, nezdrav način ishrane i manjak fizičke aktivnosti), kao i nedostatak u pridržavanju preporuka za

korekciju štetnih navika i korišćenje medikamentne terapije. Takođe, depresija ili hroničan stres su povezani sa izmenama u funkcionisanju hipotalamičko-hipofizne osovine i drugih endokrinih žlezda, koje utiču na homeostazu i inflamatorne procese, endotelijalnu funkciju i miokardnu perfuziju. Povećan rizik kod pacijenata sa depresijom može biti i posledica dejstva tricikličnih antidepresiva.

Procenu psihosocijalnih faktora kod pacijenata i osoba sa CV rizikom bi trebalo koristiti kao modifikovani prediktor CV rizika, naročito kod osoba sa graničnim SCORE rizikom. Takođe, psihosocijalni faktori mogu pomoći u prepoznavanju mnogih barijera koje koče promenu životnog stila i pridržavanju propisane terapije.

Standardizovane metode za procenu psihosocijalnih faktora rizika su dostupne u mnogim zemljama i na mnogim jezicima. Alternativno, preliminarna procena psihosocijalnih faktora može biti urađena i bez fizičko-kliničkog pregleda. (Tabela 7).

Nedostatak dokaza:

- Ostaje nepoznato da li rutinski skrining psihosocijalnih faktora doprinosi manjem broju kardijalnih događaja.

Tabela 7. Osnovna pitanja za procenu psihosocijalnih riziko faktora u kliničkoj praksi

Nizak socio-ekonomski status	Koji je vaš najviši stepen obrazovanja? Da li ste fizički radnik?
Stres na poslu i u kući	Da li održavate kontrolu nad većinom obaveza na poslu? Da li je vaša nagrada prikladna za vaš trud? Da li imate ozbiljne problem sa vašim supružnikom?
Socijalno okruženje	Da li živate sami? Da li se povlačite u sebe? Da li ste izgubili važnu stvar ili prijatelja u poslednjih godinu dana?
Depresija	Da li se osećate bezvoljo, depresivno i beznadežno? Da li ste izgubili interesovanje i zadovoljstvo u životu?
Anksioznost	Da li se iznenada osećaš srećno ili panično? Da li često ne možete da zaustavite ili kontrolišete zabrinutost?
Neprijateljstvo	Da li se često naljutite zbog sitnica? Da li se često iznervirate zbog navika drugih ljudi?
Tip D osobe	Uopšteno, da li se često osećate iznervirano, iziritano ili depresivno? Da li izbegavate da podelite svoje mišljenje i osećanja sa drugim ljudima?
Post traumatski stresni događaj	Da li ste bili izloženi traumatskom događaju? Dali patite od noćnih mora ili iluzovanih misli?
Drugi poremećaji	Dali patite od drugih poremećaja

2.4.3. Krvni i urinarni biomarkeri

KV krvni i urinarni biomarkeri ili uopšte nemaju ili imaju limitiran značaj u proceni CVD rizika prema SCORE sistemu.

Postoje dokazi o pristrasnosti prilikom objavljivanja dokaza o novim biomarkerima kardiovaskularnog rizika, što doprinosi značajnije povezanosti i potencijalno većem značaju.

Preporuke	Klasa	Nivo	Ref
Rutinska procena cirkulatornih i urinarnih biomarkera se ne preporučuje za stratifikaciju kardiovaskularnog rizika	III	B	114, 115

Generalno, biomarkeri se mogu klasifikovati u inflamatorne (npr. CRP, fibrinogen), trombotske (homocistein, lipoprotein povezan sa fosfolipazom A2), glukozo i lipidno povezane markere (npr. apolipoprotein) i organ specifične markere (npr. bubrežni, srčani...). Međutim, u svrhu procene uopštenog CV rizika, ove razlike nisu relevantne. Takođe, prospективna stratifikacija rizika (predikcija budućih CV rizika) postavlja pitanje da li su biomarkeri uzročno povezani sa CVD ili su možda markeri u pretkliničkoj fazi gotovo irelevantni.

Među najobjimnijim studijama i diskusijama je biomarker hsCRP. Ovaj biomarker pokazuje doslednost kroz mnoge prospективne studije kao faktor rizika integriran u mnoge metaboličke i inflamatorne faktore sa malim uticajem, sa RR koji se približava klasičnim faktorima rizika. Međutim, doprinos već postojećim metodama za procenu CV rizika je verovatno mali.

Meta-analize i sistemski članci sugerisu da velika većina drugih krvnih i urinarnih biomarkera ima malu ili uopšte nema dokazanu mogućnost da poboljšaju klasifikaciju rizika. Međutim, obim na kom je testirana njihova sposobnost za poboljšanje stratifikacije rizika značajno varira sa jakim dokazima o zabeleženim navikama.

Organ specifični biomarkeri mogu biti značajni u uvođenju terapije u specifičnim stanjima (npr. albuminurija kod hipertenzije ili dijabetesa može predvideti bubrežnu disfunkciju i naložiti renoprotektivnu intervenciju) (vidi poglavje 3A).

Ako, uprkos preprekama, biomarkeri budu korišćeni kao rizik modifikatori, značajno je zabeležiti da nepovoljni profili biomarkera mogu biti povezani sa nešto višim rizikom, kao što su i bolji profili biomarkera povezani sa nižim rizikom nego što je prvo bitno procenjeno. Do kog stepena biomarker ima uticaja kod već procenjenog rizika je generalno nepoznat, ali se smatra da je manji nego što RRs beleži u literaturi. S toga, kod pacijenata sa srednjim profilom rizika relativno mala prilagođavanja u računjanju rizika su opravdana, dok kod pacijenata sa jasno visokim ili niskim rizikom rizik ne treba reklassificirati na osnovu biomarkera.

Nedostatak dokaza:

- Nisu svi biomarkeri potencijelno korisni i nisu vrhunski u proceni prilagođavanja CV rizika u odnosu na konvencionalne faktore rizika.

- Biomarkeri mogu biti korisni u specifičnim subgrupama, ali je to adresirano samo na mali broj studija.

- Uloga metbolita u faktorima rizika CVD i u poboljšanju predikcije izvan konvencionalnih faktora rizika nadalje će biti procenjena.

2.4.4 Merenje prekliničkog vaskularnog oštećenja

Ključne poruke

- Rutinski skrining pomoću imidžing modaliteta u cilju predviđanja budućih CV (kardiovaskularnih) događaja se generalno ne preporučuje u kliničkoj praksi.
- Imidžing metode se mogu uzeti u obzir kao modifikatori rizika u proceni CV rizika, t.j. u osoba sa izračunatim CV rizicima zasnovanim na velikim konvencionalnim faktorima rizika oko pragova odlučivanja.

Preporuke za imidžing metode			
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Reference ^c
Koronarni arterijski kalcijum skoring može se razmotriti kao modifikator rizika u proceni CV rizika.	IIb	B	120–125
Detekcija aterosklerotskog plaka snimanjem karotidnih arterija se može razmotriti kao modifikator u proceni CV rizika.	IIb	B	126–128
ABI se može razmotriti kao modifikator u proceni CV rizika.	IIb	B	129–132
IMT skining ultrazvukom karotida se ne preporučuje u proceni CV rizika.	III	A	128,133

ABI= ankle-brachial index; CV= cardiovascular; IMT = intima media thickness, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

Iako većina kardiovaskularnih bolesti može biti objašnjena tradicionalnim faktorima rizika, postoji znatna varijacija u količini ateroskleroze. Odatle se interes nastavlja u upotrebi neinvazivnih imidžing tehnika u cilju poboljšanja procene rizika. U osoba sa izračunatim KV rizicima zasnovanim na major konvencionalnim faktorima rizika blizu praga odlučivanja, neke imidžing tehnike se mogu upotrebljavati kao modifikatori rizika u cilju poboljšanja predviđanja rizika i donošenja odluka.

2.4.4.1 Koronarni arterijski kalcijum

Koronarni arterijski kalcijum (CAC) se ispituje putem elektronskog snopa ili multislajs CT-a. Kalcifikacije ukazuju na kasni stadijum supkliničke ateroskleroze.¹³⁴ Aterosklerotične koronarne arterije ne pokazuju uvek kalcifikacije. Ekstenzivnost kalcifikacija korelira sa obimom ukupnog opterećenja koronarnim plakom.¹³⁴ CAC nije indikator (ne)stabilnosti aterosklerotskog plaka.¹³⁵ U pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, obim CAC je više izražen nego u pacijenata bez koronarne arterijske bolesti.¹³⁶

Kvantifikacija CAC skoringa je stvarno konzistentna kroz studije. Većina studija koristi Agatston skor.¹³⁷ Vrednost skora se može dalje povećavati ukoliko se distribucija prema starosti i polu unutar percentila uzme u obzir. Smatra se da CAC skor ≥ 300 Agatston jedinica ili ≥ 75 percentila za starost, pol i etnicitet ukazuje na povišen CV rizik.

CAC je pokazao veoma visoku negativnu prediktivnu vrednost, obzirom da Agatston skor od 0 ima negativnu prediktivnu vrednost blizu 100% za isključivanje signifikantog koronarnog suženja.¹²⁰ Ipak, studije su dovele u pitanje negativnu prediktivnu vrednost CAC, jer je postojanje signifikantne stenoze u odsustvu CAC moguće.¹²¹ Mnoge prospективne studije su pokazale vezu između CAC sa koronarnom arterijskom bolešću i da je Agatston skor nezavisni prediktor CAD.¹²² Štaviše, računanje CAC kao dodatak konvencionalnim faktorima rizika može poboljšati predikciju CV rizika.¹²³ Stoga, računanje CAC skora se može razmotriti u osoba sa izračunatim SCORE rizikom oko 5 % ili 10 % od graničnih vrednosti.^{124,125}

Iako su skorašnje studije takođe pokazale prisustvo CAC u nisko-rizičnim populacijama, dodatna prediktivna vrednost za CV događaje ostaje da se dokaže.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Postoji briga koja se odnosi na troškove i izloženost zračenju. Za CAC skoring, izloženost zračenju sa pravilno izabranom tehnikom jeste ± 1 mSv.

2.4.4.2 Ultrazvuk karotida

Studije bazirane na populacijama su pokazale vezu između težine ateroskleroze u teritoriji jedne arterije i zahvatanja drugih arterija.¹²⁶ Odatle se rana detekcija arterijske bolesti u naizgled zdravih osoba fokusirala na periferne arterije, a naročito na karotidne arterije. Procena rizika preko ultrazvuka karotida se fokusirala na merenju intima-media zadebljavanja (IMT) i prisustva i karakteristika plaka.

IMT nije samo mera rane ateroskleroze, već i hipertrofije/hiperplazije glatke muskulature. Sa povećanjem IMT postepeno raste i CV rizik,¹²⁶ a vrednost od $>0,9$ mm se smatra abnormalnom. Rizik od šloga povezan sa IMT nije linearan, sa opasnostima koje rastu brže kod nižih IMT nego kod viših IMT. Rizik kardioloških događaja povezanih sa IMT, takođe nije linearan.¹²⁷ Ekstenzivnost karotidnog IMT-a je nezavisan faktor kardiovaskularnih bolesti, ali izgleda da je prediktivniji u žena nego u muškaraca.

Nedostatak standardizacije koja se odnosi na definiciju i merenje IMT, velika varijabilnost i niska intra-individualna reproducibilnost povećale su pažnju. Nedavna meta-analiza nije uspela da pokaže bilo kakvu dodatnu vrednost IMT-a u poređenju sa Framingham Risk Skorom u predviđanju nastanka CVD, čak i u grupi srednjeg rizika.¹²⁸ Odatle se sistemska upotreba IMT-a procjenjenog ultrazvukom karotida u cilju poboljšanja procene rizika ne preporučuje.

Plak se obično definiše kao prisustvo fokalnog zadebljanja zida koje je najmanje 50 % veće od okolnog zida krvnog suda ili kao fokalna regija sa izmerenim IMT $\geq 1,5$ mm koja izbočuje lumen ka unutra.¹⁴¹ Plakovi mogu biti okarakterisani brojem, veličinom, iregularnošću i ehdenzitetom (prozračni vs. kalcifikovani). Plakovi su povezani kako sa koronarnim tako i sa cerebrovaskularnim događajima, a eholucentni (svetli) (suprotni od kalcifikovanih) plakovi povećavaju ishemijske cerebrovaskularne događaje.¹²⁷ Mnoge studije naglašavaju da je u prognoziranju CVD veća vrednost merenja ona koja uključuje i okolinu plaka i deblijinu, nego merenje IMT samostalno. Odatle se procena plaka karotidnih arterija ultrazvukom može u nekim slučajevima razmotriti kao

modifikator procene CV rizika iako formalne reklassifikacione analize nisu sprovedene.

2.4.4.3. Krutost arterija

Arterijska krutost se najčešće meri ili preko *brzine pulsног talasa (PWV) aorte ili preko indeksа arterijskog povećanja*. Povećanje arterijske krutosti je obično povezano sa oštećenjem arterijskog zida, kako se pokazalo u hipertenzivnih bolesnika.¹⁴² Iako je veza između aortne krutosti i kardiovaskularnih bolesti kontinuirana, PWV prag od 12 m/s je predložen kao konzervativna procena značajnih promena u aortnoj funkciji u hipertoničara srednjih godina. Meta analiza je pokazala da arterijska krutost predviđa buduća cerebrovaskularna oboljenja i poboljšava klasifikaciju rizika.¹⁴² Ipak, validnost ovog zaključka je *neutralizovana dokazom o znatnoj pristrasti publikacije*.¹¹⁷ Zaključak Radne grupe je da krutost arterija može poslužiti kao koristan biomarker u poboljšanju predikcije kardiovaskularnog rizika za pacijente koji su blizu *pragova odlučivanja*, ali njihova sistematska upotreba u opštoj populaciji u poboljšanju procene rizika nije preporučena.

2.4.4.4. Ankle-brachial indeks

Ankle-brachial index (ABI) je lak za izvođenje i reproducibilan test za detekciju asimptomatske aterosklerotske bolesti. ABI < 0,9 ukazuje na ≥50 % stenu između aorte i distalnih arterija nogu. Zbog prihvatljive senzitivnosti (79 %) i specifičnosti (90 %),¹³¹ ABI < 0,9 se smatra pouzdanim markerom periferne arterijske bolesti (PAD).¹²⁹ Vrednost ABI koja ukazuje na signifikantnu PAD dodaje vrednost istořiji bolesti, jer 50–89 % pacijenata sa ABI<0,9 nemaju tipične klaudikacije¹³⁰ i prisutna je u 12–27 % asimptomatskih osoba preko 55 godina starosti.

ABI je obrnuto srazmeran kardiovaskularnom riziku,¹³² ali postoji kontraverza koja se odnosi na njegov potencijal da reklassificuje pacijente u drugačije kategorije rizika.^{131, 143}

2.4.4.5. Ehokardiografija

Ehokardiografija je senzitivnija od elektrokardiografije u dijagnozi hipertrofije miokarda leve komore (LVH) i ona precizno kvantificuje masu miokarda leve komore (LV) i njene geometrijske LVH karakteristike. Abnormalnosti srca detektovane ehokardiografijom imaju dodatnu prediktivnu moć.^{144, 145} U svetu nedostatka dokaza da ehokardiografija poboljšava reklassifikaciju kardiovaskularnog rizika, kao i zbog logističkih izazova u izvođenu iste, ovo sredstvo za imidžing se ne preporučuje u poboljšanju predikcije kardiovaskularnog rizika.

Nedostaci u dokazima

- Trenutno većina imidžing tehnika nisu rigorozno testirane kao skrining metode za procenu CV rizika; nedostaje još dokaza za kalibraciju, reklassifikaciju i cost-effectiveness.
- Redukcija CV rizika u pacijenata lečenih medikamentima koji snižavaju nivo lipida ili krvnog pritiska koji su reklassifikovani na osnovu, na primer, CAC ili ABI ostaje da se dokaže.

2.4.5 Klinička stanja koja utiču na rizik od kardiovaskularnih bolesti

2.4.5.1. Hronična bubrežna slabost

Ključna poruka

- Hronična bubrežna slabost je udružena sa rizikom od kardiovaskularnih bolesti, nezavisno od konvencionalnih kardiovaskularnih faktora rizika.

Hipertenzija, dislipidemija i DM su česti među pacijentima sa HBI. Zatim inflamatori medijatori i promotori kalcifikacije uzrokuju vaskularno oštećenje i mogu objasniti zašto je HBI udružena sa kardiovaskularnim bolestima čak i nakon regulisanja konvencionalnih faktora rizika.¹⁴⁶ Smanjenje brzine procenjene glomerularne filtracije (eGFR) važan je znak postepeno rastućeg rizika za kardiovaskularni mortalitet, počevši od <75 mL/min/1,73 m² pa sve do otprilike tri puta povećanog rizika u pacijenata sa vrednostima od 15 mL/min/1,73 m².

Terminalni stadijum bubrežne slabosti je udružen sa veoma visokim kardiovaskularnim rizikom. Nezavisno od eGFR, povećana ekskrecija albumina je takođe udružena sa rizikom od kardiovaskularnog mortaliteta; RR je ~2,5 u prekomernoj proteinuriji.¹⁴⁷ Studije koje procenjuju da li se tačnost u stratifikaciji kardiovaskularnog rizika poboljšava sa dodavanjem nivoa eGFR su u povoju,¹⁴⁸ ali ne postoji konsenzus o tome koja mera bubrežne funkcije (t.j. koja formula, da li bazirana na kreatininu ili cistatinu C) najbolje predviđa kardiovaskularne bolesti.^{149, 150} Zasnovano na dokazima, Radna grupa je odlučila da stratifikuje pacijente sa teškom HBI (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) kao „veoma visoko rizične“, a one sa umerenom HBI (GFR 30–59 mL/min/1,73 m²) kao „visoko rizične“ (Tabela 5).

Nedostatak u dokazima

- Doprinos različitim HBI markera u stratifikaciji kardiovaskularnog rizika ostaje nejasan.

2.4.5.2. Influenca

Ključna poruka

- Postoji povezanost između akutnih respiratornih infekcija, naročito onih koje se dešavaju u periodu pika kruženja virusa influenza, sa akutnim infarktom miokarda.

Preporuka za vakcinaciju protiv gripa

Preporuka	Klasa	Nivo	Reference
Godišnja vakcinacija protiv gripa se može razmotriti u pacijenata sa ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću.	IIb	C	151–154

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

Influenca može biti okidač za kardiovaskularni dogodaj. Studije pokazuju porast učestalosti infarkta miokarda za vreme godišnje sezone gripa. Rizik od infarkta miokarda ili šloga je bio povećan više od četiri puta nakon infekcije respiratornog trakta, sa najvećim rizikom tokom prva tri dana.¹⁵¹ Skorašnja meta-analiza sugerise da preveniranje gripa, naročito vakcinacijom, može da spreči gripom izazvani akutni infarkt miokarda,¹⁵⁴ ali postoji briga da su neke studije pristrasne.^{151–153, 155}

Nedostatak u dokazima

- Randomizovane kontrolisane studije (RCT) velikih razmara bi trebalo da procene efikasnost vakcinacije protiv gripa u prevenciji gripom izazvanog akutnog infarkta miokarda.

2.4.5.3 Periodontitis

Studije su povezale periodontalno oboljenje kako sa aterosklerozom tako i sa kardiovaskularnim bolestima,^{156,157} i serološke studije su povezale povišen titar antitela periodontalnih bakterija sa aterosklerotskom bolešću.¹⁵⁸ Longitudinalna studija sugerira da je poboljšanje kliničkog i mikrobiološkog paraodontalnog statusa povezano sa smanjenom učestalošću progresije IMT karotidnih arterija tokom trogodišnjeg perioda praćenja,¹⁵⁹ ali se ne čini da je IMT progresija povezana sa kardiovaskularnim događajima.¹³³ Stoga, ako se poboljša aktivno lečenje ili prevencija periodontita, klinička prognoza je još uvek nejasna.

2.4.5.4 Bolesnici lečeni od kancera

Ključne poruke

- Pacijenti koji su preživeli kancer, posle lečenja hemoterapijom ili radioterapijom, u povišenom su riziku od kardiovaskularnih oboljenja.
- Povećana incidencija kardiovaskularnih oboljenja korelira sa (kombinacijom) datom terapijom i primenjenom dozom.
- Prisustvo tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika u pacijenata sa kancerom još više povećava CV rizik.

Preporuke za pacijente lečene od kancera

Preporuke	Klasa	Nivo	Reference
U visoko rizičnih pacijenata koji primaju tip 1 hemoterapiju treba razmotriti kardioprotekciju u cilju prevencije disfunkcije leve komore.	IIa	B	160, 161
Treba razmotriti optimizaciju profila kardiovaskularnog rizika u pacijenata lečenih od kancera.	IIa	C	

CV= kardiovaskularni; LV= leva komora, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke, ^dVisoko rizični pacijenti su većinom oni koji primaju visoko kumulativne doze tip I hemoterapije i/ili kombinovani tretman sa drugim hemoterapijskim agensima i radioterapijom, i/ili sa nekontrolisanim faktorima rizika.

Pacijenti koji su preživeli kancer predstavljaju sve širu populaciju, a većina je lečena hemi i/ili radioterapijom. Kardiotoksičnost izazvana hemoterapijom je povezana sa direktnim efektom na ćeliju (antraciklini-slični) preko generacija slobodnih kiseoničnih radikala (ROS). Ovi procesi mogu biti posredovani topoizomerazom IIβ u kardiomiocitima formiranjem trojnih kompleksa (topoizomeraza IIβ-antraciklin-DNK) koji izazivaju prekidanje dvostrukih lanaca DNK i menjanje transkriptoma odgovornog za defektну mitohondrijalnu biogenezu i formiranje ROS-a. Neki agensi (fluorouracil, bevacizumab, sorafenib i sunitinib) mogu izazvati direktni ishemski efekat koji nije povezan sa prevremenim razvojem

aterosklerotskih lezija. Štaviš, oni mogu povećati faktore rizika kao što su hipertenzija i ubrzati aterosklerozu, naročito u starijih pacijenata. Ovi efekti mogu biti ireverzibilni (tip I agenasa) ili parcijalno reverzibilni (tip II agenasa) i mogu se razviti više godina nakon izlaganja tretmana. Tipični predstavnici tipa I su antraciklini, a tipa II je trastuzumab.¹⁶²

Kardiotoksičnost izazvana radioterapijom grudnog koša može da izazove mikro- i makrovaskularno oštećenje. Može da ubrza aterosklerozu, ali ovo se može desiti i više godina nakon inicijalnog izlaganja.¹⁶³⁻¹⁶⁹ Latenza i težina kardiotoksičnosti izazvane radioterapijom je povezana sa više faktora, uključujući dozu (totalnu po frakciji), volumen zračenog dela srca, prateću primenu drugih kardiotoksičnih lekova i karakteristike pacijenta (mlađa životna dob, tradicionalni faktori rizika,¹⁷⁰ istorija kardiološke bolesti).

Prvi stepen u identifikaciji višeg rizika za kardiotoksičnost se sastoji od pažljive inicijalne procene kardiovaskularnih faktora rizika. Primarna zdravstvena zaštita, kardiologija i onkologija bi trebale zajedno da brinu o optimalnom preživljavanju koje se odnosi kako na CVD faktore rizika tako i na dominantno oboljenje. Pozitivno ponašanje u cilju promocije zdravlja (zdrava ishrana, prekid pušenja, redovno vežbanje, kontrola težine) trebalo bi čvrsto savetovati. Naročito aerobne vežbe bi trebalo razmotriti kao obećavajuću nefarmakološku strategiju u prevenciji i/ili lečenju hemoterapijom indukovane kardiotoksičnosti.¹⁷¹

Pre i periodično tokom terapije trebalo bi pratiti znake i simptome kardijalne disfunkcije u cilju rane detekcije čak i asimptomatičnih abnormalnosti u pacijenata koji primaju potencijalno kardiotoksičnu hemoterapiju, a preporuke vodič za srčanu slabost (HF) bi trebalo pratiti ukoliko je indikovan.¹⁷² Odatle je potrebna evaluacija funkcije leve komore pre tretmana.¹⁷³ Ciljani pristup je preporučen u lečenju pacijenata sa ranim znacima disfunkcije leve komore, u kombinaciji sa globalnim longitudinalnim stran abnormalnostima i porastom biomarkera (značajno troponina).^{173,174}

U slučaju sniženja funkcije leve komore tokom ili nakon hemoterapije, upotrebu kardiotoksičnih agenasa bi trebalo izbegavati ili odložiti, ukoliko je moguće, sve dok se ne obavi konsultacija sa onkološkim timom. Ovo traži adekvatnu komunikaciju između onkologa i kardiologa.

U cilju sprečavanja tipa I kardiotoksičnosti, razni profilaktički tretmani, uključujući β- blokatore, inhibitore angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-I), deksrazozane i statine, testiraju se i sastavljaju u skrom meta-analizama.¹⁶¹ Ističe se da je rani preventivni tretman obavezan kako bi se postigao maksimalni efekat.¹⁷³⁻¹⁷⁶

Nedostaci u dokazima

- Dokazi o efektu ranih preventivnih mera u cilju sprečavanja tipa I kardiotoksičnosti su inkonkluzivni.
- Najprikladnija strategija u poboljšanju stratifikacije rizika i prevencije kardiovaskularnih bolesti u pacijenata lečenih od kancera se mora prospektivno testirati.

2.4.5.5 Autoimuna oboljenja

Ključne poruke

- Reumatoидни artritis (RA) povećava kardiovaskularni rizik nezavisno od tradicionalnih faktora rizika, sa RR od 1,4 kod muškaraca i 1,5 kod žena.
- Postoje čvrsti dokazi da druga imunološka oboljenja, kao što je ankilozirajući spondilitis ili rana teška psorijaza, takođe povećavaju kardiovaskularni rizik, sa RR-ovima koji se približavaju onima kod RA.
- Post hoc analize dve studije sa statinima sugerisu da se relativna redukcija incidencije kardiovaskularnih bolesti u autoimunih bolesti može porebiti sa onom koja se viđa u drugim stanjima.

Preporuke za autoimuna oboljenja

Preporuke	Klasa	Nivo dokaza	Reference
Upotreba 1,5 multiplikatora faktora rizika za kardiovaskularni rizik u reumatoidnom artritisu se može razmotriti, naročito ako je aktivnost bolesti visoka.	IIa	B	177
Upotreba 1,5 multiplikatora faktora rizika kod imunoloških inflamatornih bolesti osim reumatoидног artritisa se može razmotriti od pacijenta do pacijenta, u zavisnosti od aktivnosti/ težine bolesti.	IIb	C	177

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

Sada postoje jasni dokazi da je visokostepena inflamacija put ka ubrzanim vaskularnim oboljenju.¹⁷⁸ Izgleda da sistemska inflamacija povećava kardiovaskularni rizik direktno i indirektno naglašavanjem postojećih puteva rizika.¹⁷⁸ Dok su male studije sugerisale da RA povećava CV rizik više od ostalih markera rizika, skorašnja analiza nacionalne QRESEARCH baze podataka na 2,3 miliona ljudi obezbedila je najbolje dostupne dokaze za ovo.⁴⁷ Ovakvi dokazi se sada implementiraju u neke nacionalne skorove rizika⁵⁸ i evropske vodiče.¹⁷⁷

Dokazi za psorijazu su manje rigorozni, ali skorašnja studija pokazuju veoma komparabilne kardiovaskularne rizike za RA i ranu tešku psorijazu.¹⁷⁹ Snažni dokazi za nezavisno povišene kardiovaskularne rizike kod drugih autoimunih stanja generalno nedostaju. Stoga bi kliničke odluke trebalo da se donose od slučaja do slučaja. Postoje dokazi iz posthoc analiza randomizovanih istraživanja koji podržavaju redukciju kardiovaskularnog rizika udruženu sa upotrebom statina u autoimunim stanjima.¹⁸⁰ Na kraju, u svim autoimunim oboljenjima interakcije antiinflamatornih i imunosupresivnih lekova sa na primer statinima, antitrombocitnim i antihipertenzivnim lekovima zaslužuju posebnu pažnju.

Nedostaci u dokazima

- Udrženost non-RA imunih inflamatornih bolesti i kardiovaskularnih oboljenja je manje jasna nego kod RA.
- Veza između antireumatskih lekova i kardiovaskularnog rizika je nepoznata.

2.4.5.6 Sindrom opstruktivne sleep apnee

Ključna poruka

- Postoje dokazi o udruženosti opstruktivne sleep apnee (OSAS) i hipertenzije, koronarne arterijske bolesti (CAD), atrijalne fibrilacije (AF), šloga i srčane slabosti (HF).

OSAS se karakteriše ponavljajućim parcijalnim ili kompletним kolapsom donjih disajnih puteva tokom spavanja. Procenjeno je da pogoda 9 % odraslih žena i 24 % odraslih muškaraca i udružena je sa RR od 1,7 za kardiovaskularni mortalitet i morbiditet.¹⁸¹ Smatra se da ponavljanji naleti simpatičke aktivnosti, skokovi krvnog pritiska i oksidativni stres, izazvani bolom i epizodama hipoksemije, a udruženi sa povišenim nivoima medijatora inflamacije, ubzavaju endotelnu disfunkciju i aterosklerozu.¹⁸¹ Skrining opstuktivne sleep apnee se može izvoditi upotrebom Berlin upitnika, a dnevna pospanost se može proceniti Epworth-ovom skalom pospanosti i oksimetrijom preko noći.¹⁸² Definitivna dijagnoza često zahteva polisomnografiju, gde se obično u laboratoriji za spavanje tokom noći kontinuirano snima više fizioloških varijabli. Opcije za lečenje uključuju promene ponašanja, kao što je izbegavanje alkohola, kofeina i drugih stimulanasa budnosti pre spavanja, povećanje fizičke aktivnosti, prekid upotrebe sedativa i kontrola gojaznosti. Zlatni standard terapije je primena kontinuiranog pozitivnog pritiska vazduhom koja redukuje kardiovaskularni mortalitet i događaje.¹⁸³

Nedostaci u dokazima

- Potrebno je više studija kako bi se utvrdilo da li rutinski skrining smanjuje (ne)fatalne kardiovaskularne događaje.

2.4.5.7 Erektilna disfunkcija

Ključna poruka

- Erektilna disfunkcija (ED) je udružena sa budućim kardiovaskularnim događajima u muškaraca sa ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjem ili bez njega.

Preporuka zaerektilnu disfunkciju

Preporuka	Klasa	Nivo
Procena kardiovaskularnih faktora rizika i znakova i simptoma kardiovaskularnih oboljenja u muškaraca sa erektilnom disfunkcijom bi se mogla razmotriti.	IIa	C

CV= kardiovaskularni, CVD= kardiovaskularno oboljenje; ED= erektilna disfunkcija, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza.

ED, definisana kao konzistentna nemogućnost postizanja i održavanja erekcije koja zadovoljava seksualnu aktivnost, česta je, pogoda skoro 40 % muškaraca starijih od 40 godina (sa različitim stepenima težine), a učestalost se povećava sa starošću. ED i CVD dele slične faktore rizika, uključujući godine, hiperolesterolemiju, hipertenziju, insulinsku rezistenciju i dijabetes melitus, pušenje, gojaznost, metabolički sindrom, sedentarni način života i depresiju. CVD i ED takođe dele sličnu patofiziološku bazu etiologije i progresije.¹⁸⁴ Sbrojne studije su utvrdile da je ED udružena sa asimptomatskom koronarnom arterijskom bolešću (CAD).^{185,186} ED prethodi CAD,

šlogu i PAD u periodu koji se obično kreće između dve i pet godina (u proseku tri godine). Meta-analiza je ukazala da pacijenti sa ED u poređenju sa pacijentima bez ED imaju 44 % veći rizik za ukupne CV događaje, 62 % za akutni infarkt miokarda, 3 % za šlog i 25 % za ukupni mortalitet.¹⁸⁶ Prediktivna sposobnost ED je viša u mlađih pacijenata sa erektilnom disfunkcijom uprkos činjenici da verovatnoća pojave erektilne disfunkcije raste sa starošću i najverovatnije izdvaja grupu pacijenata sa ronom i agresivnom kardiovaskularnom bolešću. Procena težine ED uzimanjem anamnestičkih podataka, uključujući i simptome kardiovaskularnih bolesti, prisustvo faktora rizika i komorbiditeta, kao i fizikalni pregled obavezna su prva linija u ispitivanju. Promene životnih navika su efektivne u poboljšanju seksualne funkcije u muškaraca i podrazumevaju: fizičku aktivnost, poboljšanje ishrane, kontrolu telesne težine i prekid pušenja.¹⁸⁴

Nedostatak u dokazima

- Korist od rutinskog skrininga ED i najefikasnije sredstvo za njegovu procenu su još uvek nejasni.

2.5 Posebne grupe

2.5.1 Osobe mlađe od 50 godina

Ključne poruke

- Neke osobe mlađe od 50 godina imaju visok relativni ili životni kardiovaskularni rizik i najmanje što im treba ponuditi je savet o načinu života.
- Neke mlađe osobe će imati visoke pojedinačne faktore rizika koji sami po sebi opravdavaju intervencije, poput nivoa holesterola >8 mmol/L ili vrednosti krvnog pritiska ≥180/110 mmHg.
- Najvažnija grupa ljudi mlađih od 50 godina koju treba identifikovati je ona sa pozitivnom porodičnom anamnezom za rane kardiovaskularne bolesti. Ove osobe bi trebalo testirati na familijarnu hiperholesterolemiju (FH) i adekvatno tretirati.

Preporuke za osobe mlađe od 50 godina

Preporuke	Klasa	Nivo	Reference
Preporučuje se skrining svih osoba mlađih od 50 godina sa pozitivnom porodičnom anamnezom rane kardiovaskularne bolesti u rođaka prvog reda (ispod 55 godina kod muškaraca, ispod 65 godina kod žena) za porodičnu hiperholesterolemiju korsteći validne kliničke skorove.	I	B	187–189

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

Najsnažniji upravljač rizikom u kratkoročnim (5 do 10 godina) kardiovaskularnim algoritmima rizika su godine starosti. Kao posledicu, svi standardni kalkulatori rizika pokazuju da su osobe mlađe od 50 godina niskog rizika za kardiovaskularna oboljenja, bez obzira na osnovne faktore rizika. Ipak, neke mlađe osobe imaju veoma visok relativni rizik u poređenju sa osobama slične životne dobi i mogu imati visoki rizik tokom života: imaju veću verovatnoću da razviju kardiovaskularno oboljenje rano

i mogu prerano da dožive fatalni ili nefatalni kardiovaskularni događaj. Stoga je pokušaj da se identifikuju osobe sa takvim rizikom važan izazov.

2.5.1.1 Procena rizika od kardiovaskularnih bolesti u osoba mlađih od 50 godina

Informacije o CV faktorima fizika bi trebalo rutinski prikupljati u svih odraslih mlađih od 50 godina sa pozitivnom porodičnom anamnezom rane kardiovaskularne bolesti u rođaka prvog kolena (na primer < 55 godina u muških i manje od 65 godina u ženskih rođaka). Nema tačnih podataka koje je pravo životno doba za uzimanje ovih informacija u opštoj populaciji, ali neke preporuke podržavaju stav da treba početi od 40. godine.¹⁹⁰ Ponavljanje ovakvih procena s vremenom na vreme, na primer na pet godina, savetuje se, ali nema podataka koji bi preporučili ovaj interval.

Osobe mlađe od 50 godina bi trebalo procenjivati upotrebotom standardnih algoritama u smislu odluka o načinu lečenja. Ipak u odsustvu veoma visokog nivoa individualnog rizika ili dijagnoze familijarne hiperholesterolemije, njihov desetogodišnji rizik nikada neće biti dovoljno visok da opravda antihipertenzivnu ili terapiju za snižavanje nivoa masnoća u krvi. Lekari bi mogli dalje da diferenciraju kardiovaskularni rizik u mlađih ljudi koristeći tablice sa relativnim rizikom (Slika 3, odeljak 2.3.1); ovo bi moglo da bude korisno u pomoći osobama ispod 50 godina života da procene svoj rizik u poređenju sa nekim istih godina sa niskim nivoom faktora rizika.

Alternativno, lekari bi trebalo da uzmu u obzir kalkulator rizika od godina (Slika 4, odeljak 2.3.2) ili kalkulator rizika tokom života, kao što je JBS3 web-based alatka (Slika J u web dodacima),⁵⁸ koji može da čini edukativno sredstvo u smislu kako promena faktora rizika može da promeni životni skor rizika, kao i da oslika dugoročni rizik od kardiovaskularnih bolesti.

Osobe mlađe od 50 godina sa pozitivnom porodičnom anamnezom rane kardiovaskularne bolesti bi trebalo podvrgnuti skriningu za familijarnu hiperholesterolemiju (pogledati odeljak 2.4.1) prema kliničkim kriterijumima (ili po potrebi genetskom testiranju), kao što su oni definisani Dutch Lipid kliničkom mrežom.¹⁸⁷ Alternative su kriterijumi Simon Broome registra¹⁸⁸ ili US MedPed program.¹⁸⁹

2.5.1.2 Upravljanje rizikom od kardiovaskularnih bolesti u osoba mlađih od 50 godina

Sve osobe mlađe od 50 godina sa povišenim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti trebalo bi posavetovati o faktorima načina života (sa naglaskom na izbegavanje pušenja, prekomernu telesnu težinu i sedenterni način života) i povezanosti između faktora rizika i posledične bolesti. Ne postoje podaci o tome što su najefikasnije metode promene ponašanja u vezi sa zdravljem kod mlađih ljudi. Ipak, prekid pušenja, održavanje zdrave telesne težine i redovna aerobna aktivnost su važna ponašanja koja treba savetovati i podržavati.

Mlađe osobe sa veoma visokim vrednostima krvnog pritiska koje opravdavaju lečenje trebalo bi tretirati isto kao i starije osobe sa hipertenzijom. U mlađih ljudi koji su pogodni za statine na osnovu ili familijarne

hiperholesterolemije ili veoma visokih vrednosti lipida, lečenje koje se nudi je isto kao i za starije osobe. Veoma je važno da bi, kod svih pacijenata sa sumnjom da boluju od familijarne hiperholesterolemije, lekar koji donosi odluke o tretmanu trebao da organizuje skrining za članove porodice (pogledati odeljak 3a.7.9).

Nedostaci u dokazima

- Godine u kojim treba početi formalnu procenu kardiovaskularnog rizika.
- Da li i kako vršiti skrining populacija za familijarnu hiperholesterolemiju.

2.5.2 Stariji

Starost je dominantan upravljač kardiovaskularnim rizikom i većina osoba su već sa (veoma) visokim rizikom sa 65 godina starosti (pogledati odeljak 2.3.1). Naročito kod najstarijih, upravljanje kardiovaskularnim rizikom je kontraverzno. Protivnici tvrde da rizik ne treba tretirati kada je u suštini vođen godinama. Zagovornici, sa druge strane, ističu da su mnoge preventivne mere još uvek efektivne u odlaganju morbiditeta i mortaliteta.

Radna grupa je zauzela stav da je epidemiološki dokaz o apsolutnom snižavanju rizika u kliničkim studijama glavni upravljač preporukama u ovom vodiču. Ipak, podržavamo diskusiju sa pacijentima koja se odnosi na kvalitet života i potencijalno stecene godine života, kao i etičke dileme koje se odnose na tretiranje rizika svojstvenog za starenje, ukupan teret lečenja lekovima i neizbežnu neizvesnost od koristi.

U ovom vodiču odeljci o tretmanu glavnih faktora rizika sadrže preporuke ili razmatranja specifična za starije ukoliko su dokazi dostupni.

2.5.2.1 Hipertenzija

Većina dokaza specifičnih za stariju populaciju su dostupni u vezi krvnog pritiska (odeljak 3a.9). U načelu, podržavaju se popustljiviji terapijski ciljevi. Literatura o hipertenziji takođe sadrži rastuće dokaze da je biološka starost važnija od kalendarske.¹⁹¹

2.5.2.2 Dijabetes melitus

Dokazi koji podržavaju blažu glikemijsku kontrolu u starijih su takođe dostupni za DM (odeljak 3a.8). Uloga biološke starosti/slabosti je lošije utvrđena u odnosu na krvni pritisak, ali i pored toga, klasa IIa preporuka je data za popustljivije glikemijske ciljeve u starijih ili slabih pacijenata.

2.5.2.3 Hiperlipidemija

Samo nekoliko oblasti u kardiovaskularnoj prevenciji su kontraverzne od masovne upotrebe statina u starijih. Kako se u odeljak o lipidnoj kontroli ističe, nema dokaza o smanjenoj efektivnosti statina u pacijenata starijih od 75 godina (odeljak 3a.7). Sa druge strane, odnos cene i efikasnosti statina u ovih pacijenata se izjednačava čak i sa malim neželjenim efektima specifičnim za gerijatrijsku populaciju.¹⁹² Takođe, dokazi koji podržavaju efektivnost u starijih (tj. starijih od 80 godina) veoma su ograničeni. Skorašnje istraživanje je pokazalo da nema štete od stopiranja statina u pacijenata sa ograničenim očekivanim životnim vekom.¹⁹³ Uzimajući sve u

obzir, preporuke za tretman povišenih vrednosti holesterola bi trebalo pratiti sa oprezom i voditi se zdravim razumom, neželjene efekte bi trebalo pažljivo pratiti, a lečenje bi periodično trebalo preispitati.

2.5.3 Stanja specifična za žene

Ključne poruke

- Nekoliko opstretičkih stanja, naročito pre-eklampsija i hipertenzija udružena sa trudnoćom, povezane su sa višim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja u kasnijem životu. Ovaj viši rizik se, bar delimično, objašnjava hipertenzijom i dijabetes melitusom.
- Sindrom policističnih ovarijuma (PCOS) dodeljuje i značajan rizik za budući razvoj dijabetes melitus.

Preporuke u vezi stanja specifičnih za žene

Preporuke	Klasa	Nivo dokaza	Reference
U žena sa podatkom u istoriji bolesti o preeklampsiji/ili trudnoćom indukovanim hipertenzijom, treba razmotriti periodični skrining hipertenzije i dijabetes melitusa.	IIa	B	194–197
U žena sa podatkom u istoriji bolesti o sindromu policističnih jajnika ili gestacijskom DM, trebalo bi razmotriti periodični skrining na DM.	IIa	B	198–201
U žena sa podatkom u istoriji bolesti o prevremenom porođaju, trebalo bi razmotriti periodični skrining na hipertenziju DM.	IIb	B	202, 203

DM = dijabetes melitus; PCOS = sindrom policističnih ovarijuma, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke

Specifična stanja koja se mogu pojavit i isključivo u žena i mogu imati uticaj na kardiovaskularni rizik mogu se podeliti na ona koja su povezana i ona koja nisu povezana sa trudnoćom.

2.5.3.1 Stanja povezana sa trudnoćom

Pre-eklampsija (definisana kao hipertenzija povezana sa trudnoćom praćena proteinurijom) sreće se u oko 1–2 % svih trudnoća. Studije sugerisu da je pre-eklampsija udružena sa povećanjem CV rizika za faktor 1,5–2,5^{194, 195} dok je RR za razvoj hipertenzije ~3¹⁹⁶ i DM~2.^{194, 197} Kako većina studija nije prilagodila povišen rizik od budućeg kardiovaskularnog oboljenja za razvoj konvencionalnih faktora rizika, ne može se utvrditi da li se povećan CV rizik nakon pre-eklampsije pojavljuje nezavisno od CV faktora rizika. Obrazloženje za skrining ovih žena za pojavu hipertenzije i DM ipak je veoma snažno.

Hipertenzija u trudnoći pogađa 10–15 % svih trudnoća. Udrženi rizik od kasnijeg kardiovaskularnog oboljenja je niži nego kod preeklampsije, ali je još uvek povišen (RR 1,9–2,5).²⁰² Isto tako, rizik za postojanu ili buduću hipertenziju je povišen (RR-ovi široko variraju, od 2,0 do 7,2 ili

čak više).^{196,204} Ipak, ponovo je postojalo nekompletno prilagođavanje konvencionalnim faktorima rizika. Rizik od razvoja DM je verovatno povišen u ovih žena, ali tačne procene nisu dostupne.

Nema podataka koji ukazuju da je rekurentni gubitak trudnoće udružen sa povišenim kardiovaskularnim rizikom. Pozitivna istorija prevremenog porođaja je moguće udružena sa povišenim rizikom od kardiovaskularnog oboljenja kod potomaka (RR 1,5–2,0)^{202,203} koja može biti delimično objašnjena povećanom incidencijom hipertenzije i DM.

Konačno, gestacijski dijabetes oštro povećava rizik od budućeg DM, sa do 50% razvojem DM, unutar 5 godina nakon trudnoće.²⁰⁰ Pre je oralni test na toleranciju glukoze savetovan kao skrining dijabetes melitusa u ovakvih pacijenata, ali skrining preko glukoze našte ili glikoliziranog hemoglobina se može preferirati.²⁰¹

2.5.3.2 Stanja koja nisu povezana sa trudnoćom

PCOS pogađa ~5 % svih žena tokom generativnog perioda. PCOS je udružen sa povišenim rizikom za budući razvoj kardiovaskularnih oboljenja, ali veće studije imaju oprečne rezultate.^{198,205} Rizik od razvoja hipertenzije je verovatno nešto povišen, ali opet podaci su suprotstavljajući.²⁰⁵ Izgleda da je PCOS udružen sa višim rizikom od razvoja DM (RR 2–4),^{198,199} ukazujući na to da je periodični skrining na DM opravдан.

Prevrema menopauza, bolje definisana kao primarna ovarijalna insuficijencija, pojavljuje se u oko 1% žena ≤40 godina. Prijavljeno je da je udružena sa povišenim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja (RR~1,5),²⁰⁶ ali studije su retke. Nedostaju podaci da bi se izvukli zaključci o mogućem povišenom riziku od hipertenzije ili DM.

Nedostaci u dokazima

- Stepen do kog se povišen rizik od kardiovaskularnih oboljenja udružen sa nekoliko stanja specifičnih za žene pojavljuje nezavisno od konvencionalnih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja, nepoznat je.
- Informacije da li stanja specifična za žene poboljšavaju klasifikaciju rizika su nepoznate.

2.5.4 Etničke manjine

Ključne poruke

- Rizik od kardiovaskularnih oboljenja znatno varira među imigrantskim grupama. Južno Azijci i Sub-Saharni Afrikanci imaju viši rizik, dok Kinezi i Južno Amerikanci imaju niži rizik.
- Južno Azijci se karakterišu visokom prevalencom i neadekvatnim lečenjem DM.
- Trenutne jednačine za procenu rizika ne obezbeđuju adekvatne procene kardiovaskularnog rizika u etničkim grupama.

Evropa ugošćava veliki broj neevropskih imigrantata godišnje, većinom iz Indije, Kine, Severne Afrike i Pakistana. Jedan od 25 Evropljana dolazi izvan Evrope, ali podaci koji se odnose na kardiovaskularni rizik ili kardiovaskularne faktore rizika među imigrantima oskudni su i različitog kvaliteta.²⁰⁹

Preporuke za etničke manjine

Preporuke	Klasa	Nivo dokaza	Reference
Etnicitet bi trebalo razmotriti u proceni kardiovaskularnog rizika.	IIa	A	207, 208

CVD= kardiovaskularna oboljenja, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza,
^cReference koje podržavaju preporuke.

Prva generacija migranata obično ima nižu stopu kardiovaskularnog mortaliteta od starosedalača zemlje domaćina,²¹⁰ ali vremenom, migranti imaju tendenciju da dostignu kardiovaskularni rizik zemlje domaćina.^{210,211} Zavisno od stanovnika zemlje domaćina, kardiovaskularni mortalitetni rizik, kao i prevalenca i lečenje kardiovaskularnih faktora rizika kod migranata, varira prema zemlji porekla i zemlji domaćinu.²¹¹⁻²¹³ S obzirom na značajnu varijabilnost u kardiovaskularnim faktorima rizika među imigrantskim grupama, nijedan kardiovaskularni skor rizika nije adekvatan za sve grupe i upotreba nacionalno specifičnih skorova će možda biti neophodna.²⁰⁷

Imigranti iz južne Azije (naročito Indije i Pakistana) imaju više stope kardiovaskularnih oboljenja²¹⁴⁻²¹⁶ i imaju mnogo višu prevalenciju DM,^{217,218} dok je prevalencija drugih kardiovaskularnih faktora rizika nešto niža u poređenju sa stanovništvom zemlje domaćina.^{217,219} Interesantno je da povećana prevalencija DM povećava kardiovaskularni rizik u Južnoj Aziji u nekim studijama²¹⁴, ali ne i u drugim. Tretman DM je takođe značajno lošiji, dok je tretman povišenog krvnog pritiska i hiperholisterolemije bolji kod Južno Azijata nego kod nativnog stanovništva.²²⁰ Viši kardiovaskularni rizik među Južno Azijatima čini skrinig kost-efektivnijim nego u drugim imigrantskim grupama, ali predviđanje rizika upotrebom SCORE-a možda nije optimalno.²²¹

Imigranti iz Kine i Vijetnama imaju niži kardiovaskularni rizik od domaćina,²¹⁴ iako je ovaj nalaz upitan.²¹⁵ Ovakav niži rizik se može pripisati nižim nivoima kardiovaskularnih faktora rizika²¹⁷ i višim nivoima HDL-C.²²²

Imigranti iz Turske imaju viši procenjeni CVD rizik i više stope CVD mortaliteta²¹² od domaćina. Ovo je izgleda najviše zbog veće prevalencije pušenja, DM, dislipidemije, hiperteznije i stope gojaznosti.²²²⁻²²⁴ Tretman kardiovaskularnih faktora rizika varira prema zemlji domaćinu; nema razlike u kontroli hipertenzije u poređenju sa nativnim stanovništvom Holandije,²²⁴ ali kontrola je lošija u Danskoj.²²⁵

Imigranti iz Maroka imaju niže stope kardiovaskularnih oboljenja od nativnog stanovništva zemlje domaćina.²¹² Moguća objašnjena su niži krvni pritisak i nivo holesterola i učestalost pušenja^{223,224} iako je utvrđena i viša prevalencija DM i gojaznosti.²²⁴ Nema razlike između Marokanskih imigrantata i Holanđana u odnosu na kontrolu hipertenzije.²²³

Imigranti iz Sub-Saharske Afrike i sa Kariba imaju više stope kardiovaskularnih oboljenja od nativnog stanovništva zemlje domaćina u nekim studijama^{213,214,226}, ali ne sve.²¹⁴ Afrički imigranti imaju više stope DM²¹⁸ ali manje puše²¹⁹ od domaćeg stanovništva. Upravljanje kardiovaskularnim faktorima rizika je bilo lošije među domaćim stanovništvom u jednoj studiji,²²⁰ ali ne i u drugoj.²²⁷

Preporuke za olakšavanje promena u ponašanju²¹

Preporuka	Klasa preporuka	Nivo dokaza	Referenca
Preporučeno je stvaranje kognitivno-bihevioralnih strategija.	I	A	231
Preporučeno je angažovanje multidisciplinarnog tima zdravstvenih radnika (npr. medicinskih sestara, nutricionista, psihologa).	I	A	232, 233
Kod osoba sa veoma povišenim rizikom oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti preporučen je multimodalni pristup, koji obuhvata edukaciju o zdravim životnim navikama, fizičkoj aktivnosti i psihosocijalnim faktorima.	I	A	233, 234

Imigranti iz Južne Amerike imaju niže stope kardiovaskularnog mortaliteta od domaćeg stanovništva Španije,²²⁸ dok nisu nađene razlike u Danskoj.²²⁹ Imigranti iz Južne Amerike u Španiji imaju niže prevalencije kardiovaskularnih faktora rizika i stope kardiovaskularnih oboljenja od nativnog stanovništva u Španiji, ali ove razlike se smanjuju sa povećanjem dužine boravka.²³⁰

Na osnovu dostupnog mortaliteta i prospektivnih podataka,²⁰⁸ sledeći korekcioni faktori bi se mogli primeniti kada se procenjuje kardiovaskularni rizik upotrebom SCORE-a samo među prvom generacijom imigranata.

- Južna Azija: pomnožiti rizik sa 1,4
- Sub-Saharska Afrika i Karibi: pomnožiti rizik sa 1,3
- Zapadna Azija: pomnožiti rizik sa 1,2
- Severna Afrika: pomnožiti rizik sa 0,9
- Istočna Azija ili Južna Amerika: pomnožiti rizik sa 0,7

Ove vrednosti reflektuju najbolje procene iz dostupnih podataka i trebalo bi ih tumačiti sa oprezom, ali mogu se koristiti kao vodič za tretman kardiovaskularnog rizika.

Nedostaci u dokazima

- Potrebne su studije koje se fokusiraju na CVD rizik i prevalencu CVD faktora rizika među manjinama u Evropi.
- Potrebna je validacija SCORE procene rizika među nacionalnim manjinama.
- Specifične pragove za nacionalnosti u definisanju visokog rizika (na osnovu SCORE procene) trebalo bi identifikovati. Alternativno, jednačine za etnički specifičan CVD rizik trebalo bi razvijati.

3a. Kako delovati na individualnom nivou: učinak faktora rizika

3a 1. Promena ponašanja

Ključna poruka

- Kognitivne bihevioralne metode su efikasne u podsticanju osoba u prisvajanju zdravog načina života.

„Stil života“ je obično zasnovan na dugogodišnjim bihevioralnim obrascima koji se održavaju u socijalnom okruženju. Individualni faktori kao i faktori sredine otežavaju sposobnost usvajanja zdravog načina života, poput kompleksnog ili zbunjujućeg saveta dobijenog od zdravstvenih radnika. Prijateljska i pozitivna interakcija poboljšava sposobnost pojedinaca da se bore s bolešću, kao i da prisvoje preporučene promene načina života („osnaživanje“). Važno je spoznati iskustva, misli, brige, prethodno stečeno znanje, kao i okolnosti svakodnevice svakog pacijenta ponaosob. Zbog toga je individualno savetovanje osnova motivacije i posvećenosti. Odlučivanje bi trebalo

biti podjednako između zdravstvenog radnika i pacijenta (uključujući supružnike i porodicu).^{232,235} Korišćenje principa efektivne komunikacije (*Tabela 8*) olakša će lečenje i prevenciju kardiovaskularnih bolesti.

Tabela 8. Komunikacione veštine koje doprinose olakšavanju promene ponašanja²²

Provodenje dovoljno vremena sa pojedincem sa ciljem jačanja odnosa između lekara i pacijenta – i nekoliko minuta više, ako doprinisti osnaživanju odnosa.
Edukacija bolesnika o njegovom zdravstvenom satnju, kao i o faktorima koji doprinose razvoju bolesti
Ohrabrvanje bolesnikovog izražavanja zabrinutosti o zdravstvenom stanju.
Rečnik prilagođen obrazovnom statusu bolesnika, kao i podržavanje promene u njegovim životnim navikama.
Postavljanje pitanja sa ciljem provere informisanosti bolesnika i njegovih saznanja o postojećem zdravstvenom problemu.
Informisanje pacijenta da dugoročne promene životnih navika doprinose poboljšanju zdravstvenog stanja u poređenju sa kratkoročnim promenama.
Pružanje dugoročne podrške bolesnicima u promeni njihovih navika.
Koordinacija timom medicinskih radnika sa ciljem da svi pružaju jednake i ispravne informacije.

Pored toga, zdravstveni radnici mogu izgraditi kognitivne bihevioralne strategije radi saznanja o mislima, stavovima i uverenjima pojedinaca uzimajući u obzir individualnu percepciju o mogućnosti promene načina života i kontekst okruženja. Bihevioralne intervencije poput „motivacionog ispitivanja“ povećavaju motivaciju i samoefikasnost²³¹. Prethodni neuspeli pokušaji često loše utiču na samoefikasnost promena u budućnosti. Ključni korak je postavljanje realnih ciljeva u kombinaciji sa samopraćenjem izabranog obrasca ponašanja.²³² Komunikacijske vežbe su stoga važne za zdravstvene radnike. „Deset strateških koraka“ navedenih u *Tabeli 9* može povećati učinak savetovanja o promenama načina ponašanja.²³⁷

Kombinovanje znanja i veština zdravstvenih radnika (kao što su klinički lekari, medicinske sestre, psiholozi, nutricionisti, kardiologi i sportski lekari) u multimodalnu bihevioralnu intervenciju može optimizovati napore prevencije.^{232,234} Multimodalne bihevioralne intervencije se posebno preporučuju za pojedince pod veoma visokim rizikom.²³²⁻²³⁴ Ove intervencije podrazumevaju promociju zdravog načina života kroz promene ponašanja, uključujući ishranu, fizičku aktivnost, vežbe relaksacije, kontrolu

telesne težine i programe za odvikanje od pušenja kod strastvenih pušača.^{233,234} One olakšavaju borbu s bolešću, povećavajući privrženost pacijenata kao i ishod kardiovaskularnih oboljenja.^{238,239}

Tabela 9. 10 strateških koraka za postizanje promene ponašanja

1. Postići terapeutski savez sa pacijentom
2. Pružanje saveta svim pojedinima sa faktorima rizika ili manifestnom kardiovaskularnom bolešću
3. Pomoći pojedincima da uvide povezanost između njihovog ponašanja i zdravlja
4. Pružanje pomoći prilikom savlađivanja prepreka za promenu obrasca ponašanja
5. Postizanje dogovora sa pojedincima u vezi s promenom obrasca ponašanja
6. Uključivanje pojedinca u odluku i selekciju faktora rizika koji bi se mogao menjati
7. Koristiti kombinaciju strategija, uključujući podsticanje sposobnosti pojedinca da se menja
8. Dizajniranje plana o promeni stila života
9. Uključivanje ostalih medicinskih radnika kad god je to moguće
10. Praćenje napretka kontinuiranim praćenjem pojedinca

Postoje dokazi da ekstenzivnije/dugotrajnije intervencije dovode do boljih dugoročnih rezultata bihevioralnih promena i prognoze bolesti.²³² Pojedincima niskog socio-ekonomskog statusa, starijoj populaciji ili osobama ženskog pola trebalo bi prilagoditi programe radi zadovoljavanja njihovih specifičnih potreba u vidu dodatnih informacija i emotivne podrške.^{232,240,241}

Nedostaci u dokazima

Postoje ograničeni dokazi na osnovu kojih bi se opredelilo za intervencije koje su najpodobnije za specifične populacione grupe (npr. mladi-stari, muškarci-žene, visoki vs. nizak socio-ekonomski status).

3a 2. Psihološki faktori

Ključne poruke

- Lečenje psihosocijalnih faktora rizika može se suprotstaviti psihosocijalnom stresu, depresiji i anksioznosti, čime se olakšava menjanje obrazaca ponašanja, poboljšava se kvalitet života i prognoza bolesti.

Preporuke za psihosocijalne faktore

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Referenca ^c
Multimodalne bihevioralne intervencije, integrisana zdravstvena edukacija, fizička aktivnost i psihološka terapija; procena psihosocijalnih faktora rizika kao i suočavanje s bolešću su preporučljivi kod bolesnika s dokazanom kardiovaskularnom bolešću kako bi se poboljšalo njihovo psihosocijalno zdravlje.	I	A	242
Upućivanje na psihoterapiju, medikamentozni ili udruženi tretman trebalo bi razmotriti kod bolesnika sa klinički signifikantnim simptomima depresije, anksioznosti ili agresije.	IIa	A	243,244
Lečenje psihosocijalnih faktora rizika sa ciljem prevencije kardiovaskularnih bolesti trebalo bi razmotriti u slučaju da je rizikofaktor sam po sebi dijagnostikovan poremećaj (npr. depresija) ili kada navedeni faktor pogoršava klasične faktore rizika.	IIa	B	245,246

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca koja potkrepljuje preporuku

- Odnos lekar-pacijent treba da poštuje principe komunikacije orijentisane ka pacijentu. Treba razmotriti specifične psihološke aspekte u vezi sa životnom dobi i polom.

Zdravstveni radnici u kliničkoj praksi imaju jedinstvenu mogućnost pružanja direktnе podrške svojim pacijentima u zavisnosti od psihosocijalnih faktora rizika kod pojedinaca sa visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti ili sa već dijagnostikovanim bolestima. Empatična, prema pacijentu orijentisana komunikacija pomaže uspostavljanju i održavanju poverljivog odnosa i predstavlja važan izvor emotivne i profesionalne podrške u svakodnevnom suočavanju sa psihološkim stresovima, depresijom, anksioznosti, kardiovaskularnim faktorima rizika i kardiovaskularnim bolestima^{247,248}. Principi suportivne lekar-pacijent interakcije su^{247,248}:

- Provesti dovoljno vremena sa pacijentom, slušati pažljivo i ponavljati esencijalne ključne reči
- Uzeti u obzir specifične psihološke faktore u vezi sa životnom dobi i polom
 - Ohrabriti ekspresiju emocija, ne trivijalizirati psihosocijalna opterećenja i brige
 - Objasniti esencijalne medicinske činjenice pojednostavljeni na maternjem jeziku pacijenta, ne obeshrabriti ga, oslobođiti ga osećaja krivice i podstaknuti adaptivne misli i dela
- U slučaju teških mentalnih simptoma, postaviti željene ciljeve lečenja i proceniti korisnost zajedničkog donošenja odluka u odnosu na dijagnostički i terapijski postupak
 - Rezimirajte važne stavke u konverzaciji sa pacijentom radi potvrde da li je pacijent sve razumeo
 - Ponudite redovne preglede

Specijalne psihološke intervencije imaju koristan efekat na distres, depresiju i anksioznost, čak i kad se daju standardnom programu rehabilitacije²⁴². Ove intervencije podrazumevaju individualna ili grupna savetovanja o psihosocijalnim faktorima rizika i součavanjem s bolešću, kao i programe upravljanja stresom, meditacije, autogene treninge, biofeedback, disajne ili vežbe mišićne relaksacije.

Veliki i dosledni uticaji na depresiju prikazani su u „kolaborativnoj nezi“, koja uključuje sistematsku procenu depresije, (neklinički) menadžment zdravstvene zaštite za dugoročnu kontrolu simptoma, intervencijskih tretmana i koordinaciju nege, kao i specijalističke

Preporuke za fizičku aktivnost

Preporuke	Klasa	Nivo	Referenca
Preporuka za sve zdrave odrasle osobe je da budu fizički aktivne; preporučeno je minimum 150 minuta umerene fizičke aktivnosti nedeljno, 75 minuta nedeljno intenzivne aerobne aktivnosti, ili ekvivalentna kombinacija ove dve vrste aktivnosti	I	A	258–261
Za dodatne zdravstvene pogodnosti, zdravim odraslim osobama se preporučuje postepeno povećanje u aerobnoj fizičkoj aktivnosti na dodatnih 300 minuta umerenog, ili dodatnih 150 minuta intenzivnog treninga (ili ekvivalentna kombinacija ove dve vrste aktivnosti)	I	A	259,260
Redovna procena i savetovanje u vezi sa fizičkom aktivnošću su preporučeni radi povećanja motivacije i angažmana, kao i povećanja intenziteta aktivnosti tokom vremena	I	B	262–264
Fizička aktivnost je preporučljiva kod osoba sa niskim rizikom za kardiovaskularne bolesti, bez dalje procene	I	C	256,266
Treba da se razmotri ponavljanje sesije fizičke aktivnosti, gde bi svaka trajala 10 i više minuta i koje bi bile ravnomerno raspoređene tokom dana, na primer 4–5 dana nedeljno, a idealno svakodevno	IIa	B	267, 268
Treba razmotriti kliničku evaluaciju, uključujući i procenu vežbi, za ljude sa sedentarnim stilom života koji imaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, a planiraju da se bave intenzivnom fizičkom aktivnošću, ili sportom	IIa	C	265

preporuke za zdravstvenu zaštitu i lečenje.²⁴⁴ Kolaborativni pristup depresiji rezultira u smanjenju rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, za 48% nakon 8 godina od početka lečenja, u poređenju sa uobičajnim pristupom lečenju depresija (RR 0,52 (95% CI 0,31; 0,86)).²⁴⁵ Lečenje kognitivno-bihevioralnom terapijom putem interneta, kod pacijenata sa depresijom sa velikim rizikom za razvoj KVB ukazuje na malo, ali ipak robusno poboljšanje simptoma depresije, kao i pridržavanje za određene bihevioralne promene.²⁴⁶

Kod pacijenata sa ustanovljenim KVB, lečenje mentalnog zdravlja depresivnih pacijenata (psihoterapija i/ili lekovi) ima umerenu efikasnost u redukciji neželjenih kardiovaskularnih događaja (NNT 34), ali ne redukuje ukupni mortalitet.²⁴³ Kolaborativni pristup je posebno efektivan na depresivne simptome i delimično efektivan na kardiološku prognozu.^{249,250} Postoje dokazi da fizička aktivnost može poboljšati stanje depresivnih pacijenata, posebno kod onih sa KVB.²⁵¹

Postoji nekoliko drugih pristupa psihološkim intervencijama u lečenju promena raspoloženja, koje su se pokazale korisnim. Dve randomizirane kontrolne studije^{252,253} su favorizovale uticaj kontrole stresa i grupa socijalne podrške na kliničku prognozu KVB. Intervencije vođene od strane sestara imaju korisne efekte na anksioznost, depresiju i generalno dobro opšte stanje kod pacijenata sa KVB^{254,255}.

Kod neljubaznih pacijenata sa KVB, intervencije zasnovane na kontroli neljubaznosti mogu prouzrokovati ne samo smanjenje nivoa neljubaznosti, nego i depresije, smanjiti srčanu frekvencu u mirovanju i kardiovaskularnu reaktivnost na mentalni stres, kao i na manjak socijalne podrške i zadovoljstva u životu.²⁵⁶ Reorganizacija poslovnih obaveza u cilju poboljšanja autonomije i poslovne kontrole može poboljšati socijalnu podršku i redukovati psihološki odgovor na stres. Zbog toga, redukcija stresa na poslu može imati povoljne efekte na zdravlje ciljanih pojedinaca, a takođe može da pobolji socijalnu podršku u njihovojoj okolini.²⁵⁷

Nedostaci u dokazima

- Dokazi da lečenje klinički značajne depresije i anksioznosti samo dovodi do prevencije KVB i poboljšanju krajnjih ishoda bolesti su nepotpuni.

3a.3 Sedentarno ponašanje i fizička aktivnost

Ključne poruke

- Redovna fizička aktivnost je osnova prevencije KVB, smanjuje sveukupni i KV mortalitet.
- Fizička aktivnost povećava pokretljivost i poboljšava mentalno zdravlje.
- Osobe koje vode sedentarni način života treba ohrabriti da se bave fizičkom aktivnošću lakog inenziteta.

3a.3.1 Uvod

Redovna fizička aktivnost smanjuje mogućnost mnogih ozbiljnih neželjenih zdravstvenih ishoda širokog spektra: sveopšti mortalitet i KV mortalitet su redukovani kod zdravih pojedinaca za 20-30 %,^{258-260,267,269} kod pacijenata sa kardiovaskularnim faktorima rizika²⁶⁹ i srčanim bolesnicima²⁷⁰. Fizička aktivnost pozitivno utiče na mnogobrojne faktore rizika uključujući hipertenziju, lipoproteinski holesterol niske gustine (LDL-H) i HDL-H, telesnu masu i DM tip 2.²⁶⁷ Ovo se podjednako odnosi i na muškarce i na žene, kao i na široki raspon od detinjstva do starijeg životnog doba. Sedentarni način života je jedan od glavnih faktora rizika za nastanak KVB nezavisnih od fizičke aktivnosti.²⁷¹

3a.3.2 Preporuke za fizičku aktivnost

Zdravstveni radnici treba da procene nivo fizičke aktivnosti kod svakog pojedinca (koliko dana i minuta dnevno troše u proseku na fizičku aktivnost umerenog do visokog intenziteta). Oni treba da upozore na negativne efekte fizičke neaktivnosti i da pomognu da se sprovodi svakodnevna fizička aktivnost. Treba da savetuju ljude koje fizičke aktivnosti da obavljaju i o načinima napredovanja, kao i da im pomognu da ostvare lične ciljeve i benefite. Na kraju krajeva, pojedince bi trebalo ohrabriti da izaberu aktivnost koju vole i/ili onu koju mogu da uključe u svakodnevne aktivnosti. Za efektivnije promene životnog stila, kliničari bi trebalo da pronađu praktične načine zaobilazeњa barijere za vežbanje. Iz tog razloga veza između primarne zdravstvene zaštite i lokalnih aktivnosti u zajednici, rekreacija i sport su krucijalni.²⁶² Trebalo bi redukovati vreme provedeno u sedentarnom načinu života

aktivnim kretanjem (vožnjom bicikla ili šetnjom), pauza u dugotraјnom sedenju i smanjenju vremena provedenog ispred TV-a.²⁷² Kratkotraјne vežbe su kost-efektivnije fitnes u teretanama nadgledan od strane trenera.²⁶⁴

3a 3.2.1 Aerobna fizička aktivnost

Aerobna fizička aktivnost, najizučavaniji i najpreporučljiviji modalitet sa korisnim doza-odgovor efektom na prognozu,^{259,260,268} sastoji se od pokretanja velike mišićne mase u određenom ritmu tokom određenog perioda. To uključuje svakodnevnu aktivnost, kao npr. aktivno kretanje (biciklizam ili šetnja), težak kućni posao, baštovanstvo, okupacione aktivnosti i aktivnosti u slobodno vreme, kao npr. brzo hodanje, nordijsko hodanje, planinarenje, džogiranje ili trčanje, biciklizam, skijanje, aerobno plesanje, klizanje, veslanje ili plivanje.

Poput drugih intervencija, i propisivanje fizičke aktivnosti se može korigovati prema frekvenci, trajanju i intenzitetu. Međutim, treba ohrabrvati pojedince koji ne mogu da urade ni minimalno preporučenu dnevnu fizičku aktivnost, kao i one sa sedentarnim načinom života, da ipak upražnjavaju i minimalnu fizičku aktivnost, sa postepenim pojačavanjem intenziteta.

Preporučuje se umerena ili intenzivna fizička aktivnost. Ona se može izraziti u apsolutnim ili relativnim terminima. *Apsolutni intenzitet* je količina energije potrošena u minuti fizičke aktivnosti, procenjena na osnovu potrošnje kiseonika u jedinici vremena (ml/min ili l/min) ili na osnovu metaboličkog ekvivalenta (MET), koji je procenjen kao stopa potrošnje energije u sedećem stavu u mirovanju. Po konvenciji ovo odgovara do 3,5mLO₂/kg/min.²⁷³ Postoji lista fizičke aktivnosti na osnovu broja MET-a.²⁷⁴ Apsolutna merenja potrošnje energije ne ubrajaju individualne faktore kao što je telesna masa, nivo fitnesa: starije osobe koje vežbaju pri intenzitetu od 6MET-a mogu zapravo tom prilikom vežbati do svojih maksimalnih mogućnosti, dok mlađe osobe vežbajući u istim apsolutnim vrednostima MET-a mogu zapravo vežbati umerenim intenzitetom.

Relativni intenzitet je nivo napora potreban da bi se obavila određena fizička aktivnost. Osobe koje su u manjoj fizičkoj kondiciji zahtevaju veći napor u odnosu na fizički spremnije pojedince pri obavljanju istih fizičkih aktivnosti. Utvrđuje se individualno prema kardiorespiratornoj spremnosti pojedinca ($V_{O_2\text{max}}$) ili kao procent izmerene ili procenjene maksimalne srčane

frekvencije (%SFmax), koja je 220 – godine života. Takođe se može predstaviti kao indeks individualne stope napora (koliko osoba smatra da je naporna fizička aktivnost), odnosno na osnovu rejtinga percipiranog napora (RPE) ili prema frekvenci disanja (tkz. test govora). Za pojedince na medikamentnoj terapiji, treba razmotriti moguće modifikacije odgovora SF i u odnosu sa drugim relativnim parametrima intenziteta. To se naročito odnosi na stariju populaciju i osobe loše fizičke kondicije, kada je određivanje relativnog intenziteta prikladnije. Klasifikacije apsolutnog i relativnog intenziteta sa primerima prikazane su u *Tabeli 10*.

Preporučuje se upražnjavati fizičku aktivnost minimum tri do pet puta nedeljno, ali poželjno je i svakodnevno.

Preporučuje se umerena fizička aktivnost 30 min/dan, 5 dana nedeljno (oko 150min/nedeljno) ili 15 min/dan, 5 dana u nedelji intenzivne fizičke aktivnosti (oko 75 min/nedeljno), ili kombinacija obe u serijama od po minimum 10 min. Takođe se mogu preporučiti i vežbe kraćeg trajanja od 10 min. posebno kod osoba u lošoj fizičkoj kondiciji.^{267,276,277} Zbog kontrole lipidnog statusa i telesne mase preporučuju se vežbe dužeg trajanja 40 i do 60–90 min/dan.²⁷⁸

Aerobni intervali treninga i intervali veoma intenzivne fizičke aktivnosti još ne mogu biti preporučeni svima dok ne budu dostupni podaci o bezbednosti i efikasnosti istih.²⁶⁶

3a.3.2.2 Fizička aktivnost zavisna od mišićne snage/ otpora

Izotonična fizička aktivnost stimuliše formiranje kostiju i redukuje gubitak koštane mase, čuva i pojačava mišićnu masu, snagu, moć i funkcionalnu sposobnost mišića, a prema dokazima ima koristan efekat na kontrolu lipida u krvi, srčane frekvence, insulinske senzitivnosti, posebno u kombinaciji sa aerobnim vežbama.^{267,279} Treba da obuhvati velike mišićne grupe (agoniste i antagoniste) i da uključi složene višezglobne pokrete, kroz pun obim pokreta u zglobovima, kao što je vežbanje sa otporom, korišćenje sopstvene mase kao otpor i nošenje teškog tereta. Za svaki modalitet vežbi preporučeno je dva do tri seta sa 8–12 ponavljanja pri intenzitetu 60–80% od maksimalnog individualnog intenziteta pri prvom ponavljanju (maksimalna repeticija-1RM, tj. maksimalna težina koja se može podići u tom trenutku),

Tabela 10. Klasifikacija intenziteta fizičke aktivnosti sa primerima apsolutnih i relativnih nivoa intenziteta

Apsolutni intenzitet			Relativni intenzitet		
Intenzitet	MET	Primeri	%HRmax	RPE (Borg skor)	Test govora
Blag	1.1–2.9	Hod <4,7 km/h; lakši kućni poslovi	50–63	10–11	
Umeren	3–5.9	Brzo hodanje (4.8–6.5 km/h), spora vožnja bicikla (15km/h), farbanje ograda, usisavanje, rad u bašti (košenje trave), golf, tenis (dubl), ples, akvabik	64–76	12–13	Ubrzano disanje, ali mogućnost održavanja konverzacije
Energičan	≥6	Izuzetno brzo hodanje, džoging ili trčanje, vožnja bicikla >15 km/h, intenzivan rad u bašti (kontinuirano kopanje ili grabuljanje), plivanje, tenis (singl)	77–93	14–16	Veoma ubrzano disanje, nekompatibilno sa komforним održavanjem konverzacije

MET (metabolički ekvivalent) je procenjen kao utrošak energije kod određene aktivnosti, podeljen sa utroškom energije u mirovanju: 1MET = 35ml O₂ kg⁻¹ min⁻¹ – utrošak kiseonika (VO₂), RPE, procena percipiranog napora, Modifikovan Howely

minimum dva dana nedeljno. Za starije odrasle ili osobe s labe fizičke kondicije preporučuje se započeti ove vežbe setom od 10–15 ponavljanja pri 60–70 % 1RM.²⁸⁰

3a.3.2.3 Neuromotorna fizička aktivnost

Za starije odrasle koji su u velikom riziku od padova pri vežbanju, neuromotorne vežbe pomažu u očuvanju i poboljšanju balansa i motornih veština (balansa, agilnosti, koordinacije i hoda). To podrazumeva višestruke aktivnosti, kao što su tai chi, joga, sportske aktivnosti gde se korste pedale, ili sportovi sa loptom radi poboljšanja koordinacije ruka – oko. Nepoznat je optimalan volumen ovih vežbi.²⁷⁶

3a.3.2.4 Faze i progresija fizičke aktivnosti

Serijske fizičke aktivnosti treba da sadrže određene faze: zagrevanje, kondicioni trening (aerobne vežbe, vežbe mišićne snage i otpora i neuromotorne vežbe), hlađenje i istezanje/fleksibilnost. Vežbe progresivnog zagrevanja, a nakon toga vežbe istezanja sprečavaju nastanak povreda i neželjene kardiološke događaje. Neaktivni odrasli treba da započnu postepeno s vežbanjem lakog do umerenog intenziteta (čak i do 10 min) tokom cele nedelje. S poboljšanjem tolerancije na fizičku aktivnost povećava se nivo fizičke aktivnosti, ali povećanje bilo koje komponente (tj. učestalost, trajanje i intenzitet) treba da bude postepeno, da minimizira rizik od pojave bola u mišićima, povrede, umora i dugoročni rizik preteranog treninga.²⁷⁶ Pored korekcija fizičke aktivnosti, trebalo bi proveriti i nastanak neželjenih efekata (npr. prekomerno otežano disanje) i ukoliko ih ima treba ponovo korigovati fizičku aktivnost.²⁷⁶

3a.3.3 Procena rizika

Rizik za razvoj neželjenog kardiovaskularnog odgovora tokom fizičke aktivnosti je izuzetno nizak u populaciji zdravih odraslih (5–17 iznenadnih smrти/milionska populacija/godina).²⁸¹ Ovaj rizik je prevaziđen zdravstvenim benefitima koje doprinosi fizička aktivnost.²⁶⁷ Rizik je niži pri vežbama lakog ili umerenog intenziteta, nego tokom teže fizičke aktivnosti,²⁶⁷ zbog čega preliminarna medicinska evaluacija nije neophodna kod zdravih individua koji žele da započnu umerenu fizičku aktivnost, poput šetnje.²⁶⁶

Pre započinjanja intenzivnije fizičke aktivnosti (npr. profesionalne ili takmičarske aktivnosti, amaterskih sportova, vežbi fitnesa i treninga), trebalo bi proceniti rizik u zavisnosti od individualnih kliničkih (npr. metaboličkih, mišićno-skeletnih stanja/bolesti) i kardioloških faktora rizika, aktuelnog nivoa fizičke spremnosti i željenog nivoa iste.²⁶⁵ Pojedinci koji povremeno vežbaju izgleda da imaju povećan rizik akutnih koronarnih događaja i iznenadne srčane smrti tokom ili nakon fizičke aktivnosti.²⁸² Pojedinci koji žive sedentarnim načinom života i oni sa KV faktorima rizika trebalo bi da započnu fizičku aktivnost niskog intenziteta i zatim da je postepeno pojačavaju. Trebalo bi evaluirati kliničku sliku, testiranje odgovarajućih vežbi za ljude koji žive sedentarnim načinom života sa KV faktorima rizika, koji planiraju da se podvrgnu intenzivnoj fizičkoj aktivnosti. Informacije prikupljene o testovima o fizičkoj aktivnosti mogu biti

korisne da se ustanove bezbedne i sigurne vežbe za pojedince. Preporučuju se provereni upitnici samo-procene za pojedince koji žive sedentarnim načinom života, a koji u slobodno vreme započinju sportske aktivnosti niskog ili umerenog intenziteta²⁶⁵ (videti Tabelu B na webu).

Nedostaci u dokazima

- Nepoznate su gornje i donje granice intenziteta, trajanja i frekvence aerobne fizičke aktivnosti koje ispoljavaju korisne efekte na zdravlje.
- Nepoznata je efektivnost praćenja obavljanja fizičke aktivnosti u odnosu na jednostavno savetovanje o istoj radi motivacije pacijenata da prihvate aktivan način života.

• Nije ustanovljena uloga i održivost moderne tehnologije (poput nosive tehnologije, „exergaming“ i aplikacija pametnih telefona) za motivisanost ljudi da se više bave fizičkom aktivnosti.

3a.4 Uloga pušenja

Ključne poruke

- Najefikasnija strategija za prevenciju KVB je prestank pušenja

• Postoje snažni dokazi o kratkotrajnim intervencijama uz savete o prestanku pušenja, poput svih tipova treapije zamene nikotina (NRT), bupropion, vareniklin, kao i o većoj efikasnosti kombinacije ovih lekova, osim NRT plus vareniklin. Najveću efikasnost pružaju NRT uz savete o prestanku uzimanja lekova protiv pušenja, kao i podrška kroz follow-up period.

• Elektronske cigarete (e-cigarete) mogu pomoći tokom ostavljanja pušenja, ali moraju biti propaćene marketinškom zabranom poput klasičnih cigareta.

• Sekundarno pasivno pušenje nosi značajan rizik, uz potrebuzaštite nepušača.

Tabela 27. Preporuke za strategiju kod upotrebe duvana

Preporuke	Klasa	Nivo	Reference
Preporuka je da se identifikuju pušači i obezbedi davanje i ponavljanje saveta o prestanku pušenja i da se ponudi pomoć kroz sledstvenu podršku, terapiju nikotinskom zamenom, vareniklinom i bupropionom, pojedinačno ili u kombinaciji.	I	A	283–286
Preporuka je potpuni prekid upotrebe duvana ili drugih biljnih produkata, jer je to snažan i nezavisan uzrok KVB.	I	B	287–291
Preporuka je izbegavanje pasivnog pušenja.	I	B	292–293

3a.4.1 Uvod

Pušenje cigareta je letalan poremećaj zavisnosti. Dugoročni pušači imaju 50 % verovatnoću da umru zbog pušenja i u proseku izgube oko 10 godina života,²⁸⁷ u poređenju sa <3 godine života kod osoba sa teškom

hipertenzijom i <1 godine kod osoba sa umernom hipertenzijom.²⁸⁸ Ustanovljeno je da pušenje prouzrokuje mnoge bolesti i da je odgovorno za 50 % svih smrти kod pušača, a da uzrokuje polovinu udruženo sa KVB. Dese-togodišnji kardiovaskularni rizik je skoro udvostručen kod pušača. Relativni rizik (RR) kod pušača mlađih od 50 godina je pet puta viši nego kod nepušača.²⁸⁹

Procenjuje se da pušači provedu nešto manje od polovine svog života pušeći cigarete do smrti. Približno 70% pušača u Ujedinjenom Kraljevstvu želi da prestane da puši jednom u budućnosti,²⁹⁰ od toga 43 % njih se trude da prestanu da puše u poslednjih godinu dana, od kojih međutim samo 2–3% populacije uspe u tome.²⁹¹ Čak i pušenje cigareta u malim količinama povećava vaskularni rizik.²⁹⁴

Iako je stopa pušenja cigareta u opadanju u Evropi, ostaje zajednička karakteristika ženskog pola, kod kojih je u porastu, kao i kod adolescenata i socijalnih slučajeva.²⁹⁵ Širenje nejednakosti informisanja u vezi sa odvikavanjem od pušenja problem je u velikom broju evropskih država. U EUROASPIRE IV istraživanju sprovedenom među KV bolesnicima, 16 % ispitanika je pušilo cigarete tokom šesnaestomesečnog praćenja nakon neželjenog koronarnog događaja, od toga je približno polovina aktivno pušila tokom dijagnostikovanja KVB, kao i nakon neželjenog koronarnog događaja. Istraživanje je takođe utvrdilo da je lečenje zasnovano na dokazima o odvikavanju od pušenja nedovoljno istraženo.⁶

3a.4.2 Doza i tip

Rizici udruženi s pušenjem pokazuju vezu između količine popušenih cigareta i posledica njihovog konzumiranja bez donje granice za izazivanje štetnog efekta.²⁹⁶ Pušački staž takođe igra značajnu ulogu u svemu tome. I dok je najčešće pušenje cigareta, pušenje duvana uključujući niskonikotinske („umerene“ ili „slabe“) cigarete, filtrirane cigarete, cigare i lule je takođe vrlo štetno po zdravlje.²⁹² Pušenje je vrlo štetno bez obzira na način pušenja, uključujući i vodene lule. Duvanski dim je opasniji ukoliko se inhalira, ali pušači koji tvrde da ne inhaliraju dim cigarete (npr. pušači lula) takođe su pod velikim rizikom za razvoj KVB. Pušenje elektronskih cigareta je isto tako udruženo sa malim, ali statistički značajnim rizikom za razvoj infarkta miokarda i moždanog udara.

3a.4.3 Pasivno pušenje

Pasivno pušenje povećava rizik za razvoj KVB.^{293,297} Pušenje od strane supružnika ili pušačka okolina povećavaju rizik za razvoj KVB kod nepušača za 30 %. Najveći benefit za zdravlje ima smanjenje pušenja u životnoj sredini, poput različitih zabrana pušenja na javnim mestima i određenih geografskih lokaliteta, smanjujući stopu infarkta miokarda (videti Odeljak 3c.4).

3a.4.4 Mehanizmi kojima pušenje cigareta povećava rizik

Pušenje ubrzava razvoj ateroskleroze i slepljivanja trombocita. Pušenje utiče na endotelnu disfunkciju, oksidativne procese, disfunkciju trombocita, fibrinolizu, inflamatorne procese, oksidaciju lipida i vazomotornu

disfunkciju. U eksperimentalnim studijama je dokazano da su efekti pušenja na ove procese delimično ili u potpunosti reverzibilni u veoma kratkom vremenskom periodu. Formiranje aterosklerotsog plaka nije u potpunosti reverzibilno, s toga se ne očekuje od pušača da dosegnu rizik za razvoj KVB nepušača. Zamena nikotina ne pokazuje nikakve štetne posledice na ishod bolesti kod dugoročnih kardiovaskularnih bolesnika.^{289,299}

3a.4.5 Odvikavanje od pušenja

Postoje mnogobrojni dokazi o benefitima koje ima odvikavanje od pušenja na zdravlje. Neke prednosti su gotovo momentalne po prestanku konzumiranja cigareta, dok za druge treba vremena. Kardiovaskularni rizik kod bivših pušača je negde između KV rizika nepušača i pušača. Najviše efekata ima prestanak pušenja nakon preboleleg IM-a. Dokazano je u sistematičnim izveštajima i meta-analizama da prestanak pušenja smanjuje rizik razvoja IM-a i smrти od IM-a (RR 0,57 i 0,74 respektivno) u poređenju sa aktivnim kontinuiranim pušenjem.³⁰⁰ Benefit prestanka pušenja je u korelaciji sa polom, trajanjem medicinskog praćenja pacijenata, obuhvatom studija i vremenskim periodom istih. Signifikantne redukcije morbiditeta su zabeležene tokom prvih 6 meseci nakon prestanka pušenja.³⁰¹ Randomizovane studije podržavaju odvikavanje od pušenja, uz dokaze približavanja rizika za razvoj KVB kod pušača razvoju za KVB kod nepušača (koje međutim nikad ne dosegne te nivoje) u periodu od 10 do 15 godina po prestanku pušenja.

Smanjenje pušenja nije ukazalo na povećanje vreovatnoće ostavljanja pušenja u nekom periodu u budućnosti, a čak su neki zavisinici od pušenja u nemogućnosti da prekinu isto ili to ni ne žele. Trebalo bi podržati prestanak pušenja (Tabela 11). Ne postoje granice životnog doba kada se ne bi pokazali korisni efekti od prestanka pušenja. trebalo bi izbegavati pasivno pušenje.

Profesionalna pomoć pri odvikavanju od pušenja je povećala šanse za prestanak istog (RR 1,66 (95 % CI 1.42, 1.94)).³⁰² Podsticanje odvikavanja od pušenja treba započeti tokom dijagnostike ili (invazivnog) lečenja KVB. Ohrabrvanje osobe da prekine pušenje, praćenje toka KVB i drugih bolesti su ključne intervencije zasnovane na dokazima (videti Figuru K na web agendi).

Programe za odvikavanje od pušenja treba nastaviti i nakon prijema na hospitalno lečenje. Istorija pušenja uključujući dnevno konzumiranje cigareta, kao i stepen zavisnosti od istih (najčešće računatog preko Fagerstrom testa³⁰²) mogu da predvide dalji stepen psihološke podrške i farmakološke pomoći u odvikavanju od pušenja. Treba upozoriti pušače o dobijanju u proseku oko 5 kg u telesnoj masi po odvikavanju od pušenja, ali i predočiti im korisne efekte istog na zdravlje u odnosu na dobijanje na težini.

3a.4.6 Farmakoterapija zasnovana na dokazima

U slučaju neuspeha savetovanja, ohrabrvanja i motivacije u odvikavanju od pušenja, trebalo bi razmotriti NRT (terapija zamene nikotina), vareniklin ili bupropion²⁸⁵. Sve forme NRT (žvakaće gume, transdermalni nikotinski pačevi, nazalni sprejevi, inhalacije, sublingvalne

tablete) su efikasne. U sistematicnom pregledu istraživanja RR (relativni rizik) apstinencije sa NRT u odnosu na kontrolnu grupu je 1,60, NRT povećava stopu odvikavanja od pušenja za 50–70%.³⁰³

Sličan učinak na dugoročno odvikavanje od pušenja kao NRT ima antidepresiv bupropion.²⁸⁶ Meta analiza 44 slučaja koja je upoređivala stope dugoročnog odvikavanja od pušenja primenom bupropiona u odnosu na kontrolnu grupu pokazala je relativnu stopu uspeha bupropiona za 1,62.²⁸³ Bupropion dovodi do poznatog rizika od epi napada (prijavljenjih 1/1000 pacijenata),²⁸⁶ bez povećavanja rizika za razvoj neuropsihijatrijskih, srčanih ili cirkulatornih problema. Sveobuhvatno NRT i bupropion pomažu u proseku oko 80 % više ljudi da ostave pušenje u odnosu na placebo, što znači da za svakih 10 ljudi koji ostave cigarete zahvaljujući placebo, očekuje se da će oko 18 ljudi ostaviti cigarete uz NRT ili bupropion.²⁸⁵

Parcijalni nikotin-receptor agoista vareniklin u standardnim dozama povećava šanse za odvikavanje od pušenja dvostruko više u odnosu na placebo (14 studija, 6166 ljudi).²⁸³ Veći je broj ljudi koji ostave pušenje uz pomoć vareniklina nego bupropiona (tri studije, 1622 osobe). S obzirom da vareniklin dvostruko povećava šansu za odvikavanje od pušenja u odnosu na placebo, to znači da za 10 ljudi koji ostave cigarete uz pomoć placebo, u proseku 28 ljudi će ostaviti cigarete uz pomoć vareniklina. Vareniklini pomaže oko 50 % više ljudi da ostave cigarete u odnosu na nikotinske pačeve i druge predstavnike NRT (tablete, sprejeve, lozenge i inhalere) i 70 % više ljudi u odnosu na nikotinske žvake. Dakle, za svih 10 ljudi koji ostave cigarete uz pomoć NRT pačeva ili drugih NRT u proseku 15 ljudi će ostaviti cigarete uz vareniklin, kao i za 10 ljudi koji ostave cigarete uz pomoć NRT žvaka, za oko 17 ljudi se očekuje da će prestati s pušenjem uz vareniklin.²⁸⁵

Niske doze vareniklina (4 studije, 1272 osobe) grubo udvostručuje šanse prestanka pušenja i smanjuje broj i težinu neželjenih efekata leka. Glavni neželjeni efekat vareniklina je mučnina, ali je najčešće srednjeg ili umerenog stepena, koji iščezava vremenom.²⁸⁵ Iako je zabrinutost od pojave neželjenih efekata u poslednje vreme u porastu, retrospektivne kohortne studije i RCT³⁰⁴ ne ukazuju na ozbiljne neželjene efekte upotrebe vareniklina kod pacijenata sa AKS, posebno dokazano u velikoj EVITA studiji praćenjem pacijenata sa AKS.

Tabela 28. Tabela 11 „Pet As“ za strategiju prekida pušenja u rutinskoj praksi

A – ASK – PITAJ	Sistematicno ispitivati pušački status u svakoj prilici.
A – ADVISE - SAVETUJ	Nedvosmisleno instisirati kod svih pušača da prekinu.
A – ASSESS - PROCENI	Odrediti stepen zavisnosti kod osobe i spremnost da prestane.
A – ASSIST - UČESTVUJ	Usuglasiti strategiju prekida pušenja, uključujući određivanje datuma prestanka, savete o ponašanju i farmakološku podršku.
A – ARRANGE - PRIPREMI	Pripremiti plan koji će da se isprati.

Klonidin je pomogao ljudima u ostavljanju cigareta, ali zbog mnogobrojnih neželjenih efekata predstavlja terapiju drugog reda. Ne postoje jasni dokazi da mekanilamin zajedno sa NRT pomaže u odvikavanju od pušenja. Veruje se da drugi tretmani nemaju uspeha. Aktuelno, nikotinske vakcine nisu licencirane da bi se koristile širom sveta.²⁸⁵

3a.4.7 Elektronske cigarete

Elektronske cigarete (e-cigarete) su uređaji opremljeni baterijom, koji simuliraju prave cigarete zagrevajući nikotin i druge hemikalije i pretvarajući ih u paru koja se inhalira. Elektronske cigarete isporučuju nikotin bez većine štetnih hemikalija koje se nalaze u klasičnim cigaretama i samim tim su manje štetne.³⁰⁵

Ne postoji dovoljno dokaza o efektu e-cigareta zbog malog broja studija o njima, manjem broju ljudi koji ih koriste i nedovoljnem vremenskom intervalu njihovog korišćenja.³⁰⁶ Prema nekim randomiziranim studijama postoje dokazi o sličnom efektu prve generacije e-cigareta i NRT pačeva³⁰⁷ ili NRT inhalera.³⁰⁸ Korisni efekti proizilaze iz male isporuke nikotina ili nepostojanja nenikotinskog sadržaja u e-cigaretama. Oko 6% bivših pušača koji su posle mesec dana umesto klasičnih prešli na e-cigarete, kao i oko 6% onih koji su isto učinili nakon godinu dana tvrde da su e-cigarete efikasnije u prevenciji relapsa i u odvikavanju od pušenja.³⁰⁹ Ove studije i podaci iz sveta ukazuju da e-cigarete imaju umereni učinak u odvikavanju od pušenja i smanjenju štetnih efekata istog, ali da značajnu ulogu u svemu tome imaju promene ponašanja ljudi, pre nego ispostava nikotina e-cigaretama. Nedavna istraživanja ukazuju da je upotreba e-cigareta povezana sa značajnim smanjenjem broja odvikavanja od pušenja među aktivnim pušačima.³¹⁰ Potrebno je još ispitivanja u ovom području, radi otkrivanja dugoročnih efekata e-cigareta na zdravlje (posebno pri dvostrukoj upotrebi istih i klasičnih cigareta).³⁰⁵

3a.4.8 Druge metode odvikavanja od pušenja

Podjednako su efektivne individualne i grupne bihevioralne intervencije u odvikavanju od pušenja. Vrlo je važna podrška partnera i porodice individue u ostavljanju cigareta. Ne postoje jasni dokazi da su akupunktura, akupresura, laser-terapija, hipnoterapija ili elektrostimulacija efektivne mere u procesu odvikavanja od pušenja.

Nedostaci u dokazima

- Potrebne su efikasnije, sigurnije i kost-efektivnije mere u odvikavanju od pušenja

3a.5 Ishrana

Ključne poruke

- Navike u ishrani utiču na rizik za razvoj KBV i drugih hroničnih bolesti poput kancera.
- Energetski unos treba ograničiti na količinu energije neophodne za održavanje zdrave telesne težine, a to je $BMI > 20.0$ do $< 25.0 \text{ kg/m}^2$.
- U suštini, ukoliko se poštuju pravila zdrave ishrane nisu porebni nikakvi dijetetski suplementi.

Tabela 29. Saveti za ishranu

Preporuke	Klasa	Nivo	Ref
Zdrava ishrana se preporučuje kao kamen temeljac u prevenciji KVB kod svakog pojedinca.	I	B	311

KVB = kardiovaskularna bolest; Klasa - Klasa preporuke; Nivo - Nivo dokaza; Ref - Reference koje podržavaju preporuke

3a5.1 Uvod

Dijetske navike imaju uticaj na KV rizik, bilo preko efekata na rizikofaktore poput holesterola, krvnog pritiska (KP), telesne mase i šećerne bolesti (DM) ili putem drugih efekata.³¹¹ U Tabeli 12 prikazane su karakteristike zdrave ishrane. Najviše dokaza o uticaju ishrane i KVB ima u opservacionim studijama, dok su dokazi vrlo oskudni u kliničkim randomiziranim studijama. Uticaj ishrane se prati na tri nivoa: specifični nutritijenti, specifične grupe hrane i specifični načini ishrane, od kojih je mediteranska ishrana najviše izučavana.

Nutritijenti od interesa za razvoj KVB su masne kiseline (koje uglavnom utiču na nivoe lipoproteina), minerali (koji utiču na nivo KP), vitamini i vlakna.

Tabela 12. Karakteristike zdrave ishrane

Zasićene masne kiseline svesti na <10% ukupnog dnevног energetskog unosa, kroz zamenu za polinezasićene masne kiseline.
Transmasne nezasićene kiseline unositi što je moguće manje, preporučljivo je da nema unosa kroz prerađenu hranu i da čine <1% ukupnog energetskog unosa prirodnog porekla.
<5 g soli na dan.
30–45 g vlakana na dan, preporučljivo kroz proizvode od celog zrna.
≥200 g voća na dan (2-3 porcije).
≥200 g povrća na dan (2-3 porcije).
Riba 1–2 puta nedeljno, od toga jedanput nedeljno bela riba.
30 g nesoljenih orašastih plodova na dan.
Konsumacija alkoholnih pića bi trebalo da bude ograničena na 2 čaše na dan (20 g alkohola na dan) za muškarce i 1 čašu na dan (10 g alkohola na dan) za žene.
Konsumacija zasladdenih osvežavajućih bezalkoholnih napitaka i alkoholnih pića mora biti ukinuta.

3a.5.2 Masne kiseline

Za prevenciju KVB važniji su tipovi konzumiranih masnih kiselina od ukupnog unosa masti u organizam.

Rizik za razvoj KVB se smanjuje za 2–3% ukoliko se 1% energetskog unosa u vidu zasićenih masnih kiselina zameni polinezasićenim masnim kiselinama. Ne postoje jasni dokazi da li se isto može primeniti ukoliko se zamene ugljeni hidrati sa mononezasićenim masnim kiselinama (MUFAs). Treba redukovati unos zasićenih masnih kiselina na 10% sveukupnog dnevног energetskog unosa i zameniti ga polinezasićenim masnim kiselinama.³¹²

MUFAs imaju najviše efekta na nivoe HDL-H, kada zamene zasićene masne kiseline ili ugljenje hidrate,³¹³ ali postoji malo dokaza o njihovom učinku na smanjenje rizika za razvoj KVB.

Polinezasićene masne kiseline smanjuju nivoe LDL-H, a u manjoj meri i nivoe HDL-H, kada zamene zasićene masne kiseline. Polinezasićene masne kiseline se mogu podeliti u dve grupe: omega-6 masne kiseline, poreklom iz biljne hrane i omega-3 masne kiseline, poreklom uglavnom iz ribljeg ulja i masti. U okviru podgrupe omega-3 masnih kiselina spadaju eikozapentenska i dokozaheksenska kiselina (EPA/DHA) i naročito su važne. One ne menjaju nivoe holesterola u serumu, ali diskutabilno je da li uz aktuelnu kardioprotективnu terapiju imaju korisne efekte na sve uzroke mortaliteta, mortaliteta zbog KVB i moždanog udara.^{314,315}

Trans masne kiseline, podgrupa nezasićenih masnih kiselina, posebno su štetne zbog neželjenog dejstva na nivoe ukupnog holesterola u krvi (povećanje) i HDL-H (smanjenje). Ove masne kiseline se formiraju tokom industrijske prerade (stvrdnjavanje) masti i prisutne su npr. u margarinu i pekarskim proizvodima. Meta-analiza prospektivnih kohortnih studija pokazala je da povećanje energetskog unosa u vidu trans masti za 2% povećava KV rizik za 23%.³¹⁶ Preporučuje se da energetski unos u vidu trans masti bude manji od 1%, što maje-to bolje.

Uticaj holesterola unetog hranom na nivoe serumskog holesterola mali je u poređenju sa sadržajem masnih kiselina u ishrani. Ukoliko se prate Vodiči za smanjenje unosa zasićenih masnih kiselina, to takođe dovodi do smanjenja unosa holesterola ishranom. Zbog toga pojedini Vodiči zdrave ishrane (uključujući i ovaj) ne predlažu specifične smernice unosa holesterola putem ishrane, dok drugi preporučuju <300 mg/dan.

3a.5.3 Minerali

Meta analiza je procenila da čak i malo smanjenje unoса soli za samo 1g/dnevno smanjuje sisolni krvni pritisak (SKP) za 3,1mmHg kod hipertenzivnih pacijenata i za 1,6mmHg kod normotenzivnih pacijenata.³¹⁷ The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) studija je pokazala doznu zavisnost između smanjenja unosa soli i sniženja krvnog pritiska (KP).³¹⁸ U većini zapadnih zemalja, unos soli je visok (~9–10 g/dan), dok je maksimalni preporučeni dnevni unos 5g/dan. Optimalni preporučeni dnevni unos iznosi ~3 g/dan. Iako je povezanost između unosa soli i KP kontroverzna, većina dokaza upućuje da je smanjenje unosa soli značajan način prevencije koronarne arterijske bolesti (CAD) i moždanog udara. Prosečno 80% unete soli potiče od prerađene hrane, dok je svega 20% kasnije dodato. Smanjenje unosa soli može biti postignuto izmenom načina ishrane (manje prerađene hrane, više osnovnih namirnica) i izmenom hrane (smanjenje unosa soli) (videti poglavlje 3c.2).

Kalijum ima povoljne efektena KP. Glavni izvori kalijuma su voće i povrće. Postoji obrnuti klinički značajna povezanost između unosa kalijuma i rizika za nastanak moždanog udara [RR 0.76 (95 % CI 0.66, 0.89)].³¹⁹ Nasuprot smanjenja unosa natrijuma, povećanje unosa kalijuma dovodi do sniženja KP.

3a.5.4 Vitamini

Mnoge case-control i prospektivne opservacione studije su pokazale obrnutu povezanost između nivoa

vitamina A i E i rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (CVD). Ipak, interventna istraživanja nisu potvrdila rezultate opservacionih studija. Takođe, za vitamine grupe B (B6, folna kiselina i B12) i vitamin C, studije nisu pokazale značajan efekat.

Za najniži tercijal serumskih vrednosti vitamina D, kardiovaskularni (CV) i totalni mortalitet je 35% viši [RR 1.35 (95 %CI 1.13, 1.61)] nego u najvišem tercili.³²⁰ 41% viši rizik od CV mortaliteta [RR 1.41 (95 %CI 1.18, 1.68)] i 57% viši rizik ukupnog mortaliteta [RR 1.57 (95 %CI 1.36, 1.81)] prijavljen je u najnižem nasuprot najvišem kvintili.³²¹ Mnogo manji efekat je primećen kod RCT: smanjenje rizika mortaliteta svih uzroka od 11% je primećeno kod primene suplemenata vitamina D3 [RR 0.89 (95 %CI 0.80, 0.99)], dok isto nije primećeno kod primene suplemenata vitamina D2.³²⁰ Zbog nedostatka moći, nije bilo moguće specifično tumačiti CV mortalitet. Stoga zaključci o primeni suplemenata vitamina D [vrsta suplementa (D2 ili D3), doze i trajanje] u prevenciji CVB još uvek ne mogu da budu izvučeni.

3a.5.5 Vlakna

Skorašnja meta-analiza prospektivnih kohortnih studija je pokazala da povećanje unosa vlakana za 7g/dan smanjuje rizik od nastanka CAD za 9% [RR 0.91 (95 %CI 0.87, 0.94)]³²², a da je povećani unos ukupnih vlakana od 10g/dan povezan sa 16% smanjenjem rizika za nastanak moždanog udara [RR 0.84 (95 %CI 0.75, 0.94)]³²³ i 6% smanjenjem rizika za nastanak tipa 2 DM [RR 0.94 (95 %CI 0.91, 0.97)].³²⁴ Još uvek ne postoje dokazi sa sličnu povezanost sa vlaknima iz voća i povrća. Iako mehanizam još uvek nije potpuno razjašnjen, poznato je da unos vlakana smanjuje postprandijalni glukozni odgovor nakon unosa obroka bogatog ugljenim hidratima i smanjuje nivo ukupnog holesterola i LDL-C.

3a.5.6 Hrana i grupe hrane

3a.5.6.1 Voće i povrće

Prospektivne studije su pokazale protektivni efekat unosa voća i povrća na CVD, ali RCT su retki. Meta analiza je pokazala smanjenje za 4% [RR 0.96 (95 %CI 0.92, 0.99)] CV mortaliteta sa svakom dodatnom porcijom voća (ekvivalent 77 g) i povrća (ekvivalent 80 g) dnevno, dok mortalitet svih uzroka nije bio dodatno smanjen unosom više od 5 porcija.³²⁵ Meta analiza je pokazala smanjenje rizika za nastanak moždanog udara od 11% [RR 0.89 (95 %CI 0.83, 0.97)] prilikom unosa više od pet porcija u poređenju sa manje od tri porcije.³²⁶ Meta analiza CAD je pokazala 4% smanjenje CAD rizika [RR 0.96 (95 %CI 0.93, 0.99)] za svaku dodatnu porciju voća ili povrća dnevno.³²⁷

3a.5.6.2 Orašasti plodovi

Meta analiza prospektivnih kohortnih studija je pokazala da dnevni unos 30g orašastih plodova smanjuje rizik od nastanka CVD za ~30% [RR 0.71 (95 %CI 0.59, 0.85)].³²⁸ Ovde mora biti spomenuto da je energetska vrednost orašastih plodova visoka.

3a.5.6.3 Riba

Za protektivni efekat ribe na nastanak CVD odgovoran je n-3 sadržaj masnih kiselina. Ukupni rizik procenjen iz prospektivnih kohortnih studija je pokazao da konzumiranje ribe najmanje nedeljno rezultuje u 16% smanjenju rizika za nastanak CAD [RR 0.85 (95 %CI 0.75, 0.95)] u poređenju sa manjim unosom ribe.³²⁹ Skorašnja meta analiza je pokazala da konzumiranje ribe od dva do četiri puta nedeljno smanjuje rizik od nastanka moždanog udara za 6% [RR 0.94 (95 %CI 0.90, 0.98)] u poređenju sa konzumiranjem ribe manje od jednom nedeljno.³³⁰ Povezanost unosa ribe i CV rizika nije linearna. Naročito u opsegu neunošenja ili vrlo malog unošenja, rizik je povećan. Uticaj javnog zdravlja na malo povećanje unosa ribe u opštoj populaciji je, stoga, potencijalno velik.

Za unos ribljeg ulja, objavljene su tri preventivne randomizovane kontrolisane studije. Sve tri studije, kod pacijenata nakon akutnog infakta miokarda (AMI) i CAD pacijenata koji su primili dodatnu količinu od 400–1000g EPA/DHA dnevno, nije registrovana redukcija CV događaja. Skorašnja meta-analiza 20 studija, koje su se najvećim delom odnosile na prevenciju ponovnih CV događaja i većinom sa korišćenjem ribljeg ulja, nije dokazano da korišćenje ribljeg ulja ima benefit na CV ishode.³¹⁵

3a.5.6.4 Alkoholna pića

Unos tri ili više alkoholnih pića dnevno je povezan sa povećanim CVD rizikom. Rezultati epidemioloških studija su sugerisali smanjeni rizik od nastanka CVD kod osoba koje umereno konzumiraju alkohol (jednu ili dve jedinice dnevno) u poređenju sa osobama koje uopšte ne konzumiraju alkohol. Ova povezanost izgleda da ne može biti objašnjena specijalnim karakteristikama apstinencije,³³¹ iako potencijal za zaostalu zbuđenost i obrnutu kauzalnost ne može biti u potpunosti isključen. Nadalje, skora Mendelian randomizaciona studija, koja je uključila analizu 59 epidemioloških studija, dovela je u pitanje bilo kakav povoljni efekat umerenog konzumiranja alkohola,³³² sugerujući da je najniži rizik od nastanka CV događaja bio u grupi apstinencije i da je svaka količina alkohola povezana sa povišenim KP i BMI.

3a.5.6.5 Bezalkoholna pića i šećer

Zaslađena bezalkoholna pića predstavljaju najveći pojedinačni izvor kalorija u iShrani u US i značajan u Evropi. Kod dece i adolescenata, bezalkoholna pića mogu biti odgovorna za 10–15% ukupno unetih kalorija. Regularni unos bezalkoholnih pića je povezan sa povećanom telesnom masom, metaboličkim sindromom i tipom 2 DM. Zamena zaslađenih bezalkoholnih pića prirodno zaslađenim pićima rezultovala je u manjem porastu telesne težine kod dece tokom perioda od 18 meseči.³³³ Zaslađena bezalkoholna pića takođe dovode do porasta telesne težine kod odraslih osoba. Regularni unos zaslađenih bezalkoholnih pića (npr. dve porcije dnevno u poređenju sa jednom porcijom mesečno) povezan je sa 35% povećanim rizikom za nastanak CAD kod žena, čak i pored drugog nezdravog stila života i navika u ishrani, dok prirodno zaslađena bezalkoholna pića nisu bila povezana sa CAD. WHO vodič predlaže maksimalni unos energije iz šećera (mono- i disaharida) od 10%, što

uključuje dodati šećer, kao i šećer prisutan u voću i voćnim sokovima.

3a.5.7 Funkcionalna hrana

Funkcionalna hrana koja sadrži fitosterole (steroli biljaka i stanoli) efektivna je u smanjenju nivoa LDL-C za prosečno 10 % kada se konzumira u količini od 2 g/dan. Efekat na smanjenje holesterola je dodatni na efekat koji se dobija dijetom siromašnom mastima ili primenom statina. Dalje smanjenje holesterola može biti postignuto višim dozama fitosterola.³³⁵ Nijedna studija sa kliničkim endpoint-ima do sada nije sprovedena.

3a5.8 Dijetetski obrasci

Izučavajući uticaj kompletног dijetetskog obrasца, teoretski je dokazan potpuni preventivni potencijal dijete, s obzirom na doprinos kombinovanoj proceni efekta nekoliko preferiranih dijetetskih navika. Mediteranska dijeta sadrži mnoge nutrijente o kojima je ranije bilo reči: visok unos voća, povrća, leguminoza, produkata od celog zrna, ribe i nezasićenih masnih kiselina (naročito maslinovog ulja); umereno konzumiranje alkohola (najviše vina, poželjno konzumiranog sa hranom) i smanjeno konzumiranje (crvenog) mesa, mlečnih proizvoda i saturisanih masnih kiselina. Meta-analiza prospektivnih kohortnih studija je pokazala veću privrženost mediteranskoj dijeti koja je povezana sa 10 % smanjenjem incidence CV mortaliteta [ukupni RR 0.90 (95 %CI 0.87, 0.93)] i 8 % smanjenjem u ukupnom mortalitetu [RR 0.92 (95 %CI 0.90, 0.94)].³³⁶ RCT kod osoba sa visokim rizikom sugerisao je da je držanje mediteranske dijete u periodu od 5 godina, u poređenju sa kontrolnom dijetom povezano sa 29 % smanjenim rizikom za nastanak CVD [RR 0.71 (95 %CI 0.56, 0.90)].³³⁷

Nedostaci u dokazima

- Najveći izazov u dijetarnoj prevenciji CVD je da se razviju efektivnije strategije koje bi naterale ljude da promene svoje prehrambene navike (i kvalitativno i kvantitativno) i da se pridržavaju zdravog načina ishrane i normalne težine.
- Istraživanje supstanci u hrani koje leže u osnovi protektivnih efekata je u toku.

3a.6 Telesna težina

Ključne poruke

- I prekomerna telesna težina i gojaznost su povezani sa povišenim rizikom za nastanak smrtnog ishoda od CVD, kao i smrti svih uzroka. Mortalitet svih uzroka je najniži sa BMI 20–25 kg/m² (kod mlađih od 60 godina); dalje smanjenje telesne težine ne može biti smatrano protektivnim protiv CVD.

• Zdrava telesna težina kod starijih osoba je viša nego kod mlađih i osoba srednjih godina.

• Postizanje i održavanje zdrave telesne težine ima povoljan efekat na metaboličke faktore rizika (KP, lipidi u krvi, tolerancija glukoze) i smanjuje CV rizik.

Preporuka za telesnu težinu

Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Preporučeno je da subjekti sa zdravom telesnom težinom ^d održe svoju težinu. Preporučeno je da osobe sa prekomernom telesnom težinom i gojazne osobe postignu zdravu telesnu težinu (ili imaju za cilj smanjenje telesne težine) u cilju smanjenja KP, dislipidemije i rizika od nastanka tip 2 DM i na taj način poboljšaju CV profil rizika.	I	A	338,339

KP = krvni pritisak; CVD = kardiovaskularna bolest; DM = diabetes mellitus, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca koja govori u prilog preporuci, ^dBMI 20–25 kg/m². Postoji dokaz da je optimalna telesna težina kod starijih osoba viša nego kod mlađih i osoba srednjih godina.³³⁹

3a.6.1 Uvod

U mnogim zemljama povoljni trend u glavnim faktorima rizika, kao što su nivo holesterola, KP i prevalenca pušenja bili su posmatrani dovodeći do sniženog CV mortaliteta. Ipak, BMI je u velikoj meri dobio na značaju u svim zemljama u poslednjih nekoliko dekada, rezultujući u pridruženom porastu prevalence tip 2 DM. U SAD, projektovano je da ukoliko se trend gojaznosti iz 2005. do 2020. godine nastavi, gojaznost će u rastućem trendu predstavljati protivtežu pozitivnih efekata smanjenja stope pušenja.³⁴⁰ Glavne kliničke komplikacije porasta telesne težine su porast KP, dislipidemije, insulinske rezistencije, sistemske inflamacije i protrombotičnog stanja i albuminurije i razvoja CM i CV događaja (HF, CAD, AF, moždanog udara).

3a.6.2 Koji indeks gojaznosti je najbolji prediktor kardiovaskularnog rizika?

BMI [težina(kg)/visina(m²)] može biti lako izmerena i široko korišćena u cilju definicije kategorija telesne težine (vidi tabelu C u web dodatku).³⁴¹ Pored količine telesne masti, značajna je i njena distribucija. Telesna mast u predelu abdomena (intraabdominalna mast) nosi viši rizik u poređenju sa potkožnim masnim tkivom.

Nekoliko merenja telesnih masti su dostupna (vidi tabelu D u web dodatku). Većina podataka su dostupni za BMI, odnos obima struk/kuk i prost obim struka. Optimalni nivo na kome se meri obim struka je polovina rastojanja od donje ivice rebara do prednjeg gornjeg ilijskog grebena, u stojećem stavu. WHO prag za obim struka je najšire prihvaćen u Evropi. Na osnovu ovog praga, preporučena su dva nivoa akcije:

(i) obim struka ≥ 94 cm kod muškaraca i ≥ 80 cm kod žena predstavlja prag kod koga ne bi trebalo da dođe do daljeg porasta telesne težine

(ii) obim struka ≥ 102 cm kod muškaraca i ≥ 88 cm kod žena predstavlja prag za koji bi trebalo savetovati smanjenje telesne težine.

Nivo praga je sračunat prema beloj rasi, a očito je da su različite cut-off vrednosti potrebne za antropometrijska merenja između različitih rasa i etničkih grupa. Meta

analiza je potvrdila da su i obim struka i BMI podjednako jaki i kontinuirano povezani sa CVD i tipom 2 DM.³⁴² Stoga je BMI generalno dovoljan u rutinskoj praksi.

3a.6.3 Da li „metabolički zdrava gojaznost“ postoji?

Fenotip „metabolički zdrave gojaznosti“ (MHO), koji se definiše kao prisustvo gojaznosti u odsustvu metaboličkih faktora rizika pridobio je mnogo interesa. Neke studije govore da je specifična podgrupa gojaznih pojedinaca rezistentna na metaboličke komplikacije, kao što su arterijska hipertenzija i insulinska rezistencija. Ipak, MHO osobe imaju povиšen mortalitet svih uzroka u poređenju sa osobama normalne telesne težine, koje su metabolički zdrave.^{343,344} Dugoročni rezultati Whitehall studije govore u prilog utiska da je MHO prelazna faza³⁴⁵ prema glikometaboličkim abnormalnostima, pre nego specifično „stanje“.

3a.6.4 Paradoks gojaznosti u postojećoj bolesti srca

Na nivou populacije gojaznost je povezana sa rizikom od nastanka CVD. Ipak, među osobama sa poznatom CAD dokazi su kontradiktorni. Sistematski pregled pacijenata sa CAD ili kod kojih je urađena perkutana koronarna intervencija predložili su „paradoks gojaznosti“, gde gojaznost izgleda da ima protektivno dejstvo.^{338,346} Ovo je takođe slučaj sa pacijentima sa HF. Ipak, dokazi ne treba da budu pogrešno protumačeni u smislu preporuke da višeg ciljnog BMI kod osoba sa dokazanom CVD, s obzirom da u osnovi može da bude obrnuta povezanost. Kardiorespiratorna utreniranost može da utiče na vezu između adipoziteta i kliničke prognoze kod paradoksa gojaznosti. Neutrenirane osobe normalne telesne mase imaju veći rizik smrtnosti nego utrenirane osobe, nezavisno od BMI. Utrenirane osobe sa prekomernom telesnom masom i gojazne osobe imaju rizik smrtnosti sličan utreniranim osobama normalne telesne mase.³⁴⁷ Nadalje, rezultati EPIC studije su ukazali da je uticaj fizičke neaktivnosti na smrtnost veći nego uticaj povišenog BMI.³⁴⁸

3a.6.5 Ciljevi i modaliteti lečenja

CVD rizik ima kontinuiranu pozitivnu povezanost sa BMI i ostalim merenjima telesne masti. S obzirom da smrtnost svih uzroka raste kod BMI <20³³⁹, mi ne preporučujemo tako nizak BMI kao cilj lečenja.

Iako dijeta, vežbanje i promena stila života i ponašanja predstavljaju glavnu terapiju kod osoba sa povećanom telesnom masom i kod gojaznih, oni su obično neupešni kao dugoročni tretman. Medicinska terapija orlistatom i/ili operacija želuca predstavljaju dodatne opcije. Skorašnja meta-analiza sugerira da pacijenti kod kojih je učinjena operacija želuca imaju smanjeni rizik za nastanak infarkta miokarda, moždanog udara, CV događaja i mortaliteta u poređenju sa neoperisanim kontrolama.³⁴⁹

Nedostaci u dokazima

- Znanje i implementacija efektivnih strategija u cilju postizanja smanjenja telesne težine i održavanja dugoročne zdrave težine.

- Identifikacija relativne uloge dijete, vežbanja i promene stila života u tretmanu prekomerne telesne težine i gojaznosti.

- Optimalni nivo BMI tokom života (u starijim godinama i nakon CV događaja).

3a.7 Kontrola lipida

Ključne poruke

- Povišeni plazma nivo LDL-C je uzrok nastanka ateroskleroze.
- Smanjenje nivoa LDL-C smanjuje CVD.
- Nizak nivo HDL-C je povezan sa povećanim CV rizikom, ali postupci za povećanje nivoa HDL-C nisu povezani sa smanjenjem CV rizika.
- Promena stila života i načina ishrane je preporučena za sve.
- Ukupni CV rizik treba da predstavlja vodič za intenzitet intervencije.
- Ukupni holesterol i HDL-C se adekvatno mere na uzorku bez prethodnog gladovanja, na taj način dozvoljavajući HDL-C da bude izведен.

Preporuke za kontrolu lipida

Preporuke (d, e)	Klasa ^a	Nivo ^b	Referenca ^c
Kod pacijenata sa VEOMA VISOKIM CV rizikom preporučena je ciljna vrednost za sniženje LDL-C <1.8 mmol/l (<70 mg/dL) ili smanjenje za najmanje 50 % ukoliko je osnovna vrednost između 1.8 i 3.5 mmol/l (70 i 135 mg/dL). ^f	I	B	350–353
Kod pacijenata sa VISOKIM RIZIKOM preporučena je ciljna vrednost LDL-C < 2.6 mmol/l (<100 mg/dL) ili smanjenje za najmanje 50% ukoliko je osnovna vrednost između 2.6 i 5.1 mmol/l (100 i 200 mg/dL).	I	B	350–353
Kod ostalih pacijenata koji su na tretmanu sniženja nivoa LDL-C, ciljna vrednost LDL-C koja treba da bude razmotrena je <3.0 mmol/l (<115 mg/dL)	IIa	C	350–353

CV = kardiovaskularni; HDL-C = lipoprotein holesterol visoke gustine; LDL-C = lipoprotein holesterol niske gustine, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke, ^dNe-HDL-C je razumni i praktični alternativni cilj zato što ne zahteva post. Ne-HDL-C sekundarni ciljevi su <2.6, <3.3 i <3.8 mmol/l (<100, <130, <145 mg/dL) i oni su preporučeni za osobe sa veoma visokim, visokim i niskim do umerenim rizikom, pogledati sekciju 3a.7.10 za više detalja, ^ePregled je pokazao da bi lekari primarne zdravstvene zaštite mogli da preferiraju jedan cilj od <2.6 mmol/l (100 mg/dL). Prihvatajući jednostavnost ovog pristupa, kao i da bi ona mogla biti korisna u određenim uslovima, postoji bolja naučna potvrda da tri ciljne vrednosti odgovaraju nivoima rizika, ^fOvo je opšta preporuka za osobe sa veoma visokim rizikom. Treba napomenuti da je dokaz za pacijente sa CKD manje snažan.

3a.7.1 Uvod

Presudna uloga dislipidemije, posebno hiperholesterolemije, u razvoju CVD je dokumentovana bez ikakve sumnje genetskim, patološkim, opservacionim i interventnim studijama.

U krvnoj plazmi lipidi kao što su holesterol i trigliceridi cirkulišu kao lipoproteini, povezani sa različitim proteinima (apolipoproteini). Glavni prenosnik holesterola u plazmi (LDL-C) ima aterogeno dejstvo. Uloga lipoproteina bogatih trigliceridima je trenutno predmet aktivne istrage: hilomikroni i veliki lipoproteini veoma niske gustine (VLDLs) izgleda da nisu aterogeni, ali veoma visoke koncentracije ovih trigliceridima bogatih lipoproteina mogu da uzrokuju pankreatitis. Ostatak lipoproteina [ukupni holesterol – (LDL-C + HDL-C)] skoro su bili identifikovani kao pro-aterogeni lipoproteini.

3a.7.2 Ukupni i lipoprotein holesterol niske gustine (LDL-C)

Većina holesterola se normalno prenosi u obliku LDL-C. S obzirom na širok spektar koncentracija plazma holesterola postoji jaka i stepenovana povezanost između ukupnog holesterola i LDL-C i rizika za nastanak CVD.⁽³⁵⁴⁾ Ova povezanost postoji i kod muškaraca i kod žena, kod onih bez CVD, kao i kod poznate CVD.

Dokaz da sniženje plazma nivoa LDL-C dovodi do sniženja CVD rizika nedvosmislen je; rezultati epidemioloških studija i eksperimentata sa statinima bez njih koristeći angiografske ili kliničke endpoint-e potvrđuju da je sniženje LDL-C od presudnog značaja u prevenciji CVD.³⁵⁸

Meta analize mnogih istraživanja sa statinima pokazuju dozno zavisno relativno smanjenje CVD sa smanjenjem LDL-C. Smanjenje LDL-C za svakih 1.0 mmol/L je povezano sa 20–25 % smanjenjem CVD smrtnosti i nefatalnog IM.³⁵⁰

3a.7.3 Apolipoprotein B

Nivo apolipoproteina B (apoB; glavni apoprotein aterogenih lipoproteina) takođe je određivan u studijama ishoda paralelno sa LDL-C.³⁵⁵ Bazirano na dostupnim dokazima, izgleda da je apoB sličan marker rizika kao i LDL-C.³⁵⁶ Takođe, prilikom laboratorijskog određivanja, izgleda da postoji manja laboratorijska greška prilikom određivanja apoB u poređenju sa LDL-C, posebno kod pacijenata sa značajnom hipertrigliceridemijom [$>3.4 \text{ mmol/L}$ ($>300 \text{ mg/dL}$)], ali ne postoji dokaz da je apoB bolji prediktor CVD nego LDL-C.³⁵⁷

3a.7.4 Triglyceridi

Hipertrigliceridemija je značajni nezavisni CVD faktor rizika, ali je povezanost slabija nego za hiperholesterolemiju.³⁵⁸ Rizik je snažnije povezan sa umerenom, nego sa veoma teškom hipertrigliceridemijom [$>10 \text{ mmol/L}$ ($>\sim 900 \text{ mg/dL}$)], koja predstavlja faktor rizika za nastanak pankreatitisa. Ipak, za sada ne postoje randomizovane studije, koje bi obezbedile dovoljno dokaza za određivanje ciljnog nivoa triglycerida. Meta analize predlažu da ciljno sniženje nivoa triglycerida može sniziti CVD u specifičnim podgrupama sa visokim trigliceridima i niskim HDL-C. Za sada, nivo triglycerida $> 1,7 \text{ mmol/L}$ ($>\sim 150 \text{ mg/dL}$) nastavlja da bude marker povišenog rizika, ali koncentracije $\leq 1.7 \text{ mmol/L}$ nisu ciljne vrednosti zasnovane na dokazima za terapiju.

3a.7.5 Lipoprotein holesterol visoke gustine (HDL-C)

Nizak nivo HDL-C je nezavisno povezan sa povišenim CVD rizikom.³⁵⁹ Nizak nivo HDL-C čak može biti rival hiperholesterolemiji (zbog visokih koncentracija LDL-C) kao faktor rizika za nastanak CAD.³⁶⁰ Kombinacija umereno povišenih triglicerida i niskih koncentracija HDL-C je veoma česta kod pacijenata sa tipom 2 DM, abdominalnom gojaznošću i insulinskom rezistencom i kod fizički neaktivnih osoba. Lipidni uzorak je takođe karakterisan prisustvom malih, gustih, aterogenih LDL partikula. Nivo HDL-C $< 1.0 \text{ mmol/L}$ ($< 40 \text{ mg/dL}$) kod muškaraca i $< 1.2 \text{ mmol/L}$ ($< 45 \text{ mg/dL}$) kod žena je označen kao marker povišenog rizika. Skorašnje randomizacione studije, ipak, podižu sumnju na uobičajeno poznatu ulogu HDL-C u nastanku CVD.³⁶¹ Fizička aktivnost i ostali faktori stila života, pre nego tretman lekovima, ostaju značajni u podizanju nivoa HDL-C.

3a.7.6 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) [Lp(a)] je niskomolekularni lipoprotein sa kojim je povezan dodatni protein nazvan apolipoprotein(a). Visoke koncentracije Lp(a) su povezane sa povišenim rizikom za nastanak CAD i ishemijskog moždanog udara i randomizacione studije potvrđuju kauzalnu ulogu Lp(a) u nastanku CVD. Do sada nije sprovedena randomizaciona interventna studija koja bi pokazala da smanjenje nivoa Lp(a) smanjuje CVD rizik.³⁶² Za sada, ne postoji opravданje za skrining opšte populacije za Lp(a), ali može biti razmotren kod pacijenata sa umerenim rizikom, kako bi se pojačala evaluacija rizika ili kod pacijenata sa porodičnom istorijom rane CVD.

3a.7.7 Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 odnos

Apolipoprotein A1 (apo A1) je glavni apoprotein lipoproteina visoke gustine. Bez sumnje, odnos apoB: apoA1 je jedan od najsnažnijih markera rizika.^{112,355} Ipak, ne postoji dovoljno dokaza kako bi se ova varijabla smatrала za cilj terapije. Kako merenje apolipoproteina nije dostupno svuda u Evropi, kako više košta u poređenju sa trenutno korišćenim lipidnim varijablama i samo umereno doprinosi informacijama izdvojenim iz trenutno primenjenih lipidnih parametara, njegova primena se ne preporučuje.

3a.7.8 Izračunate lipoproteinske varijable

3a.7.8.1 Lipoprotein holesterol niske gustine (LDL-C)

LDL-C može biti izmeren direktno, ali je u većini studija u mnogim laboratorijama izračunat korišćenjem Friedwald formule:³⁶³

- U mmol/L: $\text{LDL-C} = \text{ukupni holesterol} - \text{HDL-C} - (0.45 \times \text{triglyceridi})$
- U mg/dL: $\text{LDL-C} = \text{ukupni holesterol} - \text{HDL-C} - (0.2 \times \text{triglyceridi})$

Ova kalkulacija je validna samo kada je koncentracija triglycerida $< 4.5 \text{ mmol/L}$ ($<\sim 400 \text{ mg/dL}$). Sa sličnim problemom se možemo susresti kada je nizak nivo LDL-C [$<\sim 1.3 \text{ mmol/L}$ ($< 50 \text{ mg/dL}$)]. Direktne metode mogu biti manje senzitivne prema nivou plazma triglycerida. Ipak,

skorašnji podaci pokazuju da direktnе metode mogu biti pristrasne, kada je nivo triglicerida visok. Takođe, vrednosti dobijene korišćenjem različitih direktnih metoda nisu neminovno identične, posebno za niske i visoke vrednosti LDL-C.

3a.7.8.2 Lipoprotein holesterol koji nije visoke gustine (ne-HDL-C) (tačan u uzorcima bez posta)

Ne-HDL-C obuhvata holesterol u LDL, IDL, ostalom i VLDL, na taj način prikupljujući sve informacije koje se odnose na pro-aterogene lipoproteine. Ne-HDL-C predstavlja bolji prediktor CVD rizika nego LDL-C.³⁵¹ Granice LDL-C mogu biti prenete na ne-HDL-C granice dodavanjem 0.8 mmol/L (30 mg/dL). Računato prostim oduzimanjem HDL-C od ukupnog holesterola, ne-HDL-C, za razliku od LDL-C, ne zahteva da nivoi triglicerida budu < 4.5 mmol/L (< 400 mg/dL). Stoga, on svakako predstavlja bolju meru nego sračunati LDL-C za pacijente sa povišenim koncentracijama plazma triglicerida, a takođe ima dodatnu prednost, s obzirom da ne zahteva od pacijentata da ne uzimaju hranu pre uzimanja uzorka krvi. Postoje dokazi za ulogu ne-HDL-C kao ciljne terapijske vrednosti.³⁶⁴ S obzirom da ne-HDL-C skuplja informacije koje se odnose na sve aterogene lipoproteine koji sadrže apoB, predlažemo da on predstavlja alternativni razumni terapijski cilj, uz napomenu da on još uvek nije označen kao endpoint u terapijskim studijama.

3a.7.8.3 Preostali holesterol

Skoro je u randomizovanim studijama za preostali holesterol [ukupni holesterol – (HDL-C + LDL-C)] pokazano da je uzročno povezan sa aterosklerozom. Ovaj parametar, ipak, nije predložen kao prediktor ili glavni cilj terapije, te se očekuju dalji populacioni podaci i kliničke studije.

3a.7.9 Isključivanje sekundarne ili porodične dislipidemije

Prisustvo dislipidemije kao posledice drugih stanja mora biti isključeno pre započinjanja terapije, s obzirom da tretman postojeće bolesti popravlja hiperlipidemiju bez primene antilipemijske terapije. Ovo naročito važi za hipotireoidizam. Sekundarne dislipidemije takođe mogu biti uzrokovane: prekomernim unosom alkohola, DM, Kušingovim sindromom, bolestima jetre i bubrega i korišćenjem nekih lekova (npr. kortikosteroida). Pacijenti koji bi mogli da imaju genetski uzrokovanu dislipidemiju, kao što je FH, mogu da budu identifikovani ekstremnim lipidnim abnormalnostima i/ili porodičnom istorijom. Ukoliko je moguće, ovi pacijenti bi trebalo da budu upućeni lekaru specijalisti na pregled. Preporuke za terapiju u ovom vodiču se ne mogu primeniti za ove specifične pacijente, a za čiju terapiju su detaljno opisane preporuke u ESC/European Atherosclerosis Society

Tabela 13. Terapijske mogućnosti kao funkcija ukupnog kardiovaskularnog rizika i nivoa lipoprotein holesterola niske gustine (LDL-C)

Ukupni CV rizik (SCORE) %	LDL-C nivo				
	< 70 mg/dL < 1.8 mmol/L	70 – < 100 mg/dL 1.8 – < 2.6 mmol/L	100 – < 155 mg/dL 2.6 – < 4.0 mmol/L	155 - < 190 mg/dL 4.0 – < 4.9 mmol/L	≥ 190 mg/dL ≥ 4.9 mmol/L
< 1	Promena stila života	Promena stila života	Promena stila života	Promena stila života	Promena stila života, razmotriti lek, ukoliko je nekontrolisano
Klasa ^a /Nivo ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥ 1 do < 5	Promena stila života	Promena stila života	Promena stila života, razmotriti lek, ukoliko je nekontrolisano	Promena stila života, razmotriti lek, ukoliko je nekontrolisano	Promena stila života, razmotriti lek, ukoliko je nekontrolisano
Klasa ^a /Nivo ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
≥ 5 do < 10, ili visoki rizik	Promena stila života	Promena stila života, razmotriti lek, ukoliko je nekontrolisano	Promena stila života i terapija lekovima za većinu	Promena stila života i terapija lekovima	Promena stila života i terapija lekovima
Klasa ^a /Nivo ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
≥ 10 ili veoma visoki rizik	Promena stila života, razmotriti lek	Promena stila života i konkomitantna terapija lekovima			
Klasa ^a /Nivo ^b	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

CV = kardiovaskularni; LDL-C = lipoprotein holesterol niske gustine; SCORE = Systematic Coronary Risk Stratification, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, Preporuke za korišćenje terapije moraju biti interpretirane prema proceni lekara i znanju, a prema svakom individualnom pacijentu. Notirati da stratifikacija rizika ne važi za familijarnu hiperholesterolemiju, gde je terapija preporučena i da, u ovoj tabeli, tretman lekovima može da bude razmotren i pri nižim nivoima rizika, nego što je to navedeno u paragrafu 2.3.5. Stoga, tretman može povremeno biti razmotren u grupi pacijenata sa umerenim rizikom (1-5%), uzimajući u obzir da su pacijenti dobro informisani o ograničenoj apsolutnoj redukciji rizika i velikom broju pacijenata potrebnih za lečenje. U grupi pacijenata sa visokim rizikom (5–10 %), terapija lekovima je povezana sa nešto višim apsolutnim benefitom, i trebalo bi bar da bude razmotrena. Terapija lekovima je snažno preporučena kod pacijenata sa veoma visokim rizikom (≥ 10 %). Ukoliko je početni nivo LDL-C u ovoj kategoriji već ispod ciljnog nivoa od 1.8 mmol/L, korist od započinjanja terapije statinima je manje jasna, mada i dalje može biti prisutna.

vodiču za dislipidemije.^{38,352} Nivo LDL-C > 5.1 mmol/L (> 200 mg/dL) kod terapijski naivnih pacijenata zaslužuje pažljivu evaluaciju za moguću FH. Ipak, u prisustvu pre-rane CVD ili porodične istorije moguća FH treba da bude razmotrena pri nižim LDL-C nivoima.

3a.7.10 Koga tretirati i koji su ciljevi?

Generalno, RCT su idealna baza podataka za određivanje odlučujućih pragova i ciljeva terapije. U svrhu određivanja ciljeva terapije, RCT moraju da budu tako organizovane da randomizuju pacijente u grupe sa različitim ciljnim vrednostima lipida. Ipak, najveći broj dokaza dolazi iz opservacionih studija i iz post hoc analize RCT (i meta regresionih analiza istih). Stoga, preporuke predstavljaju izraz koncenzusa baziranog na epidemiološkim podacima velikih razmara i RCT, koje porede terapijske mogućnosti, a ne na RCT koje porede različite ciljne nivoe lipida.

U prošlosti nivo LDL-C od 2.6 mmol/L (100 mg/dL) bio je smatran terapijskim pragom i ciljem. Ovaj cilj ostaje razuman za većinu pacijenata koji imaju indikaciju za smanjenje terapije LDL-C, koja je bazirana na kalkulaciji CV rizika (videti sekciju 2).

Dokazi iz ispitivanja su doveli do predloga za snižavanje nivoa LDL-C na vrednosti ≤ 1.8 mmol/L (70 mg/dL), koje je povezano sa nižim rizikom od rekurentnih CVD događaja.³⁶⁵ Stoga, nivo LDL-C od 1.8 mmol/L (70 mg/dL) predstavlja razuman cilj za prevenciju rekurentnih CV događaja i kod ostalih pacijenata sa veoma visokim rizikom. Terapijski cilj smanjenja nivoa LDL-C za najmanje 50 % je takođe preporučen ako je početni nivo LDL-C 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL).

Ne-HDL-C ciljne vrednosti mogu biti alternativni cilj ukoliko je uzet uzorak krvi bez prethodne dijete, i ciljne vrednosti bi trebalo da budu < 2.6, < 3.3 i < 3.8 mmol/L (< 100, < 130 i < 145 mg/dL) kod pacijenata sa veoma visokim, visokim i niskim do umerenim CV rizikom, redom. Dodatno, ovo predstavlja sekundarni cilj kod ljudi sa povišenim trigliceridima. Kod istih subjekata, iako nije generalno preporučeno, apoB nivo < 80 i < 100 mg/dL mogu biti razuman cilj za subjekte sa veoma visokim, odnosno visokim CV rizikom.

Korist od terapije snižavanja holesterola zavisi od inicijalnog nivoa rizika: što je veći rizik, veća je korist apsolutne redukcije rizika (*Tabela 13*). Ne postoje razlike u relativnom smanjenju između muškaraca i žena i između osoba mlađih i starijih godina ili između onih sa ili bez DM.³⁶⁶

3a.7.11 Pacijenti sa bolešću bubrega

HBI može biti karakterisana mešanom dislipidemijom (visoki trigliceridi, visoki LDL-C i niski HDL-C).³⁶⁷ Terapija statinima ima povoljan efekat na CVD ishode u HBI³⁶⁸ i u nekim studijama smanjuje brzinu gubitka bubrežne funkcije.^{369,370} Slični podaci su opservirani za kombinovanu terapiju statinima i ezetimibom, ali ne samo za ezetimib.³⁶⁸ Za pacijente sa terminalnom bolešću bubrega, ne preporučujemo započinjanje hipolipemijske terapije. Ukoliko pacijenti sa HBI, koji su već na hipolipemijskoj terapiji, pređu u terminalni stadijum bolesti, terapija može da se nastavi.³⁶⁸

3a.7.12 Lekovi

Trenutno dostupni lekovi za smanjivanje masnoća uključuju inhibitore 3-hidroksi-3-metilgutaril-koenzim A reduktaze (statine), fibrate, smole žučne kiseline (smole anjonskih razmenjivača), niacin (nikotinsku kiselinu), selektivne inhibitore apsorpcije holesterola (npr. ezetimib) i, skorije, inhibitore proprotein konvertaze subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9). Odgovor na terapiju veoma varira među pojedincima i stoga je preporučen monitoring efekta na nivo LDL-C.

Sniženjem nivo LDL-C, statini smanjuju i CV morbiditet i mortalitet, kao i potrebu za koronarnom intervencijom.^{371,372} U dozama koje snižavaju nivo LDL-C za najmanje 50 %, izgleda da statini zadržavaju progresiju ili čak doveđe do regresije koronarne ateroskleroze.³⁷⁴ Statini takođe snižavaju vrednosti triglicerida i rezultati meta analiza pokazuju da statini mogu da smanje rizik od nastanka pankreatitisa.³⁷⁴ Trebalo bi stoga da se koriste kao lekovi prvog izbora kod pacijenata sa hiperholesterolemijom ili kombinovanom hiperlipidemijom.

Podaci iz Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration meta analize upućuju da kombinovana terapija sa ezetimibom ima benefit, podržavajući stav da je sniženje nivoa LDL-C ključ postignutog benefita, nezavisno od korišćenog pristupa.^{353,375}

Povišenje nivoa jetrinih enzima može se povremeno javiti tokom statinske terapije i u najvećem broju slučajeva je reverzibilno. Rutinsko laboratorijsko praćenje vrednosti jetrinih enzima nije indikovano. Dodatno, 5–10 % pacijenata koji koriste terapiju statinima se žale na mialgiju, ali je rabdomioliza ekstremno retka. Rizik od nastanka miopatije (ozbiljnih mišićnih simptoma) može biti sveden na minimum identifikovanjem vulnerabilnih pacijenata i/ili izbegavanjem interakcije statina sa specifičnim lekovima³⁷⁶ (vidi tabelu E u web dodatku). S obzirom na to da se statini propisuju na dugoročnoj bazi, moguće interakcije sa drugim lekovima zaslužuju posebnu i kontinuiranu pažnju, jer mnogi pacijenti primaju farmakološku terapiju za konkomitantna stanja.³⁷⁷ Zbrinjavanje pacijenta sa mialgijom, ali bez značajnog porasta kreatinin kinaze, u praksi se bazira na pokušaju i greški i obično uključuje isprobavanje različitih statina, ali korišćenje vrlo niskih doza nekoliko dana nedeljno, sa postepenim povećanjem.³⁷⁶

Generalno, bezbednosni profil statina je prihvatljiv i ranije opservacije da terapija snižavanja masnoća u krvi može doprineti ne-CV mortalitetu (npr. rak, samoubistvo, depresija) ili mentalnim poremećajima nisu potvrđene u velikim meta analizama.³⁷⁸ Nakon primene statina dolazi do porasta vrednosti šećera u krvi i nivoa glikozirajućeg hemoglobina (HbA1c) (povećan rizik od tipa 2 DM), koji su dozno zavisni, delom su povezani sa veoma malim porastom u telesnoj težini, ali benefiti terapije statinima nadmašuju moguće rizike za većinu pacijenata.^{377–379} Pacijenti treba da budu upozoren da se pridržavaju promena u stilu života, kada im je propisana terapija statinima, čime bi se izbegao i najmanji rizik od nastanka DM.^{379–382}

Za ne-statinsku terapiju, selektivni inhibitori apsorpcije holesterola (npr. ezetimib) uobičajeno se ne koriste kao monoterapija u cilju smanjenja koncentracije LDL-C, izuzev

ukoliko su pacijenti netolerantni prema statinima. Oni se preporučuju kao kombinovana terapija sa statinima kod izabranih pacijenata, kada specifični cilj nije postignut sa primenom maksimalno tolerisane doze statina.

Smole žučne kiseline takođe snižavaju ukupni holesterol i LDL-C, ali se loše tolerišu i imaju tendenciju da povećaju koncentraciju triglicerida u plazmi. Oni, stoga, nisu preporučeni za rutinsku primenu u prevenciji CVD.

Fibrati i niacin se primarno koriste za sniženje nivoa triglicerida i povišenje HDL-C, dok se riblje ulje (n-3 masne kiseline) u dnevnoj dozi 2–4 g koriste za snižavanje triglicerida.³⁶⁰ Dokazi, koji potkrepljuju korišćenje ovih lekova za sniženje CV događaja, ograničeni su i s obzirom na postojanje snažnih dokaza koji favorizuju primenu statina, rutinska primena ovih lekova u prevenciji CVD se ne preporučuje. U cilju prevencije pankreatitisa, kada je nivo triglicerida $> 10 \text{ mmol/L}$ ($> 900 \text{ mg/dL}$), oni moraju biti sniženi, ne samo lekovima, već i restrikcijom unosa alkohola, terapijom DM, ukidanjem terapije estrogena, itd. Kod onih retkih pacijenata sa ozbiljnom primarnom hipertrigliceridemijom upućivanje specijalisti bi trebalo da bude razmotreno.

Što se tiče savremenih terapija, skorašnji podaci iz I-III faze studija, upućuju da PCSK9 inhibitori oštro snižavaju nivo LDL-C do čak i 60 %, bilo kao monoterapija ili kao dodatak maksimalnim dozama statina. U velikim studijama ishoda se razmatra da li ovaj pristup rezultuje u predikovanom smanjenju CV događaja; preliminarni rezultati govore da je upravo to slučaj.³⁸³⁻³⁸⁵

3a.7.13 Kombinacije lekova

Pacijenti sa dislipidemijom, posebno oni sa pozatom CVD, DM ili asimptomatski pojedinci sa visokim rizikom, ne moraju obavezno da dostignu terapijski cilj, čak i sa maksimalno tolerisanim dozama statina. Stoga, kombinovana terapija bi bila potrebna. Mora se naglasiti, ipak, da je jedina kombinacija za koju je dokazano da ima kliničkog značaja (jedna velika RCT), kombinacija statina sa ezetimibom.³⁵³ Bazirano na veoma ograničenim podacima, kliničari bi trebalo da ograniče korišćenje ove kombinacije samo za pacijente sa visokim ili veoma visokim rizikom za nastanak CVD.

Kombinacije niacina i statina povećavaju HDL-C i snižavaju triglyceride, bolje nego bilo koja od ovih grupa pojedinačno, ali su potisnuti glavnim neželjenim dejstvom niacina, koji može uticati na komplijansu. Ne postoje dokazi za klinički benefit ove kombinacije.³⁸⁶

Fibrati, posebno fenofibrat, mogu biti korisni, ne samo za sniženje visokog nivoa triglicerida i povećanje HDL-C, već i za dalje sniženje LDL-C u kombinaciji sa statinom. Postoje ograničeni dokazi za povoljno dejstvo ove kombinacije u cilju smanjenja CVD događaja. U izabranim slučajevima, ipak, ovaj pristup bi mogao biti razmotren, kao kada, tokom terapije statinima, vrednosti triglicerida ostanu visoke i/ili je HDL-C veoma nizak. Drugi lekovi koji se metabolišu preko citohroma P450 treba da se izbegavaju, kada je ova kombinacija propisana. Fibrati bi trebalo da se koriste ujutru, a statini uveče, kako bi se smanjio vrh doznih koncentracija i rizik od nastanka miopatije. Pacijenti treba da budu obavešteni o upozoravajućim simptomima (mialgija), čak i pored toga što su

takvi simptomi izrazito retki. Gemfibrozil ne treba da se dodaje statinskoj terapiji, zbog visokog potencijala za nastanak interakcija.

Ukoliko ciljne vrednosti ne mogu da se dostignu, čak i sa maksimalnim dozama terapije snižavanja masnoća ili kombinacijom lekova, pacijenti će i dalje imati korist od terapije, do nivoa popravke dislipidemije. Kod ovih pacijenata povećana pažnja za druge faktore rizika može pomoći da se smanji ukupni rizik.

Nedostaci u dokazima

- Vrednosti triglicerida i HDL-C kao terapijski cilj.
- Da li Lp(a) sniženje nasuprot statinskoj terapiji može da dovede do sniženja rizika od nastanka CVD.
- Kako povećati prihvatanje HDL-C i uzimanje uzoraka krvi bez prethodne dijete u kliničkoj praksi.
- Da li funkcionalna hrana i suplementi u ishrani sa efektom sniženja lipida mogu bezbedno da snize rizik od CVD.

SKP – sistolni krvni pritisak

KP – krvni pritisak

CAD – koronarna arterijska bolest

CVD – kardiovaskularna bolest

CV – kardiovaskularni

DM – dijabetes melitus

AMI – akutni infarkt miokarda

BMI – body mass index

SAD – Sjedinjene Američke Države

HF – srčana slabost

AF – atrijska fibrilacija

RCT – randomizovane kontrolisane studije

IM – infarkt miokarda

FH – familijarna hiperholisterolemija

HBI – hronična bubrežna insuficijencija

3a.8 Diabetes melitus (tip 2 i tip 1)

Ključne poruke

- Multifaktorijski pristup je izuzetno važan kod pacijenata sa DM tip 2.

• Način života u cilju postizanja kontrole telesne težine preko promena u ishrani i povećanja nivoa fizičke aktivnosti (FA) treba da ima centralno mesto u zbrinjavanju pacijenata sa DM tip 2.

• Intenzivno zbrinjavanje hiperglikemije smanjuje rizik od mikrovaskularnih komplikacija i, u manjoj meri, rizik od kardiovaskularnih bolesti. Međutim, ciljevi treba da budu niži kod starijih i slabih osoba, onih sa dugotrajnim DM i onih sa postojećim KVB.

• Intenzivan tretman KP kod DM, sa cilnjim sistolnim pritiskom do 140 mmHg za većinu, smanjuje rizik od makrovaskularnih i mikrovaskularnih promena. Ciljni SKP niži od 130 mmHg dalje smanjuje rizik od moždanog udara, retinopatija i albuminurija i treba da se primeni kod odabranih pacijenata.

• Smanjenje nivoa lipida je ključni mehanizam za smanjenje rizika od KVB kod tip 2 i tip 1 DM. Svim pacijentima > 40 godina starosti i odabranim mlađim pacijentima sa povećanim rizikom, preporučuje se terapija statinima.

• Kod pacijenata sa DM i postojećim KVB, upotreba natrijum-glukoza ko-transporter-2 (SGLT2) inhibitora značajno smanjuje KV morbiditet, ukupni mortalitet i hospitalizacije zbog srčane slabosti, bez značajnih štetnih efekata. Inhibitore SGLT2 treba razmotriti u ranim fazama lečenja DM kod ovih pacijenata.

• Nedavni dokazi ukazuju na značajno smanjenje smrtnosti od KVB kod pacijenata sa DM preko poboljšanja kontrole faktora rizika, iako će porast prevalence DM u svetu predstavljati velike izazove. Treba više raditi kako bi se sprečio DM.

Osobe sa DM imaju u proseku duplo viši rizik od KVB.³⁹⁹ Jednostavan upitni DM rizika može ukazati koji pacijenti bez kardiovaskularnih bolesti treba da se testiraju na DM.⁴⁰⁰

Održavanje preporučenih ciljnih vrednosti KP, kontrole lipida, glikemije i HbA1c važno je za prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Došlo je do vidljivog smanjenja stope smrtnosti od KVB kod pacijenata sa DM sa boljom kontrolom faktora rizika, iako povećanje prevalence DM i dalje stvara pritisak na sve zdravstvene sisteme.

Ciljne vrednosti, naročitoglikemije i u nekim slučajevima lipida, treba manje striktno poštovati kod starijih osoba sa DM, onih sa dužim trajanjem DM, sa dokazanim KVB i kod slabih.⁴⁰¹

Sve je više dokaza o vrlo visokom relativnom riziku kod mlađih osoba sa tipom 2 DM (starost <40 godina),⁴⁰² i potrebne su dodatne smernice.

Osim u kontroli glukoze, u prevenciji KVB poštuju se isti opšti principi kao kodosoba bez DM. Postizanje preporučenih vrednosti KP, LDL-C i ukupnog holesterola je posebno važno. Mnogi ciljevi lečenja su strožiji za pacijente sa DM. Tipično, pacijenti sa tipom 2 DM imaju mnoge faktore rizika ua KVVB, svaki zahteva tretman prema postojećim smernicama.

3a.8.1 Promena načina života

ESC i Evropska asocijacija naučnika za dijabetes podržavaju stav da je promena načina života prva mera u prevenciji i menadžmentu DM.³⁸⁷ Većina pacijenata sa DM su gojazni, tako da kontrola težine predstavlja

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Promena načina života, uključujući prestanak pušenja, niskokalorijska ishrana, bogata vlaknima, aerobna fizička aktivnost i vežbe snage se preporučuju.	I	A	387
Smanjenje energetskog unosa se preporučuje pacijentima kako bi redukovali težinu ili sprečili dobijanje na telesnoj težini.	I	B	387
Ciljna vrednost HbA1c radi smanjenja KV rizika i mikrovaskularnih komplikacija kod DM od < 7% (<53 mmol/mol) se preporučuje kod većine odraslih sa tip 1 ili tip 2 DM, izuzev trudnica.	I	A	388, 389
Kod pacijenata sa dugotrajnjijim DM, starijih, ili onih sa KV, treba razmotriti opuštenje HbA1c ciljeve (manje striktne).	IIa	B	389
Ciljna vrednost HbA1c ≤ 6,5% (≤ 48mmol/mol) treba razmotriti pri postavljanju dijagnoze ili u ranom stadijumu tip 2 DM kod pacijenata koji nisu slabi i nemaju KV.	IIa	B	389
Kod skrininga DM sa ili bez KV, treba razmotriti određivanje HbA1c (koji se može meriti bez pripreme) ili šećer u krvi. Test oralne tolerancije glukoze se može raditi ako postoji sumnja.	IIa	A	390
Metformin se preporučuje kao prva linija terapija, ako se toleriše i nije kontraindikovan, uz praćenje bubrežne funkcije.	I	B	391
Izbegavanje hipoglikemije i prekomerne telesne težine treba razmotriti i zauzeti individualni pristup (poštujući i ciljeve lečenja i izbor lekova) kod pacijenata sa uznapredovalom bolesti.	IIa	B	389, 392, 393
Kod pacijenata sa tip 2 DM i KV, upotrebu SGLT2 inhibitora treba razmotriti u ranoj fazi u cilju smanjenja KV i ukupnog mortaliteta.	IIa	B	394
Sredstva za snižavanje lipida (posebno statini) preporučuju se u cilju redukcije KV rizika kod svihpacijenata sa tip 2 i tip 1 DM starijih od 40 godina.	I	A	371, 372
Sredstva za snižavanje lipida (posebno statini) mogu se razmotriti kod osoba mlađih od 40 godina ukoliko postoji značajno povišen rizik, na osnovu postojanja mikrovaskularnih komplikacija ili postojanja multiplih KV faktora rizika	II	B	371, 372
Kod pacijenata sa DM i veoma visokim rizikom (viditabelu 5), preporučuje se ciljna vrednost LDL-C <1,8mmol/l (<70mg/dL) ili smanjenje za najmanje 50% ako je početni LDL-C između 1,8 i 3,5mmol/l (70 i 135 mg/dL). ^d	I	B	395
Kod pacijenata sa visokim rizikom (viditabelu 5), preporučuje se LDL-C < 2,6 mmol/l (<100 mg/dL) ili smanjenje od najmanje 50% ako je početni LDL-C između 2,6 i 5,1 mmol/l (100 i 200 mg/dL). ^d			
Ciljne vrednosti KP kod tip 2 DM se generalno preporučuju da budu <140/85 mmHg, ali se kao dugoročniji cilj preporučuje <130/80 mmHg kod selektovanih pacijenata (npr. mlađih pacijenata sa povišenim rizikom za specifične komplikacije) kod dodatnog povišenog rizika za moždani udar, retinopatiju i albuminuriju. Blokatori renin angiotensin sistema se preporučuju u lečenju pacijenata sa DM, posebno u prisustvu proteinurije ili mikroalbuminurije.	I	B	396, 397
Preporučene ciljne vrednosti KP kod pacijenata sa tip 1 DM je <130/80 mmHg.			
Upotreba lekova koji povećavaju nivo HDL-C u cilju prevencije KV kod tip 2 DM generalno se ne preporučuju .	III	A	386
Antitrombocitnaterapija (npr. aspirin) se ne preporučuje za osobe sa DM koje nemaju KV.	III	A	398

centralnu meru. Nekoliko obrazaca ishrane mogu da se usvoje, gde je važnije da preovladava upotreba voća, povrća, žitarica od celog zrna i nisko-masnih proteinskih izvora nego tačan odnos ukupne energije koju pružaju glavni makronutrijenati. Treba ograničiti unos soli. Specifične preporuke u ishrani uključuju ograničavanje zasićenih i trans masti i konzumiranje alkohola, praćenje unosa ugljenih hidrata i veću upotrebu dijetetskih vla-kana. Mediteranski tip ishrane je prihvativljiv jer su izvor masti prvenstveno od mononezasićenih ulja.

Kombinacija aerobnih i vežbi otpora je efikasna u prevenciji progresije DM i u kontroli glikemije. Malo se zna o tome kako da se promoviše i održava FA; Međutim, povećanje uticaja zdravstvenog sistema da pacijentima pomogne da pronađu održivi način za povećanje FA od ključnog je značaja. Pušenje povećava rizik od DM, KVB i prerane smrti što treba da bude uvek naglašeno (vidi odeljak 3a.4.5).^{387,403} Promena načina života može da spreći razvoj DM kod onih sa povećanim rizikom i, da smanjuje buduće mikrovaskularne i makrovaskularne rizike.⁴⁰⁴

3a.8.2 Kardiovaskularni rizik

Pri postavljanju dijagnoze kod onih sa kratkim trajanjem bolesti, DM nije ekvivalent rizika KVB.^{405,406} Generalno, postaje rizikekvivalent KVB nakon otprilike jedne decenije ili kod onih sa proteinurijom ili niskim eGFR.⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸ Noviji podaci ukazuju da su pacijenti koji dobiju DM u mlađem uzrastu više opterećeni komplikacijama.⁴⁰² Oso-be sa DM i postojećim KVB imaju veći vaskularni rizik od onih sa KVB ali bez DM i značajno niže preživljavanje.⁴⁰⁹

Statini se preporučuju za sve one kojima je tek dijagnostikovan tip 2 DM preko određenog uzrasta (> 40 godina se trenutno preporučuje). Ova preporuka odražava veći rizik trajanja vaskularnih puteva kod ovih pojedinaca. Međutim, određen procenat DM pacijenata starosti od 40 do 50 godina mogu imati nizak 10-godišnji CV rizik obzirom na normalne vrednosti KP i nivoa lipida, nepušači, i u takvim slučajevima ostaje na lekaru da doneće odluku. Isto tako, kod nekih pacijenata <40 godina starosti sa tipom 2 DM i dokazima oštećenja ciljnih organa ili značajnim faktorima rizika, statini mogu biti indikovani.

3a.8.3 Kontrola glukoze

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ustanovila je značaj intenzivnog snižavanja glukoze u odnosu na smanjenje rizika KVB kod novodijagnostikovanih pacijenata sa DM koji nisu tretirani sa modernnim merama sniženja KP ili lipida, sa najboljim dokazima koji podržavaju metformin, zbog čega prestavlja prvu liniju terapije. Tri studije su sprovedene kako bi ispitali da li CV događaji mogu biti dodatno smanjeni sa intenzivnjim tretmanom glikemije i snižavanjem ciljnih vrednosti HbA1c.^{389,393,410} Međutim, rezultati su bili iznenađujući, sa neočekivanim povećanjem ukupnog mortaliteta i KVB smrtnih ishoda u studiji ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) i trend povećanja KVB smrti u VADT studiji (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Rezultati su izazvali zabrinutost u pogledu

bezbednosti intenzivnog snižavanja glukoze i primernosti sprovođenja stroge kontrole glukoze, naročito kod starijih osoba sa DM i kod onih sa postojećim KVB. Naknadne meta-analize intenzivne kontrole glukoze, uključujući i podatke iz UKPDS, PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), ACCORD, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation) i VADT⁴¹¹ pokazale su značajno smanjenje u nefatalnim AMI i KVB događaja, ali bez uticaja na moždani udar ili ukupni mortalitet.^{412,413} Dodatne analize ovih ispitivanja su ukazale da je KV benefit kod prosečnog smanjenja HbA1c od $\sim 0.9\%$ u periodu od 5 godina daleko manji nego pri uobičajenom smanjenju holesterola i krvnog pritiska pri upotrebni statina i raspoloživantihi-pertenziva. Četiri skorašnje studije novoterapije DM (DPP-4 i GLP-1)⁴¹⁴⁻⁴¹⁷ kod bolesnika sa DM i postojećim kardiovaskularnim bolestima ili sa visokim rizikom nisu pokazale inferiornost (tj. bezbednost), ali ni superiornost u odnosu na KV rizik. Postojalo je, međutim, povećanje stope hospitalizacije zbog srčane slabosti sa saksagliptinom u studiji SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Trombolysis in Myocardial Infarction).⁴¹⁶

Nedavno je pokazano da SGLT2 inhibitor empagliflozin znatno smanjuje KVB smrt (38 %) i ukupni mortalitet (od 32 %), kao i učestalost HF hospitalizacija (za 35 %) u poređenju sa standardnim tretmanom, što ukazuje da upotrebu jednog SLGT2 inhibitora treba započeti vrlo rano u lečenju pacijenata sa DM i KVB.³⁹⁴ S obzirom na rezultate istraživanja kojim ne-fatalne IM i moždani udar nisu bili smanjeni aktivnim tretmanom, kao i na brzo odvajanje kriva smrtnosti, verovatno je benefit ostvaren preko kardio-reenalne hemodinamike a ne aterotrombotičkim delovanjem ili uticajem samog snižavanja glukoze. Potrebna su dalja istraživanja radi razumevanja dobijenih rezultata.

3a.8.4 Krvni pritisak

Kod osoba sa tip 2 DM, pored promene načina života, snižavanje krvnog pritiska (i holesterola) treba da bude strogo određeno, kao i ciljanje vrednosti nivoa glukoze / HbA1c. Sniženje KP treba razmotriti bez obzira na ukupni CV rizik kod pacijenata sa tip 2 DM.

Hipertenzija je češća kod pacijenata sa tip 2 DM u poređenju sa opštom populacijom. Skorašnji sistematični pregledi i meta-analiza randomiziranih studija sredstava za snižavanje KP kod $> 100\,000$ pacijenata sa tip 2 DM potvrdili su da snižavanje KP smanjuje rizik od smrtnosti svih uzroka, KV događaje, CV događaje, moždani udar, HF, retinopatije, novonastalu ili pogoršanje albuminurije i bubrežne insuficijencije.⁴¹⁸ Rezultati su slični kada su odborne studije sa niskim rizikom. Osim toga, ciljna vrednost sistolnog pritiska $<140\text{ mmHg}$ umanjuje rizik od ukupnog mortaliteta i različitih ishoda. Dodatno smanjenje rizika za albuminuriju, retinopatiju i moždani udar, ali ne i ukupnog preživljavanja ili ukupnih kliničkih krajnjih ciljeva, ostvareni su pri ciljnim vrednostima sistolnog pritiska $<130\text{ mmHg}$. Kod osoba starijih od 80 godina treba postaviti drugačije ciljeve, težiti pritisku $<150/90\text{ mmHg}$, osim ako je prisutno oštećenje bubrega.

Kombinovani tretman je obično potreban za efikasno snižavanje KP kod DM. ACE-I ili blokatori angiotensin receptora (ARB), ako se tolerišu, treba uvek da budu uključeni kao prva linija terapije zbog dokazanog superiornog protektivnog delovanja u odnosu na nastanak ili progresiju nefropatije.

3a.8.5 Terapija sniženja lipida

HPS (Heart Protection Study) pokazala je da tretman simvastatinom 40 mg smanjuje rizik od KVB i moždanog udara kod ljudi sa DM i osoba bez DM koji ranije nisu imali AIM ili anginu pektoris.³⁷² Dalja snažna podrška statinima došla je iz CARDs studije (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), koja je poredila 10mg atorvastatina sa placebom,³⁷¹ i iz CTT meta-analiza kod pacijenata sa DM.⁴¹⁹ Postoje studije koje dokazuju veće smanjenje KV rizika sa intenzivnijom terapijom statinima kod pacijenata sa DM.³⁹⁵ Novije studije su pokazale jasan KV benefit od snižavanja LDL-C pri upotrebi zetimibauz statin kod bolesnika sa tip 2 DM.³⁵³ Noviji dokazi takođe pokazuju da su PCSK9 inhibitori podjednako efikasni u snižavanju LDL-C kod pacijenata sa tip 2 DM, iako se rezultati studija CV-ishoda čekaju. Niže ciljne vrednosti treba postizati kod pacijenata sa tip 2 DM koji imaju evidentnu KVB i HBI.

Dok su najčešći poremećaji lipida kod tip 2 DM povišeni trigliceridi i nizak nivo HDL-C, studije koje su ispitivale moguće KV benefite snižavanjem lipida (uglavnom triglicerida) upotreboru fibrata kod DM nisu bile pozitivne. FDA (US Food and Drug Administration) navodi da su trenutni dokazi nedovoljni da podrže fibrate u prevenciji KVB i da su potrebna dalja istraživanja.⁴²⁰

Propisivanje preparata za snižavanje lipida kod starijih osoba sa DM (> 85 godina) zahteva posebnu pažnju jer izlaganje većim dozama (ili potentnijim) možda neće produžiti životni vek, ali može povećati rizik od neželjnih efekata.

3a.8.6 Antitrombocitna terapija

Pacijenti sa tip 1 ili tip 2 DM imaju povećanu sklonost za razvoj trombotičnih fenomena. Meta-analizom (Antiplatelet Trialists' Collaboration) je pokazana prednost antitrombotske terapije (uglavnom aspirin) kod pacijenata sa DM i klinički utvrđenom KVB, cerebrovaskularnim bolestima ili drugim oblicima trombotičnih bolesti, uz smanjenje od 25% rizika od KV događaja.⁴²¹

Uloga aspirina kod pacijenata bez KVB ostaje nedokazana. Meta-analizom šest RKS nije nađeno statistički značajno smanjenje rizika velikih KV događaja ili ukupnog mortaliteta kada je poređen aspirin sa placebom ili bez aspirina kod osoba sa DM i bez prethodnog postojanja KVB.³⁹⁸ Dalja ispitivanja su u toku.

3a.8.7 Mikroalbuminurija

Mikroalbuminurija (urinarna ekskrecija albumina od 30 do 300 mg/24 h) predviđa pojavu nefropatije kod pacijenata sa tip 1 ili tip 2 DM, dok prisustvo proteinurije (300 mg/24 h) generalno ukazuje na postojeće oštećenje parenhima bubrega. Kod pacijenata sa DM i

hipertenzijom mikroalbuminurija, čak i ispod granične vrednosti, predviđa KV događaje, a potvrđena je i trajna veza između KV, kao i ne-KV mortaliteta i odnosa urinarnog proteina: kreatinina. Mikroalbuminurija se može meriti iz jednog uzorka urina (zbog nepreciznosti u uzorkovanju, skupljanje urina tokom noći ili 24 h se ne preporučuje) indeksiranjem koncentracije albumina u urinu prema koncentraciji kreatinina u urinu (2.5/3.5–25/35 mg/mmol). Pacijentima sa DM i mikroalbuminurijom ili proteinurijom treba uključiti ACE-I ili ARB bez obzira na bazni KP.

Nedostaci u dokazima

- Postoji potreba da se ispita da li tip 2 DM KV rizik skor zasnovan bilo na 10 godišnjem ili doživotnom riziku pomaže da se poboljša cilj preventivne terapije i vodi do smanjenja KV rizika ili dobitka u godinama života bez bolesti.
- Dalji podaci iz studija treba da utvrde da li se rezultati primene empagliflozina odnose i nadruge klase inhibitora SGLT2 i da li doprinese boljem razumevanju mehanizma benefita. Takođe bi bilo korisno utvrditi da li SGLT2 inhibitori smanjuju KV smrtnost i rizik HF kod pacijenata sa DM, ali bez KVB.

• Potrebno je više istraživanja o prednostima glukagonu sličnog peptid 1 (GLP-1) receptora agonista na KV rizik i podataka iz studija u narednim godinama. Nova istraživanja ukazuju da nema benefita KVB pri kratko-trajnoj upotrebi dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) inhibitora kod osoba sa visokim rizikom za KVB.⁴²²

3a.8.8 Tip 1 diabetes melitus

Ključne poruke

- KVB i rizik mortaliteta su smanjeni kod pacijenata sa tip 1 DM, ali su i dalje neprihvatljivo povišeni kod onih sa veoma lošom kontrolom glikemije ili dokazanom bubrežnom bolesti.

• Intenzivno lečenje hiperglikemije kod DM smanjuje rizik od makrovaskularnih komplikacija i prernog mortaliteta; preporučuje se ciljna vrednost 6.5–7.5% (48–58 mmol/mol) HbA1c.

- Preporučena ciljna vrednost KP kod većine pacijenata sa tip 1 DM je 130/80 mmHg.

• Sredstva za snižavanje lipida usmerena na snižavanje LDL-C treba preporučiti većini bolesnika > 40 godina starosti i kod mlađih sa dokazanom nefropatijom ili sa višestrukim faktorima rizika.

Tip 1 DM je rezultat nedovoljne proizvodnje insulina u pankreasu, a potvrđuje se sniženim nivoom C-peptida. Prosečna starost pri pojavljivanju je ~14 godina, iako osobe svih uzrasta mogu dobiti tip 1 DM. Treba posumnjati na tip 1 DM kod svakog pacijenta kod koga bolest napreduje do insulinske zavisnosti u prvoj godini od postavljanja dijagnoze. Velika studija rađena u Škotskoj pokazala je relativni rizik za KVB događaje od 2,3 kod muškaraca i 3 kod žena sa tip 1 DM u poređenju sa opštom populacijom,⁴²³ ukazujući da rizik KVB možda opada tokom vremena, srazmerno sa poboljšanjem očekivanog životnog veka.⁴²⁴ Drugi izveštaj iz Švedske ukazuje da je stopa mortaliteta od KVB kod tip 1 DM dva puta veće od stope u

opštoj populaciji kod onih sa nivoom HbA1c <6,9 % (52 mmol/mol), a rizik je bio izuzetno visok (~10 puta) kod onih sa veoma slabom kontrolom [≥9.7 % (≥83 mmol / mol)].⁴²⁵ U većini studija rizik od KV događaja ili mortaliteta bio je najviši među onima sa dijabetesnom nefropatijom, makroalbuminurijom ili HBI. Prisustvo proliferativne retinopatije i autonomne neuropatije takođe signalizira na povišen KV rizik.

DCCT istraživanjem (Diabetes Control and Complications Trial) ustanovljen je značaj stroge kontrole glukoze kako bi se smanjio rizik od mikrovaskularne i makrovaskularne bolesti. 27-godišnje praćenje ovog istraživanja pokazalo je da je 6,5-godišnje početno intenzivno lečenje DM kod tip 1 DM povezan sa skromnim smanjenjem stope ukupnog mortaliteta u poređenju sa konvencionalnim lečenjem.⁴²⁶ Ciljna vrednost od 6.5–7.5% (48–58 mmol/mol) HbA1c izgleda da predstavlja uravnotežen pristup

za dugoročno zbrinjavanje pacijenata sa tip 1 DM. Upotreba insulinskih analoga, insulinskih pumpi i kontinuiranog monitoringa glukoze radi poboljšanja kontrole glikemije uz minimiziranje hipoglikemije predstavlja predmet intenzivnog istraživanja kao što je upotreba medikamenta (npr metformina, GLP-1 agonista) koji se obično koriste kod tip 2 DM.

CTT je predloženo snižavanje lipida statinima podjednako efikasno kod tip 1 pacijenata kao kod tip 2 DM.⁴²⁷ Svim pacijentima >40 godina starosti sa tip 1 DM treba preporučiti statine, osim ako imaju DM u kratkom periodu i nemaju drugih faktora rizika. Kod mlađih pacijenata sa višestrukim faktorima rizika ili dokazanim oštećenjem ciljnih organa (albuminurija, niska eGFR, proliferativna retinopatija ili neuropatija) treba razmotriti upotrebu statina.

Ciljna vrednost KP od 130/80 mmHg je prihvaćena u praksi kod tip 1 DM, sa dokazima o konkretnim

Preporuke u lečenju dijabetesa

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Promena načina života, uključujući prestanak pušenja, niskokalorijska ishrana, bogata vlaknima, aerobna fizička aktivnost i vežbe snage se preporučuju.	I	A	387
Smanjenje energetskog unosa preporučuje se pacijentima kako bi redukovali težinu ili sprečili dobijanje na telesnoj težini.	I	B	387
Ciljna vrednost HbA1c radi smanjenja KV rizika i mikrovaskularnih komplikacija kod DM od < 7% (<53 mmol/mol) se preporučuje kod većine odraslih sa tip 1 ili tip 2 DM, izuzev trudnica.	I	A	388, 389
Kod pacijenata sa dugotrajnjim DM, starih, ili onih sa KVB, treba razmotriti opuštenije HbA1c ciljeve (manje striktne).	IIa	B	389
Ciljnu vrednost HbA1c ≤ 6,5 % (≤ 48mmol/mol) treba razmotriti pri postavljanju dijagnoze ili u ranom stadijumu tip 2 DM kod pacijenata koji nisu slabi i nemaju KVB	IIa	B	389
Kod skrininga DM sa ili bez KVB, treba razmotriti određivanje HbA1c (koji se može meriti bez pripreme) ili šećer u krvi. Test oralne tolerancije glukoze se može raditi ako postoji sumnja.	IIa	A	390
Metformin se preporučuje kao prva linija terapije, ako se toleriše i nije kontraindikovan, uz praćenje bubrežne funkcije.	I	B	391
Izbegavanje hipoglikemije i prekomerne telesne težine treba razmotriti i zauzeti individualni pristup (poštujući i ciljeve lečenja i izbor lekova) kod pacijenata sa uznapredovalom bolesti.	IIa	B	389, 392, 393
Kod pacijenata sa tip 2 DM i KVB upotrebu SGLT2 inhibitora treba razmotriti u ranoj fazi u cilju smanjenja KV i ukupnog mortaliteta.	IIa	B	394
Sredstava za snižavanje lipida (posebno statini) se preporučuju u cilju redukcije KV rizika kod svih pacijenata sa tip 2 i tip 1 DM starijih od 40 godina.	I	A	371, 372
Sredstava za snižavanje lipida (posebno statini) mogu se razmotriti kod osoba mlađih od 40 godina ukoliko postoji značajno povišen rizik, na osnovu postojanja mikrovaskularnih komplikacija ili postojanja multiplih KV faktora rizika.	II	B	371, 372
Kod pacijenata sa DM i veoma visokim rizikom (vidi tabelu 5), preporučuje se ciljna vrednost LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dL) ili smanjenje za najmanje 50 % ako je početni LDL-C između 1,8 i 3,5 mmol/l (70 i 135 mg/dL). ^d	I	B	395
Kod pacijenata sa visokim rizikom (vidi tabelu 5), preporučuje se LDL-C < 2,6 mmol/l (<100 mg/dL) ili smanjenje od najmanje 50 % ako je početni LDL-C između 2,6 i 5,1 mmol/l (100 i 200 mg/dL). ^d			
Ciljne vrednosti KP kod tip 2 DM generalno se preporučuju da budu <140/85 mmHg, ali se kao dugoročniji cilj preporučuje <130/80 mmHg kod selektovanih pacijenata (npr. mlađih pacijenata sa povišenim rizikom za specifične komplikacije) kod dodatnog povišenog rizika za moždani udar, retinopatiju i albuminuriju. Blokatori renin angiotensin sistema se preporučuju u lečenju pacijenata sa DM, posebno u prisustvu proteinurije ili mirkoalbuminurije. Preporučene ciljne vrednosti KP kod pacijenata sa tip 1 DM su <130/80 mmHg.	I	B	396, 397
Upotreba lekova koji povećavaju nivo HDL-C u cilju prevencije KVB kod tip 2 DM generalno se ne preporučuju.	III	A	386
Antitrombocitna terapija (npr. aspirin) se ne preporučuje za osobe sa DM koje nemaju KVB.	III	A	398

KP = krvni prstisak; KV = kardiovaskularni; DM = diabetes melitus; HbA1c = glikozirani hemoglobin; HDL-C = lipoprotein visoke -holosterol; LDL-C = lipoprotein niske gustine -holosterol; SGLT2 = Natrijum-glukoza ko-transporter-2, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca, ^dNe-HDL-C je razumna i praktična alternativa jer ne zahteva gladovanje. Ne HDL-C sekundarni cilj od <2.6 i <3,3 mmol / l (<100 i <130 mg / dl) preporučuju se kod veoma visoko, i visokog rizičnih osoba. Pogledajte odeljak 3a.7.10 za više detalja.

prednostima upotrebe ACE-I ili ARB na rani razvoj i progresivnim krovaskularnim bolesti kod mlađih pacijenata sa tip 1 DM. Niže ciljne vrednosti KP od 120/75–80 mmHg mogu biti korisne kod mlađih pacijenata sa tip 1 DM (<40 godina starosti), sa upornom mikroalbuminurijom. Studije podržavaju bolji KV ishod kod tip 1 DM uz smanjenje KP. Kako sve više pacijenata sa tip 1 DM doživi staru dob, ciljevi SKP kod nekih možda moraju biti opušteniji (140 mmHg) kako bi se izbegli neželjeni efekti.

Postojeći dokazi ukazuju da mnogi pacijenti sa tip 1 DM stariji od 40 godina i dalje puše, još uvek ne dobijaju statine i, što je možda najvažnije, imaju veoma lošu kontrolu glukoze.⁴²³ Potrebni su dodatni napori kako bi se postigli ciljevi kod ovih faktora rizika.

Nedostaci u dokazima

- Potrebna su dalja istraživanja metformina i GLP-1 receptora agonista u (podgrupi) bolesnika sa tip 1 DM kako bi se utvrdilo da li dovode do bolje kontrole glikemije, pomažu u smanjenju telesne težine i dovode do boljeg kliničkog ishoda.
- Postoji potreba za KV rizik skorom kod tip 1 DM u cilju boljeg vođenja početka preventivnih mera kod mlađih pacijenata.

3a.9 Hipertenzija

Ključne poruke

- Povišen KP je glavni faktor rizika za KVB, HF, cerebrovaskularne bolesti, PAB, HBI, i AF.
- Odluka o započinjanju lečenja KP zavisi od vrednosti KP i ukupnog KV rizika.
- Korist lečenja uglavnom se dobija zbog samog smanjavanja KP, a ne zbog određene vrste leka.
- Kombinovana terapija je potrebna za kontrolu KP kod većine pacijenata.

3a.9.1. Uvod

Visoki KP je vodeći faktor rizika bolesti na globalnom nivou, računajući 9,4 miliona smrtnih slučajeva i 7,0 % globalnih DALY (Disability-adjusted life-years) u 2010. godini.⁴³⁹ U poređenju sa 1990. godinom, uticaj visokog krvnog pritiska je povećan za ~2.1 miliona smrtnih slučajeva.⁴³⁹ Globalno, prevalencija hipertenzije je ~30-45 % kod odraslih osoba ≥18 godina starosti, sa strmim porastom sa starenjem.

Povišen BP je faktor rizika za KVB, HF, cerebrovaskularne bolesti, PAB, HBI, i AF. Rizik od smrti zbog KVB ili moždanog udara raste progresivno i linearno sa porastom sistolnog KP od 115 mmHg i dijastolnog 75 mm Hg nagore,⁴⁴⁰ iako su za apsolutni rizik krive zaravljene u donjim vrednostima KP.

3a.9.2 Definicija i klasifikacija hipertenzije

Definicija i klasifikacija hipertenzije su prikazane u Tabeli 14.11

Tabela 14. Definicija i klasifikacija hipertenzije^a

Kategorije	Sistolni KP (mmHg)	Dijastolni KP (mmHg)
Optimalan	<120	i <80
Normalan	120–129	i/ili 80–84
Visoko-normalan	130–139	i/ili 85–89
1.stadijum hipertenzije	140–159	i/ili 90–99
2.stadijum hipertenzije	160–179	i/ili 100–109
3.stadijum hipertenzije	≥180	i/ili ≥110
Izolovana sistolna hiper-tenzija	≥140	I <90

KP = blood pressure, ^aKP kod nelečenih pojedinaca

3a.9.3 Merenje krvnog pritiska

Merenje KP u ordinaciji se preporučuje kao skrining i za postavljanje dijagnoze hipertenzije, bazirano na najmanje dva merenja KP po poseti i najmanje dve posete. Ako je KP samo neznatno povišen, treba ponoviti merenja periodu od nekoliko meseci i prihvati definiciju "uobičajenog" KP pojedinca i doneti odluku o započinjanju tretmana lekovima. Ako je KP značajno povišen ili postoje oštećenja ciljnih organa, drugi KV faktori ili postoje KV ili bubrežne bolesti, ponavljanje merenja treba izvršiti u kraćem roku kako bi doneli odluku o terapiji.

3a.9.4 Merenje krvnog pritiska u ambulantni ili bolnici

Auskultatori ili oscilometri polu-automatski sfigmo-manometri treba da budu ispravni i periodično provereni.⁴⁴¹ Preporučuje se merenje KP na nadlaktici, a veličinu manžetne treba prilagoditi obimu ruke. Ako je moguće, sprovoditi automatsko snimanje više merenja KP u ordinaciji, pri čemu je pacijent u izolovanoj prostoriji, može se smatrati ponovljivim i moguće je porediti merenje KP u ordinaciji sa dnevnim ambulantnim monitoringom KP (AKPM) ili merenjem KP u kućnim uslovima (HKPM).⁴⁴² Zapamtite da automatizovani uređaji nisu validni za merenje KP kod pacijenata sa AF.

3a.9.5 Merenje krvnog pritiska van ordinacije

Merenje KP van ordinacije obično podrazumeva ambulantni monitoring KP ili merenje KP u kućnim uslovima, obično merenje vrši sam pacijent; uglavnom su niže vrednosti KP nego KP meren u ordinaciji i razlike su veće što je izmeren viši KP u ordinaciji (Tabela 15).⁴⁴³

Tabela 15. Vrednosti krvnog pritiska za definisanje hipertenzije pri različitim vrstama merenja KP

	SKP (mmHg)	DKP (mmHg)
Ordinacija ili bolnica	140	90
24h	125-130	80
Dan	130-135	85
Noć	120	70
Kod kuće	130-135	85

DKP = dijastolni krvni pritisak; SKP = sistolni krvni pritisak.

Sljedeće opšte principe i napomene treba uzeti u obzir: (i) postupak treba adekvatno objasniti pacijentu, uz usmene i pisane instrukcije; (ii) tumačenje rezultata treba uzeti u obzir da je reproducibilnost merenja KP izvan ordinacije prilično dobra za 24 h, dnevne i noćne prosečne vrednosti, ali ne toliko dobra za kraći period; (iii) AKPM i HKPM pružaju nešto drugačije informacije o statusu KP pojedinaca i riziku, i dve metode stoga treba posmatrati kao komplementarne, a ne konkurentne; (iv) uređaji treba da budu ispravni i redovno kalibrirani, najmanje svakih 6 meseci.

Vrednosti i AKPM i HKPM su usko povezane sa prognozom.⁴⁴⁴ Noćne vrednosti KP su izgleda bolji prediktor od dnevnog KP. Merenje KP izvan ordinacije može biti korisno ne samo kod nelečenih osoba, već i kod lečenih, sa ciljem praćenja efekta lečenja i povećanja komplijanse (*Tabela 16*).

Tabela 16. Kliničke indikacije za sprovođenje merenja krvnog pritiska izvan ordinacije (merenje krvnog pritiska u kući, ambulantno merenje krvnog pritiska)

Sumnja na hipertenziju belog mantila ili markiranu hipertenziju
• Visok KP u ordinaciji bez oštećenja organa i nizak ukupni KV rizik
• Noralan KP u ordinaciji sa oštećenjem organa ili sa visokim ukupnim KV rizikom
• Znatna varijabilnost KP u ordinaciji tokom iste ili različitih poseta
• Automatska, posturalna, postprandijalna, siesta ili lekovima izazvana hipotenzija
• Povišen KP u ordinaciji ili suspektna preeklampija kod trudnica
• Identifikovanje prave ili lažne rezistentne hipertenzije
Specifične indikacije za AKPM
• Znatno neslaganje u KP u ordinaciji i kod kuće
• Procena dipping statusa
• Sumnja na noćnu hipertenziju ili non-dipping, kao kod pacijenata sa sleep apneom, HBI ili DM
• Procena varijabilnosti KP

AKPM = ambulantni monitoring KP, KP = krvni pritisak, HBI = hronična bubrežna insuficijencija; CV = kardiovaskularni

3a.9.6 Dijagnostička evaluacija kod hipertenzivnih pacijenata

Laboratorijski testovi treba da sadrže hemoglobin, šećer u krvi (HbA1c ako ne posti), serumski testoviza ukupni holesterol, HDL-C, trigliceride, kalijum, mokraćnu kiselinu, kreatinin (i izračunatu bubrežnu funkciju) i tirotropin (kod žena u postmenopauzi). Analiza urina treba da sadrži odnos albumin:kreatinin, Dipstick test, sediment i kvantitativnu proteinuriju ako je Dipstick test pozitivan. Mogu se razmotriti ehokardiografija i pregled očnog dna. Ne preporučuje se rutinska analiza dodatnih biomarkera i / ili upotrebe vaskularnih imaging metoda.

3a.9.7 procena rizika kod hipertenzije

Odluka o započinjanju farmakološkog lečenja ne zavisi samo od vrednosti KP već i od ukupnog KV rizika, navedenog u odeljku 2. Međutim, čak su supklinička hipertenzivna oštećenja organa prediktori KV smrti nezavisno od

SKORA. I kombinacija može poboljšati predviđanje rizika, posebno kod osoba sa umerenim rizikom (SKOR od 1–4 %)^{445,446} Ehokardiografija ima veću senzitivnost nego EKG u dijagnostici hipertrofije leve komore i u predviđanju KV rizika, i može pomoći u preciznijoj stratifikaciji ukupnog rizika i u određivanju terapije.⁴⁴⁷ Odnos albumin: kreatinin > 30 mg/g u urinu je takođe marker subkliničkog oštećenja kod hipertenzivnih pacijenata.

3a.9.8 Koga lečiti, kada započeti antihipertenzivno lečenje

Odluka o započinjanju antihipertenzivne terapije zavisi od vrednosti KP i ukupnog KV rizika. Promena načina života se preporučuju kod svih pacijenata sa suboptimalnim BP, uključujući i maskiranu hipertenziju. Brzo uvođenje lekova preporučuje se kod osoba u 3. stadijumu hipertenzije sa bilo kojim stepenom KV rizika.⁴³¹ Snižavanje KP lekovima češće je potrebno kada je ukupan KV rizik veoma visok i treba razmotriti kada postoji velik rizik (odeljak 2.3.5).⁴³¹ Uvođenje antihipertenzivnih lekova treba razmotriti u stadijumu 1 i 2 hipertenzije bolesnika sa malim do umerenim rizikom. Kada je KP u ovim okvirima u nekoliko ponovljenih poseta ili je povišen po ambulantnim kriterijumima, KP i ostaje u ovom opsegu, uprkos razumnom vremenskom periodu promenjenog načina života.⁴⁴⁷ Međutim, NNT u ovoj kategoriji pacijenata je veoma visok. Pacijenti treba da budu informisani i moraju se uzeti u obzir njihove mogućnosti.

Promena načina života sa opreznim monitoringom KP se preporučuje kod mladih osoba sa izolovanim umereno povišenim brahijalnim SKP⁴⁴⁸ i kod osoba sa visoko normalnim KP, sa niskim ili umerenim rizikom.⁴⁴⁷ Takođe, kod pacijenata sa hipertenzijom belog mantila bez dodatnih faktora rizika, terapijske mere trebe da budu ograničene na promenu načina života, uz redovno praćenje. Farmakološka terapija se može razmotriti kod pacijenata sa hipertenzijom belih manila sa povećanim KV rizikom zbog metaboličkih poremećaja ili u prisustvu oštećenja organa.

3a.9.9 Kako lečiti

3a.9.9.1 Promena načina života

Promena načina života, kontrola telesne težine i redovna FA mogu biti dovoljni za pacijente sa visokim normalnim vrednostima KP i 1. stadijumom hipertenzije. Uvek treba savetovati pacijenate koji koriste antihipertenzivne lekove da mogu smanjiti dozu antihipertenziva potrebnu za postizanje kontrole KP. Promena načina života specifična za hipertenziju jeste ograničenje unosa soli. Na individualnom nivou, efikasnu redukciju soli nije nimalo lako postići. Kao minimum, treba savetovati da se izbegava dodavanje soli i visoko-solna hrana. Kako je smanjenje KP usled povećanog unosa kalijuma dokumentovano u DASH ishrani (bogatoj voćem, povrćem i niskomasnih mlečnih proizvoda sa smanjenim sadržajem dijetetskog holesterola, kao i zasićenih i ukupnih masti), pacijente sa hipertenzijom treba generalno savetovati da jedu više voća i povrća i da smanje unos zasićenih masti i holesterola.⁴⁴⁷

3a.9.9.2 Lekovi za snižavanje krvnog pritiska

Veliki broj randomizovanih ispitivanja antihipertenzivne terapije, kako onih gde su poredili aktivni lek i placebo, tako i onih gde su poređena različita sredstva, potvrđuju da (i) je glavni benefit od snižavanja KP samog po sebi, u velikoj meri nezavisan od primenjenih lekova; i (ii) tiazidni i tiazidima slični diuretici (hlortalidon i indapamid), beta-blokatori, antagonisti kalcijuma, ACE-I i ARB mogu adekvatno sniziti KP i smanjiti rizik od KV morbiditeta i mortaliteta.^{431,432} Svi navedeni lekovi se preporučuju za iniciranje i održavanje kontrole KP, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji. Neke aspekte treba razmotriti za svaku grupu antihipertenzivnih lekova.

Položaj beta-blokatora, kao prvog izabranog leka za snižavanje KP doveden je u pitanje. Meta-analiza 147 randomizovanih studija⁴³¹ pokazala je samo malu inferiornost beta-blokatora u prevenciji moždanog udara (17% smanjenje u odnosu na 29% sa drugim agensima), ali sličan efekat u prevenciji KVB i HF, i veću efikasnost kod pacijenata sa skorašnjim koronarnim događajem. Međutim, pošto beta-blokatori uzrokuju povećanje težine, imaju štetne efekte na metabolizam lipida i porast (u poređenju sa drugim lekovima) incidence DM, nisu poželjni kod hipertenzivnih pacijenata sa višestrukim metaboličkim faktorima rizika i kod povećanog rizika za nastanak DM (kao što je gojaznost, intolerancija glukoze). Međutim, to se ne odnosi na vazodilatorne beta-blokatore kao što su carvedilol i nebivolol, koji imaju manje ili nemaju uopšte dismetaboličku aktivnost, i manju incidencu novonastalog DM u poređenju sa konvencionalnim beta-blokatorima.

Tiazidni diuretici imaju dislipidemijske i diabetogene efekte, naročito kada se koriste u visokim dozama. Tiazidi se često primenjuju zajedno sa beta-blokatorima i studije pokazuju relativan porast novonastalih DM.

ACE-I i ARB su naročito efikasni u smanjenju hiper-trofije leve komore, smanjuju mikroalbuminuriju i proteinuriju, što dovodi do očuvanja funkcije bubrega i odlaganja krajnjeg stadijuma bubrežne bolesti.

Dokazi o benefitu drugih klase lekova su mnogo više limitirani α1 blokatori, lekovi sa centralnim delovanjem (α2 adrenoreceptor agonisti i agonisti imidazolin-receptora), anti-aldosteron lekovi i renin inhibitori aliskiren efikasno snižavaju KP u hipertenzije, ali ne postoje podaci koji dokumentuju njihovu sposobnost da poboljšaju KV ishod. Svi ovi agensi se često koriste kao dodati lekovi u studijama koje prate KV prevenciju i zato se mogu koristiti za kombinovano lečenje po preporučenim kombinacijama (vidi dole).

Preporučuju se lekovi sa 24 h delovanjem. Pojednostavljeni lečenje poboljšava pridržavanje terapije i efikasna 24 h kontrola KP je prognostički važna pored kancerijskog kontrole KP u ordinaciji. Dugo-delujući lekovi takođe minimiziraju varijabilnost KP, što doprinosi prevenciji progresije oštećenja organa i rizika KV događaja.

Bilo kakvo uopšteno rangiranje lekova za snižavanje KP je neizvodljivo i ne postoje dokazi da je moguć izbor određene grupe na osnovu starosti i pola (osim oprez pri korišćenju ACE-I i ARB kod žena u reproduktivnom dobu zbog mogućih teratogenih uticaja).⁴⁴⁹ Neke lekove treba razmatrati kao najpogodniji izbor u specifičnim stanjima, jer oni su bili korišćeni u studijama koje su uključivale pacijente sa tim stanjima ili zbog veće efikasnosti u pojedinim vrstama oštećenja organa (Tabela 17).⁴⁴⁷

3a.9.9.3 Kombinovana terapija

Kombinovana terapija je potrebna za kontrolu KP kod većine pacijenata. Dodavanje leka iz druge klase se preporučuje kao strategija lečenja sem ako je potrebno

Tabela 17. Lekovi koji se preporučuju u specifičnim stanjima

Stanje	Lek
Asimptomatsko oštećenje organa	
LVH	ACE-I, kalcijum antagonisti, ARB
Asimptomatska ateroskleroza	Kalcijum antagonist, ACE-I
Mikroalbuminurija	ACE-I, ARB
Bubrežna insuficijencija	ACE-I, ARB
Klinički KV događaj	
Prethodni moždani udar	Bilo koji lek koji efikasno snižava KP
Angina pectoris	B-blokator, kalcijum antagonisti
Srčana slabost	Diuretik, B-blokator, ACE-I, ARB, antagonisti mineralokortikoidnih receptora
Aneurizma aorte	B-blokator
Atrialna fibrilacija: prevencija	Razmotriti: ACE-I, ARB, B-blokator, antagonisti mineralokortikoidnih receptora
Atrialna fibrilacija: kontrola frekvence	B-blokator, ne-hidropiridinski kalcijum antagonisti
ESRD/proteinurija	ACE-I, ARB
Periferna arterijska bolest	ACE-I, kalcijum antagonisti
Ostalo	
ISH (stari)	Diuretik, kalcijum antagonisti
DM	ACE-I, ARB
Trudnoća	Metildopa, B-blokator, kalcijum antagonisti
Crna rasa	Diuretik, kalcijum antagonisti

ACE-I = angiotensin-konvertujući enzim inhibitor; ARB = angiotenzin receptor blokator; KP = krvni pritisak; KV = kardiovaskularni; Diuretik = tiazidi ili tiazidima slični; ESRD = terminalna bubrežna slabost; ISH = izolovana sistolna hipertenzija; LVH = hipertrofija leve komore; MI = infarkt miokarda.

isključiti lek zbog neželjenih efekata ili neefikasnog snižavanja KP. Kombinovanom terapijom dva leka iz različite klase prosečno se snižava KP oko pet puta više nego ako se udvostruči doza jednog leka⁴⁵⁰ i smanjuju se neželjeni efekti oba leka. Kombinacija dva leka kao početna terapija ima prednost posebno kod pacijenata sa (veoma) visokim rizikom kod kojih je poželjna rana kontrola KP. U studijama su posmatrana efikasnost, posebno za kombinacije diuretika i ACE-I, ARB ili kalcijum antagonist.⁴⁵¹

Uprkos dokazima iz studija o efikasnosti u snižavanju KP, kombinacije beta-blokator / diuretik doprinose razvoju DM i zbog toga ih treba izbegavati, osim ako su potrebno iz drugih razloga. Kombinacija ACE-I i ARB se ne preporučuje.⁴⁵² Specifičan benefit ove kombinacije kod pacijenata sa nefropatijom i proteinurijom (zbog superiornog anti-proteinuričnog efekta) još uvek čeka potvrdu u studijama zasnovanim na dokazima. Ako se i koristi, potreban je oprezan monitoring.

Kod 15–20 % hipertenzivnih pacijenata potrebna je kombinacija tri leka za postizanje kontrole KP. Tada se preporučuje kombinacija tri leka za snižavanje KP kao fiksna kombinacija u jednoj tabletici, jer se smanjenjem broja dnevnih pilula poboljšava komplijansa, koja je niska kod pacijenata sa hipertenzijom. Najracionalnija kombinacija je izgleda blokator renin-angiotenzin sistema, antagonista kalcijuma i diureтика u efektivnim dozama.

3a.9.10 Ciljne vrednosti krvnog pritiska

Postoji samo nekoliko randomizovanih kliničkih ispitivanja koje upoređuju različite ciljeve lečenja. Stoga sve preporuke o ciljnim vrednostima uglavnom potiču od opservacionih studija i post hoc analize u RCT koje su uglavnom poredile različite režime lečenja i prijavile postignute nivoje KP.

Postoji dovoljno dokaza da se snižavanje SKP ispod <140 mmHg i DBP <90 mmHg kod svih ne starih pacijenata sa hipertenzijom. Nedostaju dokazi kod starijih hipertenzivnih pacijenta kod kojih benefit od snižavanja SBP ispod <140 mmHg nije ispitana u randomizovanim studijama.

DKP ispod <90 mmHg se uvek preporučuje, izuzev kod pacijenata sa DM, kod kojih se prepisuju vrednosti <85 mmHg. Ipak, treba imati u vidu da je vrednost DBP između 80 i 85 mmHg generalno bezbedna i dobro se podnosi.^{396,397}

Post hoc analize velikih studija (npr. ONTARGET, INVEST, VALUE), iako imaju ograničenja zbog poređenja nerandomizovanih grupa, ukazuju na to da, bar hipertenzivni pacijenti sa visokim rizikom, nemaju korist od snižavanja SKP na <130 mmHg, osim možda za rizik od moždanog udara. Pojava fenomena J kriv za postignut SKP <130 mmHg se ne može isključiti,⁴⁴⁷ uglavnom kod pacijenata sa uznapredovalom aterosklerotskom bolesti.

Objavljanje prvih rezultata SPRINT studije (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), gde je poređen benefit tretmana SKP da se postigne ciljana vrednost <120 mmHg i tretmana sa ciljem <140 mmHg, dovodi u pitanje gore navedene preporuke ciljnih vrednosti za pacijente sa visokim rizikom bez DM.⁴³⁵ Slabi stariji pacijenti su nedovoljno zastupljeni u ovoj studiji. Ciljane vrednosti SBP <120 mmHg u poređenju sa <140 mmHg (prosek

vrednosti 121 mmHg i 136 mmHg, respektivno, u prvoj godini) rezultirale su nižom stopom kombinovanih ishoda fatalnih i ne-fatalnih velikih KV događaja i svih uzroka smrti. Međutim, značajno veće stope ozbiljnih neželjenih dejstava, hipotenzije, sinkope, elektrolitske abnormalnosti i akutne bubrežne slabosti, zabeležene su u grupi sa intenzivnim tretmanom. Činjenica da je studija bila otvorena, sa uobičajenim tretmanom i čestim vizitama, omogućilo je da se podesi antihipertenzivna terapija, ukoliko se pojave ozbiljne nuspojave i na taj način su smanjeni rizični događaji. Generalizovanje podataka iz SPRINT na pacijente sa DM i slabe starije osobe je diskutabilno.

Na osnovu trenutnih podataka, možda je ipak mudro preporučiti smanjenje SBP/DBP na vrednosti u rasponu 130–139/80–85 mmHg, možda bliže nižim vrednostima u ovom opsegu, kod svih pacijenata sa hipertenzijom.

3a.9.11 Hipertenzija u specijalnim grupama

3a.9.11.1 Diabetes mellitus

Vidi odeljak 3a.8.4

3a.9.11.2 Stariji

Velike meta'analize su potvratile da je tretman od velike koristi kod starijih hipertenzivnih pacijenata. Proporcionalna korist kod pacijenata > 60 godina nije manja od one za mlađe pacijente.

Kod pacijenata > 60 godina sa SKP ≥ 160 mmHg, postoje čvrsti dokazi za obaranje vrednosti krvnog pritiska na 140–150 mmHg. Ipak, kod pacijenata u dobroj formi < 80 godina tretman obaranja krvnog pritiska može biti razmotren pri vrednostima SKP ≥ 140 mmHg, sa ciljnim SKP < 140 mmHg ukoliko je tretman dobro toleriran.

Dostupni su dokazi iz jedne studije ishoda da obaranje vrednosti krvnog pritiska takođe ima efekta kod osoba ≥ 80 godina. S obzirom da su pacijenti uključeni u Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) studiju bili generalno u dobroj formi, nivo do koga HYVET podaci mogu da se koriste za slabe i stare je nesiguran. Kod osoba > 80 godina sa inicijalnim SKP ≥ 160 mmHg preporučeno je obaranje SKP na vrednosti 140–150 mmHg, pod uslovom da je osoba u dobroj fizičkoj i mentalnoj formi.⁴³⁶ Odluka o tretmanu bi trebalo da bude zasnovana na pojedinačnom slučaju i pacijenti bi trebalo da budu pažljivo opservirani tokom tretmana, sa KP takođe merenim u stojecem stavu. Kod slabih starih pacijenata preporučeno je biti oprezan i doneti odluku bazirano na monitoringu kliničkih efekata tretmana.

3a.9.12 Rezistentna hipertenzija

Definicija hipertenzije rezistentne na terapiju predstavlja terapijsku strategiju koja obuhvata odgovarajuće mere stila života plus diuretik i dva druga leka za obaranje KP, koji pripadaju različitim klasama u adekvatnim dozama (ali ne uključuju obavezno antagonist mineralokortikoidnih receptora), a koja ne dovede do pada vrednosti SKP i DKP na vrednosti < 140 mmHg i < 90 mmHg, redom. Zavisno od ispitivane populacije i nivoa medicinskog skrininga, prevalenca rezistentne hipertenzije varira od 5 % do 30 % u ukupnoj hipertenzivnoj populaciji sa vrednostima

< 10 %, koje verovatno predstavljaju pravu prevalencu. Rezistentna hipertenzija je povezana sa visokim rizikom od CV i bubrežnih događaja.⁴⁵³ Pre nego što se pacijent smatra terapijski rezistentnim, treba razmotriti mogućnost nepridržavanja terapije, sindrom belog mantila ili visoki unos soli i alkohola, kao i moguće uzimanje lekova sa potencijalnim presornim efektom, rekreaciono korišćenje droga ili sekundarnu hipertenziju. Kod ovih pacijenata, lekar treba da proveri da li lekovi uključeni u postojeći režim multiplih lekova imaju efekat na obaranje KP i da ih isključi, ukoliko je njihov efekat minimalan ili nedostaje. Anti-aldosteronski lekovi, amilorid ili α_1 blokator doxazosin treba da budu razmotreni kao četvrti ili peti lek, ukoliko ne postoje kontraindikacije (eGFR < 45 mL/min/m² i/ili serumski nivo kalijuma > 4,5 mmol/L za mineralokortikoidne receptor antagoniste).

U slučaju neefikasnosti (npr. rezistentna hipertenzija) treba razmotriti upućivanje specijalisti. Invazivni pristup kod ovih pacijenata bi trebalo da bude razmotren, samo kod zaista rezistentnih hipertenzivnih pacijenata, sa kliničkim vrednostima SKP \geq 160 mmHg i DKP \geq 110 mmHg i sa porastom krvnog pritiska potvrđenim merenjem istog.

3a.9.13 Dužina terapije i praćenje

Generalno, terapija za sniženje arterijskog krvnog pritiska bi trebalo da se održava neograničeno. Prekid terapije kod hipertenzivnih pacijenata je najčešće praćen povratkom vrednosti KP na vrednosti pre terapije. Kod nekih pacijenata, kod kojih je tretman praćen efektivnom kontrolom KP u dužem periodu, može biti moguće da se smanji broj i/ili doza leka. Ovo posebno može biti slučaj ukoliko je kontrola KP praćena zdravim izmenama stila života. Smanjenje lekova bi trebalo da se sprovodi postepeno i pacijenta bi trebalo učestalo kontrolisati zbog rizika od ponovne pojave hipertenzije.

Praćenje pacijenta bi trebalo da bude vođeno od strane tima zdravstvene zaštite, a koji bi trebalo da uključi lekare, medicinske sestre i farmaceute u zajedničkoj

aktivnosti, iako širom Evrope postoje široke varijacije u organizaciji sistema zdravstvene zaštite. U nekim zemljama to je zadatak prvenstveno lekara, dok je u drugim ta uloga poverena specijalno edukovanim i treniranim medicinskim sestrama. Jednom kada je cilj dostignut, interval poseta od nekoliko meseci je razuman; ne postoji razlika u kontroli krvnog pritiska između intervala od 3 i 6 meseci. Regresija asimptomatskog oštećenja organa koja nastaje tokom terapije odražava tretmanom uslovljenu redukciju oboljevanja i smrtnih CV događaja;⁴⁵⁴ ipak analiza isplativosti, u kojoj bi se ispitali znaci oštećenja organa, najbolje tokom perioda praćenja, do sada nije učinjena.⁴⁴⁷

Nedostaci u dokazima

- Terapija lekovima kod hipertenzije u sklopu sindroma belog mantila.
- Da li i kada bi trebalo započeti terapiju kod visoko normalnog KP.
- Optimalna vrednost KP merena u ordinaciji (koja je zaštitna i bezbedna) i koja bi trebalo da bude postignuta terapijski kod pacijenata u različitim demografskim i kliničkim uslovima.
- Ciljna optimalna vrednost KP u vanhospitalnim uslovima (kuća ili ambulantno) i da li je terapijska strategija bazirana na vanhospitalnoj kontroli KP predstavlja prednost u odnosu na strategije bazirane na konvencionalnoj (hospitalnoj) kontroli KP.

3a.10 Antitrombocitna terapija

Ključne poruke

- Antiagregaciona terapija se ne preporučuje kod osoba koje nemaju CVD zbog povećanog rizika od velikog krvarenja.

3a.10.1 Antitrombocitna terapija kod osoba bez kardiovaskularne bolesti

Prevencija kod osoba bez poznate CV ili cerebrovaskularne bolesti je ispitivana korišćenjem dugotrajne

Preporuke za antitrombocitnu terapiju

Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b	Referenca ^c
U akutnom koronarnom sindromu preporučena je terapija P2Y12 inhibitora u trajanju od 12 meseci, kao dodatna terapija aspirinu, izuzev ukoliko postoje ozbiljne kontraindikacije, kao što je ekscesivni rizik od nastanka krvarenja.	I	A	455–457
Primena P2Y12 inhibitora tokom kraćeg perioda od 3 do 6 meseci nakon implantacije DES, za pacijente za koje se smatra da imaju povišeni rizik od krvarenja.	IIb	A	458–461
Primena P2Y12 inhibitora u kombinaciji sa aspirinom u periodu dužem od 1 godine može biti razmotrena nakon pažljive procene rizika od ishemije i krvarenja kod pacijenta.	IIb	A	462,463
U hroničnoj fazi (> 12 meseci) nakon IM, preporučena je primena aspirina.	I	A	464
Kod pacijenata sa ne-kardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom ili TIA, preporučena je prevencija samo sa aspirinom, ili dipiridamol plus aspirin ili samo klopigidogrel.	I	A	465–467
Prasugrel nije preporučen kod pacijenata sa stabilnom CAD. Ticagrelor nije preporučen kod pacijenata sa stabilnom CAD bez prethodnog AKS.	III	C	463
Kod pacijenata sa ne-kardioembolijskim cerebralnim ishemijskim događajima antikoagulantna terapija nije preporučena.	III	B	468,469
Antitrombocitna terapija nije preporučena kod osoba bez CVD s obzirom na povišeni rizik od velikog krvarenja.	III	B	464

AKS – akutni koronarni sindrom; CAD – koronarna arterijska bolest; DES – stent obložen lekom; IM – infarkt miokarda; TIA – tranzitorni ishemijski atak, ^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReferenca koja podržava preporuke.

upotrebe aspirina nasuprot kontroli u sistemskom pregledu šest studija, koje su uključile 95 000 osoba. Prema rezultatima Antithrombotic Trialists' Collaboration pokazana je redukcija rizika sa 0,57 % na 0,51 %/godišnje ozbiljnih vaskularnih događaja.⁴⁶⁴ Veliko gastrointestinalno i ekstrakranijalno krvarenje je poraslo za 0,03 %/godišnje. Rizik od vaskularnog mortaliteta se nije menjao primenom terapije aspirinom. U skorašnjoj japanskoj studiji,⁴⁷⁰ pacijenti starosti 60–85 godina, sa kliničkom slikom hipertenzije, dislipidemije ili DM bili su randomizovani tako da dobijaju ili aspirin ili placebo. Petogodišnja kumulativna primarna stopa događaja (smrt CV uzroka) nije bila značajno različita među grupama, ali je terapija aspirinom značajno povećala rizik od nastanka ekstrakranijalne hemoragije koja je zahtevala transfuziju ili hospitalizaciju ($P = 0.004$). Kod osoba sa višestrukim faktorima rizika, klopidogrel u kombinaciji sa aspirinom u poređenju sa aspirinom zasebno testiran je u Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management and Avoidance (CHARISMA) studiji i nije pokazao značajnu korist.⁴⁷¹ Rezultati četiri velike studije primarne prevencije, koje su u toku, dve kod pacijenata sa DM,^{472,473} jedna kod pacijenata u napredovalim godinama⁴⁷⁴ i jedna kod osoba sa umerenim rizikom⁴⁷⁵ očekuju se u narednih pet godina.

3a.10.2 Antitrombocitna terapija kod osoba sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću

U akutnoj fazi moždane ishemije, aspirin je smanjio rizik od nastanka novih vaskularnih događaja u okviru 2–4 nedelje prevencijom nastanka rekurentnih moždanih udara i vaskularnih smrти na 1000 tretiranih pacijenata.⁴⁷⁶

Prateći epizodu AKS, dvojna antiagregaciona terapija ordinirana tokom perioda od 12 meseci standardni je tretman koji se zasniva na rezultatima CURE,⁴⁵⁵ TRITON⁴⁵⁶ i PLATO⁴⁵⁷ studije, dok nijedna klinička studija ne podržava primenu prasugrela i ticagrelora kod pacijenata sa stabilnom CAD.

U dugoročnoj prevenciji nakon IM, moždanog udara ili PAD, aspirin je najizučavаниji lek. U meta-analizi 16 studija, koje su obuhvatile 17000 individua, Antithrombotic Trialists' Collaboration,⁴⁶⁴ terapija aspirinom je bila povezana sa ozbiljnim vaskularnim događajima u 6.7 % pacijent/godina nasuprot 8.2 % kontrola. Ukupni rizik od moždanog udara je iznosio 2.08 %/godišnje nasuprot 2.59 % ($P = 0.002$), a rizik od nastanka koronarnog događaja je bio 4.3 %/godišnje nasuprot 5.3% ($P = 0.0001$). Aspirin je bio povezan sa 10 % smanjenjem ukupnog mortaliteta, sa značajnim porastom ukupnih krvarenja; ipak, korist od primene aspirina je prerasla opasnost od krvarenja.

Preporuke za postizanje terapijske adherence

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Preporučeno je pojednostavljenje terapijskog režima do najnižeg prihvatljivog nivoa, uz repetitivni monitoring i povratne informacije. U slučaju perzistentnog terapijskog nepridržavanja, preporučene su ponavljane sesije ili kobilovane bihevioralne intervencije.	I	A	481
Preporučeno je da lekari ispituju terapijsku adherencu i identifikuju razloge nepridržavanja, kako bi se prilagodile dalje intervencije.	I	C	482-484
Korišćenje polipilule i terapijskih kombinacija u cilju povećanja terapijske adherence mogu biti razmotrene.	IIb	B	485,486

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

Kod pacijenata sa prethodnim IM, moždanim udarom ili PAD, klopidogrel je pokazao blagu prednost u odnosu na aspirin; stopa ozbiljnih neželjenih događaja je iznosila 5.32 %/godišnje sa klopidogrelem nasuprot 5.83 % sa aspirinom ($P = 0.043$). Bilo je nešto više krvarenja sa aspirinom.⁴⁷⁷

Dodavanje aspirina klopidogrelu kod visoko rizičnih pacijenata sa skorašnjim ishemijskim moždanim udarom ili tranzitornim ishemijskim atakom (TIA) bilo je povezano sa nesignifikantnom razlikom u smanjenju velikih vaskularnih događaja. Ipak, rizik od životno ugrožavajućeg velikog krvarenja je značajno porastao primenom aspirina.⁴⁷⁸

Sa druge strane, Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) studija je pokazala da kombinovana terapija klopidogrelo i aspirinom smanjuje 90-dnevni rizik od moždanog udara, bez povećanja hemoragije u poređenju samo sa aspirinom kod 5170 kineskih pacijenata randomizovanih u okviru 24 sata od nastanka simptoma malog moždanog udara ili TIA za klopidogrel-aspirin ili sa aspirin posebno.⁴⁷⁹

Kod pacijenata sa prethodnim ne-kardioembolijskim ishemijskim moždanim udarom, dvojna antiagregaciona terapija dipiridamol plus aspirin pokazala je superiornost nad aspirinom posebno.⁴⁶⁵ Kod ovih pacijenata, oralni vitamin K antagonisti nisu superiorni u poređenju sa aspirinom i povezani su sa većim rizikom od krvarenja.^{468,469}

Kod pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom, direktno poređenje dipiridamol plus aspirin nasuprot klopidogrelu pojedinačno⁴⁶⁶ pokazalo je slične stope ponovnog moždanog udara, uključujući hemoragijski. U grupi dipiridamol plus aspirin postojala je veća frekvencija velikih hemoragijskih događaja (4.1 % nasuprot 3.6 %).

Vorapaxar je savremeni antitrombocitni agens koji selektivno inhibiše celularnu akciju trombina kroz antagonist PAR-1. Kod 26 449 pacijenata koji su imali istoriju IM, ishemijskog moždanog udara ili PAD, primarni kompozitni endpoint – smrt CV uzroka, IM ili moždani udar – značajno je bio smanjen primenom vorapaxara kao dodatka standardnoj antiagregacionoj terapiji, ali sa povećanim rizikom za nastanak umerenog ili značajnog krvarenja.⁴⁸⁰ Vorapaxar ne može da bude sistematski preporučen kod pacijenata sa stabilnom aterosklerotiskom bolešću.

Nedostatak u dokazima

- Iskustvo sa primenom nove antiagregacione terapije kod pacijenata sa stabilnom CAD još uvek je ograničeno, kao i njihova primena u kombinaciji sa antikoagulantnom terapijom.

3a.11 Pridržavanje terapije

Ključne poruke

- Pridržavanje terapije kod osoba sa visokim rizikom i kod pacijenata sa CVD je nisko.
- U cilju poboljšanja pridržavanja terapije efektivno je nekoliko tipova intervencija.
- Polipilula može da poboljša pridržavanje propisanoj terapiji i da poboljša kontrolu CV faktora rizika.

Terapijska adherenca kod individua sa povišenim rizikom i kod pacijenata sa CVD je niska, rezultujući u lošijim ishodima i većim troškovima zdravstvene nege.⁴⁸⁷ Nakon mesec dana od AIM, 25–30 % pacijenata prestane da uzima najmanje jedan lek, sa progresivnim smanjenjem adherence tokom vremena. Nakon godinu dana samo 50 % pacijenata navodi da je perzistentno uzimalo statine, β-blokatore ili terapiju za sniženje KP.^{483,484} Razlozi za lošu adherencu su multifaktorijalni (Tabela F u web dodatku).⁴⁸³

U mnogim sistemima zdravstvene zaštite, ne-adherenca povezana sa troškovima predstavlja značajan problem. Na primer, kod američkih veterana, adherenca uzimanja terapije za snižavanje masnoće je pala sa povećanjem participacije.⁴⁸⁸ Depresija takođe nezavisno udvostručava rizik ne-adherence.⁴⁸⁹ Razlozi za nepridržavanje imaju tendenciju grupisanja, na primer, kompleksni terapijski režimi mogu biti važni kod osoba sa hroničnom bolešću ili multiplim faktorima rizika. Ovo postavlja visoke zahteve pred davaoce zdravstvene zaštite, kao bi se obezbedili jasni saveti i kontinuirana nega.⁴⁸⁴ Lekari obično ne napomenu kritične elemente korišćenja lekova (npr. moguće neželjene efekte, koliko dugo je potrebno uzimati terapiju, učestalost i vreme uzimanja).⁴⁹⁰ Stoga je neophodno trenerati lekare kako bi znali da identifikuju faktore rizika i promovišu terapijsku adherencu.

Nekoliko postupaka je efektivno u poboljšanju adherence u hroničnim stanjima.⁴⁸¹ Samo su zahtevi za redukciju doze rezultovali u snažnim efektima, ali su i druge intervencije, kao što su ponavljanje monitoring i povratne informacije, informacije na ponavljanim sesijama i kombinovane bihevioralne intervencije pokazale efekat koji varira od malog do snažnog.⁴⁸¹ Saradnja sa farmaceutima i farmaceutski upravljanja nega je superiorna u odnosu na standardnu negu, što se tiče KP, totalnog holesterola i nivoa LDL-C.⁴⁹¹ Poznavanje CAC skora osobe može pomoći u prihvatanju i pridržavanju korišćenja propisane terapije.⁴⁹²

U kliničkoj praksi, lekari treba da procene terapijsku adherencu, otkriju razloge moguće ne-adherence i promovišu adherencu prema sledećim ustanovljenim principima:

- Obezbediti jasne savete, koji se odnose na koristi i moguće neželjene efekte lekova i dužinu i vreme doziranja.
- Uzeti u obzir navike i prioritete pacijenta (zajedničko donošenje odluka).
- Pojednostaviti terapijski režim do najnižeg prihvataljivog nivoa.
- Pitati pacijente u neosedujućem maniru kako im terapija odgovara i prodiskutovati moguće razloge nepridržavanja (npr. sporedne efekte, brige).

- Implementirati repetitivni monitoring i povratne informacije.
- Uključiti lekarske pomoćnike i/ili trenirane medicinske sestre ili farmaceute kad god je to potrebno i izvodljivo.
- U slučaju perzistentne ne-adherence, ponuditi ponovljene sesije ili kombinovane bihevioralne intervencije (npr. kod pacijenata nakon revaskularizacije miokarda u sklopu kardijalne rehabilitacije).

3a.11.1 Polipilula

Pre više od decenije Wald i Law su kvantifikovali efikasnost i neželjene efekte fiksnih doznih kombinacija (FDC) iz do tada objavljenih istraživanja i predložili da FDC koja se sastoji od statina, leka za obaranje krvnog pritiska, aspirina i folata može potencijalno da smanji CVD za 80 % kod osoba starijih od 55 godina.⁴⁹³

Skorašnji sistematski pregled i meta-analiza⁴⁸⁵ sumirala je rezultate devet randomizovanih studija o FDC ($n = 7047$) koje su većinom sprovedene na populaciji visokog rizika i primarno dizajnirane da evaluiraju promene u CV faktorima rizika i adherence. Ipak, FDC koje bile su uključene, su bile pojedinačne pilule različitog sastava i doze (iako su sve sadržale statin i najmanje jedan lek za obaranje krvnog pritiska) i imale su brojne komparatore (placebo, aktivna komponenta pojedinačnog leka ili „standardna terapija“). Nije bilo ubedljivih dokaza bilo o koristi ili riziku korišćenja FDC u pogledu opšteg mortaliteta ili CV događaja. Terapija FDC je poboljšala adherence (samo jedno istraživanje) u poređenju sa uzimanjem više lekova istovremeno za 33 % (95 % CI 26 %, 41 %) u poređenju sa standarnom terapijom.

U drugoj internacionalnoj studiji, koja nije bila uključena u prethodnu meta analizu, 695 pacijenata sa CAD su bili randomizovani u cilju ispitivanja efekta FDC polipilule koja je sadržala aspirin, simvastatin i ramipril u poređenju sa grupom koja je uzimala ova tri leka odvojeno. Studija je pokazala da je FDC poboljšala adherence u poređenju sa pojedinačnim lekovima nakon 9 meseci praćenja (adherence 63 % nasuprot 52 %; $P = 0.006$).⁴⁸⁶

Primena polipilule ne treba da bude razmatrana pojedinačno, već kao deo sveobuhvatne strategije prevencije CVD, koja uključuje napore da se smanji korišćenje duvana, poveća fizička aktivnost i promoviše ishrana zdrava za srce.⁴⁹⁴ Ipak, potencijalni neželjeni efekti jednog leka u sklopu FDC ne mogu da budu specifično korigovani i stoga mogu da utiču na terapijsku adherence za druge komponente. Dok ne budemo imali rezultate ispitivanja koja su u toku, sa velikim CVD kao endpointom, polipilula ne može biti preporučena za prevenciju CVD i ne može biti propisana svim pacijentima.

Nedostaci u dokazima

- Postoje ograničeni dokazi o tome koje intervencije za poboljšanje terapijske adherence su najefektivnije i kod koga (npr. mladi-stari, muškarci-žene, visoki nasuprot niskog socioekonomskog statusa).
- Efekat polipilule kao globalne strategije u cilju smanjenja CVD još uvek je nesiguran.

Preporuke za populaciono bazirani pristup dijeti

	Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Vladina ograničenja i mandati	Zakonske mere o sastavu hrane u cilju smanjenja energetskog sadržaja, soli i saturisanih masti i (dodatog) šećera hrani i piću, uz ograničenje veličine porcija su preporučeni.	I	B	311, 495, 496, 498-501
	Eliminacija fabrički proizvedenih trans masti je preporučena.	I	A	316
	Olakšavanje integrisane i koherentne politike i aktivnosti (lokalnih) vlasti, ne-vladinih organizacija, prehrambene industrije, maloprodaje, ugostiteljstva, škola, radnih mesta i drugih interesnih strana u cilju promovisanja zdravog načina ishrane u prevenciji gojaznosti je preporučena.	I	C	498, 502
Mediji i edukacija	Restriktivno zakonodavstvo u oblasti marketinga namenjenog promovisanju deci hrane bogate mastima, šećerom i/ili soli, manje zdravim opcijama, brze hrane, alkoholnim i bezalkoholnim pićima bogatim šećerom (npr. na televiziji, internetu, društvenim medijima i na pakovanjima hrane) je preporučena.	I	C	311, 495, 503, 504
	Reformulacija hrane propraćena edukativnim kampanjama treba biti razmotrena u cilju podizanja svesnosti o kvalitetnoj ishrani među potrošačima.	IIa	C	505, 506
Etiketiranje i informacije	Obavezno i usklađeno pojednostavljenje obeležavanje nutritivne vrednosti na prednjoj strani pakovanja je preporučeno.	I	C	311, 496, 506
	Nezavisni i koherentno formulisani kriterijumi za nutritivni profil treba da budu razmotreni u cilju podrške zdravim i nutritivnim zahtevima i logom na prednjoj strani pakovanja (npr. svetla semafora, zdravi izbori, ključaonice)	IIa	C	311
Ekonomski podsticaji	Obavezno označavanje nutritivne vrednosti namirnica koje nisu prethodno upakovane, uključujući restorane, bolnice i radna mesta.	IIa	C	311, 506
	Određivanje cena i strategije subvencionisanja su preporučene u cilju promocije zdravijeg izbora hrane i pića.	I	B	311, 495, 507, 508
	Takse na hranu i pića bogata šećerom i saturisanim mastima, kao i na alkoholna pića su preporučene.	I	B	311, 495, 507, 508
Škole	U svim školama, predškolskim ustanovama i dnevnim boravcima, multikomponentna, sveobuhvatna i koherentna politika je preporučena u cilju promocije zdrave ishrane.	I	B	311, 495, 502, 504
	Dostupnost sveže vode za piće i zdrave hrane u školama i automatima je preporučena.	I	B	311, 495, 504
Radna mesta	U svim kompanijama je preporučena koherentna i sveobuhvatna zdravstvena politika u cilju stimulisanja svesnosti zaposlenih o zdravlju.	I	B	311, 495, 496, 509
	Povećana dostupnost sveže vode za piće i poboljšana nutritivna vrednost hrane servirane i/ili prodavane na radnom mestu i u aparatima treba da bude razmotrena.	IIa	C	311, 496
Društveno okruženje	Regulisanje lokacije i gustine brze hrane i prodavnica alkoholnih pića i drugih ugostiteljskih objekata treba da bude razmotrena.	IIa	C	495-497

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

3b. Kako intervenisati na individualnom nivou: bolest – specifična intervencija – atrijska fibrilacija, koronarna arterijska bolest, hronična srčana slabost, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest (web dodatak)

3c. Kako intervenisati na populacionom nivou

3C.1 Uvod (promocija zdravog stila života)

Pristup na populacionom nivou prati paradigmu Geoffrey Rose: mala promena rizika od nastanka bolesti (ili faktora rizika) u čitavoj populaciji dovodi do značajnijeg smanjenja opterećenja bolesku nego velika promena samo u grupi visokorizičnih pacijenata. Ovaj široko populacioni pristup ima dalje prednosti: on se odnosi na

CV zdravlje tokom čitavog životnog veka i smanjuje zdravstvene nejednakosti.

Individualno ponašanje je usvojeno u okruženju sa hijerarhijskim nivoima koje obuhvata individualni izbor, porodični uticaj, kulturno i etničko grupisanje, radno mesto i politika na državnom i globalnom nivou (npr. politika EU i međunarodni trgovinski ugovori). Cilj ovog poglavlja je da obezbedi zainteresovanim stranama predloge zasnovane na dokazima za najefektivnije intervencije kojima bi se popravio CVD rizik, a koji može da bude primenjen na grupu, društvo, kao i na regionalnom, nacionalnom i globalnom nivou. Zdravstveni radnici igraju značajnu ulogu u podržavanju populacionih intervencija zasnovanih na dokazima.

Zadatak nacionalnih i lokalnih vlasti je da stvori socijalno okruženje koje obezbeđuje zdravije podrazumevano.

Dokazi koji su ovde prikazani su bazirani na skorašnjim iscrpnim pregledima^{311,495-497} i pojedinačnim studijama i sumiraju „sveukupnost dokaza“. retko je izvodljivo

da se koriste RCT u cilju evaluacije intervencija na populacionom nivou (u poređenju sa intervencijama na individualnom nivou). Komitet koji je radio na izradi vodiča odlučio je da prati definiciju „nivoa dokaza“ za populacioni pristup. Tako su dosledni nalazi iz nekoliko visoko kvalitetnih studija bili smatrani dovoljnim da zasluže snažne preporuke.

3c.2 Populaciono bazirani pristup dijeti

Ključne poruke

- Strukturalna merenja, kao što su reformulacija proizvoda, ograničenja na reklamiranje i takse na nezdravu hranu, subvencionisanje troškova zdravije hrane i potrošaču prijateljsko označavanje hrane popraviće zdrav izbor hrane.
- Zdravo okruženje u društvu, u školama i na radnim mestima će stimulisati zdrav način života.

Mnoge EU zemlje prepoznaju zdravstvenu korist u smanjenju energetske vrednosti i sadržaju soli i šećera, kao i u smanjenju trans i zasićenih masti nezasićenim mastima u hrani i piću.^{311,495,498} Ovo je dovelo do uspešnog smanjenja u trans mastima⁴⁹⁹ i soli,^{495,499-501} od kojih smanjenje soli dovodi do smanjenja KP.⁵⁰¹ Obavezne gornje granice koje su usklađene širom Evrope će obezbediti da EU građani budu podjednako zaštićeni.⁴⁹⁸

Dijeta je snažna determinanta gojaznosti, hipertenzije, dislipidemije, DM i CV zdravlja. Naglo smanjenje CV događaja može biti viđeno nakon promena u dijeti na populacionom nivou.^{497,510} Interesne strane, uključujući zdravstvene radnike, imaju podeljenu odgovornost za populaciono bazirani pristup i mogu da pomognu u promovisanju zdravog načina života i okruženja^{495,498} (Slika L u web dodatku).⁵⁰⁴

Vlade mogu da olakšaju saradnju između lokalnih vlasti unutar zemlje, ne-vladinih organizacija (NGO), prehrambene industrije, maloprodaje, ugostiteljstva, škola, radnih mesta i ostalih interesnih strana. Francuski projekat Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants (EPODE) primer je saradnje više interesnih strana u cilju smanjenja gojaznosti kod dece.⁵⁰² Slični projekti postoje u Belgiji, Španiji, Holandiji, Grčkoj i Australiji.

Edukativne medijske mere mogu da dovedu do smanjenja gojaznosti među decom (npr. ograničavanje reklamiranja nezdrave hrane deci).^{311,495,497,502,503} Godine 2013. od strane European Heart Network (EHN) je objavljen izveštaj u kome su bila sumirana skorašnja dostignuća koja su se odnosila na reklamiranje nezdrave hrane među dečijom populacijom.⁵⁰⁴ Prateće kampanje koje u svesti potrošača bude značaj važnosti zdrave hrane i označavanje nutritivne vrednosti mogu da budu korisne. Potrošači razumeju različite sisteme označavanja i njihovo korišćenje ima pozitivni uticaj na prodaju.⁵⁰⁶ EHN upućuje na važnost pojednostavljene, bojom označene, na prednjoj strani pakovanja označene šeme, koja označava visoki, srednji i niski nivo nutrijenata.^{311,495,497} Ova šema može da bude primenjena na svu hranu i može da bude proširena na određene restorane.³¹¹ Označavanje takođe podstiče reformulaciju hrane,⁵⁰⁴ i na taj način ima potencijal da poboljša dijetetski unos i smanji hronične bolesti povezane sa ishranom.

Cenovne strategije mogu da dovedu do pada prodaje nezdrave hrane i dovedu do porasta prodaje voća i povrća. Studije modelovanja su pokazale da takse na hranu mogu da poboljšaju energetski i nutritivni unos, BMI i zdravlje.^{495,507,508} Rastući broj zemalja je uveo takse na nezdravu hranu i piće [npr. taksa na masnoće u Danskoj (izazvala je 10–15 % smanjenje korišćenja; sada je ukinuta)] i taksa na brzu hranu u Mađarskoj (prodaja je opala za 27 %).⁵⁰⁴

Trebalo bi razmotriti balansirane ekonomске podsticaje: subvencije i takse u cilju neutralisanja bilo kakvog nebalansiranog efekta na socijalno ugrožene.

U borbi protiv gojaznosti, svaka škola i radno mesto treba da ima politiku u cilju promocije zdravog okruženja i obezbeđenja zdrave hrane i obroka.^{495,504} Idealno, zdravstvena edukacija bi trebalo da bude deo školskog programa. Intervencije modifikacije ishrane na radnom mestu zasebno ili u kombinaciji sa nutritivnom edukacijom ili promenama u okruženju su pokazale napredak u konzumaciji voća i povrća i/ili masnoća.⁵⁰⁹

U zajednici, potrebno je planirati lokaciju i gustinu prodavnica brze hrane i obezbediti dobar pristup supermarketima, posebno u najugroženijim oblastima.⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷

Nedostaci u dokazima

- Naučni dokazi o uticaju hrane i instrumenti politike ishrane na spoljašnje mere, kao što je unos hrane i CV zdravlje u velikoj meri nedostaju.
- Studije isplativosti o uticaju različitih političkih opcija su takođe ograničene.

3c.3 Populaciono bazirani pristup fizičkoj aktivnosti

Ključne poruke

- Sedeći stil života i fizička neaktivnost su prisutni kod više od polovine svetske populacije.
- Regularna fizička aktivnost (FA) se preporučuje kod svih muškaraca i žena tokom čitavog trajanja života, sa najmanje 150 minuta nedeljno umerene fizičke aktivnosti i najmanje 75 minuta nedeljno snažne fizičke aktivnosti ili njihove ekvivalentne kombinacije. Bilo kakva aktivnost je bolja od neaktivnosti i više aktivnosti je bolje nego nešto aktivnosti.
- Populaciono bazirane intervencije su efektivne u promociji fizičke aktivnosti.
- Rana edukacija dece o važnosti fizičke aktivnosti i kretanja trebalo bi da počne u predškolskom uzrastu.
- Dnevna fizička aktivnost u školama bi trebalo da bude najmanje 30 minuta, a poželjno je 60 minuta.
- Dobro i bezbedno okruženje povećavaju i ohrabruju fizičku aktivnost u svakodnevnom životu.

U najvećem broju zemalja, većina odraslih i dece ne postiže minimum fizičke aktivnosti preporučene od strane zdravstvenih organizacija: svaka osoba bi trebalo da praktikuje najmanje 150 min nedeljno umerene fizičke aktivnosti i/ili najmanje 75 min nedeljno snažne fizičke aktivnosti ili njihov ekvivalent.^{258,520} Za populaciono baziranu prevenciju, izjava „sedam najboljih ulaganja“⁵¹² daje univerzalni i sveobuhvatni savet za promociju fizičke aktivnosti.⁵¹²

Preporuke za populaciono bazirani pristup fizičkoj aktivnosti

	Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Restrikcije i mandati od strane vlade	Razmatranje FA kada se planira novo urbanističko uređenje/nove zgrade u gradovima je preporučeno.	I	C	311, 511-513
Mediji i edukacija Videti takođe poglavlje 3c.2 za multikomponentne intervencije	Neprekidne, fokusirane medijske i edukativne kampanje, korišćenjem višestrukih medijskih vrsta (npr. aplikacije, posteri, flajeri i oznake) mogu biti razmotrene u cilju promocije FA. Kratkotrajni društveno-bazirani edukativni programi i nosivi uređaji, koji promovišu zdrav način života, kao što je hodanje, treba da budu razmotreni.	IIb	C	496
Označavanje i informacije	Uputstva tačke odluke treba da budu razmotrena kako bi se podstaklo korišćenje stepenica. Preskripcija vežbanja u cilju promocije zdravlja od strane lekara, posebno lekara opšte prakse, slično preskripciji lekova, treba da bude razmotrena.	IIa	B	516, 517
Ekonomski podsticaji	Povećane takse za gorivo treba da budu razmotrene u cilju promocije aktivnog transporta. Podsticaji smanjenja taksi u cilju smanjenja cene opreme za vežbanje ili članstva u sportskim klubovima treba da budu razmotrene. Neprekidni individualni finansijski podsticaji mogu biti razmotreni u cilju povećanja fizičke aktivnosti ili gubitka telesne težine. Podsticaj smanjenja takse za poslodavce kako bi ponudili obimne wellness programe na mestu zaposlenja sa komponentama ishrane, FA i prestankom/prevencijom pušenja, mogu biti razmotreni.	IIa	C	512, 518
Škole Videti takođe poglavlje 3c.2 za multikomponentne intervencije	Povećana dostupnost i vrsta školskih igrališnih prostora i opreme za sportsku aktivnost su preporučeni. Regularne pauze za FA u učionicama tokom školskih časova treba da budu razmotrene. Povećanje aktivnog dolaska u školu treba da bude razmotreno, npr. program hodanja do i od škole nadgledanim rutama radi bezbednosti. Povećani broj i trajanje časova FA, sa revidiranim programom FA koji bi uključio najmanje umerenu aktivnost i trenirani učitelji u vežbanju i sportu mogu da budu razmotreni.	I	C	512, 519
Radna mesta Videti takođe poglavlje 3c.2 za multikomponentne intervencije	Obimni wellness programi na radnom mestu treba da budu razmotreni sa komponentama ishrane i FA. Strukturisani programi na radnom mestu koji podstiču FA i obezbeđuju vreme za FA tokom radnih sati treba da budu razmotreni. Poboljšanje pristupa i izgleda stepeništa, potencijalno u kombinaciji sa izbegavanjem stajališta liftova na pojedinim spratovima treba da budu razmotreni. Promocija vežbanja na poslu treba da bude razmotrena.	IIa	B	512, 520-522
Društveno okruženje	Lekari treba da razmotre uzimanje podataka o FA prilikom svake posete lekaru i upisivanje iste u medicinski karton. Dodatno, trebalo bi da razmotre motivisanje pojedinca i promociju FA. Poboljšana dostupnost rekreacije i prostora i objekata za FA (npr. izgradnja parkova i sportskih terena, produženje radnog vremena, korišćenje školskih objekata van njihovog radnog vremena), poboljšani pristupi treba da budu razmotreni. Poboljšanje estetike životnog okruženja (kako bi se poboljšala aktivnost kod odraslih) treba da bude razmotrena.	IIa	C	512, 520

FA = fizička aktivnost, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

Specifični nacionalni vodiči napravljeni za promociju fizičke aktivnosti uključuju: frekvencu, intenzitet, vreme (trajanje) i tip aktivnosti (frequency, intensity, time (duration), type of activity – FITT), mogu da utiču na zakonodavne inicijative, kao što su „aktivni gradovi“, sa biciklističkim i pešačkim stazama, te reorganizacijom puteva.

Fokusirani mediji i edukativne kampanje mogu da iniciraju fizičku aktivnost.⁵¹⁹ Skorašnje kapmanje udruženja sportske medicine su odobrile propisivanje fizičke aktivnosti od strane lekara opšte prakse (<http://www.efsma.net>).

Fizička aktivnost treba da bude razmotrena pri svakom medicinskom susretu.

Jednostavna strategija za povećanje dnevne vežbe je da se podstakne penjanje uz stepenice umesto korišćenja lifta, zajedno sa korišćenjem znakova koji bi uputili ljudi prema stepenicama i korišćenje materijala za promociju zdravlja, koji podstiče pozitivni efekat penjanja uz stepenice.⁵¹⁶

Interesantno je da povećanje cene goriva može da smanji korišćenje automobila i poveća aktivni transport

Preporuke za populacioni pristup pušenju i ostaloj upotrebi duvana

	Preporuke	Kalasa	Nivo	Referenca
Ograničenja i zahtevi od strane vlade.	Preporučuje se zabrana pušenja na javnim mestima kako bi se sprečilo pušenje i promovisao prestanak pušenja	I	A	495
	Preporučuje se zabrana pušenja na javnim mestima, van javnih ulaza, radnih mesta, restorana i barova, kako bi se zaštitili ljudi od pasivnog pušenja.	I	A	496, 523
	Zabraniti prodaju duvana adolescentima.	I	A	495
	Zabraniti aparate za prodaju cigara.	I	A	495
	Preporučuje se ograničenje reklamiranja marketinga i prodaje duvana koji se ne puši.	I	A	524–527
	Preporučuje se kompletna zabrana reklamiranja i promocije produkata duvana .	I	B	496
	Preporučuje se smanjenje broja radnji u naseljenim mestima, školama, bolnicama	I	B	496
Mediji i edukacija	Preporučuje se usklađivanje prodaje i poreza na sve proekte duvana.	I	B	495
	Trebalo bi razmotriti ograničenje reklamiranja, marketinga i prodaje elektronskih cigareta	IIa	A	305, 528
Opis i informacije	Preporučuje se upotreba telefona i interneta kao podrška prekidanja pušenja.	I	A	496
	Preporučuju se medijske kampanje kao deo multikomponentne strategije za redukciju pušenja, prekid pušenja i smanjenje pasivnog pušejava i upotrebe duvana, koji se ne puši.	I	A	496
	Treba razmotriti upotrebu medija skoncentrisanu samo na smanjenje pušenja, povećanje stope prestanka pušenja i smanjenje pasivnog pušejava i upotrebe duvana, koji se ne puši.	IIa	B	495, 496
Ekonomска stimulacija	Preporučuju se slike i tekst upozorenja na pakovanju cigareta.	I	B	495, 496
	Preporučuje se jednostavno pakovanje	I	B	495, 496
Škole	Preporučuje se povećanje poreza i cena.	I	A	495, 496
	Preporučuje se zabrana pušenja u školama, predškolskim ustanovama i jaslicama radi zaštite dece od pasivnog pušenja.	I	A	495
Radna mesta	Trebalo bi razmotriti promociju i učenje o zdravom načinu života uključujući i život bez duvana	IIa	B	496
	Preporučuje se zabrana pušenja na određenim radnim mestima kako bi se smanjilo pasivno pušenje i povećala stopa prestanka pušenja.	I	A	495, 496
	Preporučuje se vođenje politike zdravog načina života uključujući i prestanak/prevencija pušenja na radnim mestima.	I	A	496
Uređenje okruženja	Preporučuje se da zaposleni u zdravstvu i školama, daju primer nepušenjem ili upotrebom duvana na radnom mestu.	I	A	495, 496
	Preporučuje se da se trudnica posavetuje da prestane sa pušenjem.	I	A	524
	Preporučuje se da se savetuju roditelji da ne upotrebljavaju duvan u prisustvu dece.	I	A	495, 496
	Preporučuje se da se savetuju roditelji da nikad ne puše u kolima ni kod kuće.	I	A	495, 496
	Treba razmotriti ograničenje pušenja u boravnim prostorijama.	IIa	B	496

za one koji žive u okviru razumnih udaljenosti hodom ili vožnje biciklom, uz izuzetak bolesnih ili osoba sa invaliditetom.⁴⁹⁶

Obrazovanje iz oblasti FA treba da započne u pretškolskom uzrastu/obdaništu i da se nastavi na svim nivoima osnovne i srednje škole. Za školsku edukaciju, multi-komponetne intervencije bi, od strane treniranih nastavnika, trebalo da se fokusiraju na poboljšanju FA tokom čitavog života. Tokom školskog vremena, najmanje 3 h nedeljno, a po mogućnosti 60 min dnevno trebalo bi da bude određeno za fizičku aktivnost.⁵¹¹ Regularna aktivnost takođe poboljšava kognitivnu sposobnost

učenja.^{513,521} Ova aktivnost može biti zamjenjena aktivnim dolaskom u školu i nadgledanim rutama hodanja do i od škole, sa manje oslanjanja na autobuse.⁵¹⁴

Radna mesta mogu da ponude različite mogućnosti za promociju FA. Neke veće kompanije imaju fitnes centre u okviru kompanije, koji se mogu koristiti od strane zaposlenih bez naknade. Intervencije bazirane na nivou radnog mesta mogu da povećaju regularnu fizičku aktivnost zaposlenih, ali rezultati pokazuju da visoki procenat zaposlenih ne učestvuje.⁵²² Stoga, supervizori i menadžeri treba da dozvole intervencije na radnom mestu podstičući zaposlene da se bave FA.

Poboljšana dostupnost rekreacionim objektima sa produženim radnim vremenom i korišćenje javnih objekata, kao što su školski tereni, mogu da povećaju regularnu FA u svim starosnim grupama i smanje socio-ekonomske razlike u dostupnosti.⁵¹⁷

- Nedostatak u dokazima

Održivost i dugoročni ishodi populaciono baziranih aktivnosti u promociji FA.

SKP – sistolni krvni pritisak

DKP – dijastolni krvni pritisak

CV – kardiovaskularni

DM – diabetes mellitus

AKS – akutni koronarni sindrom

CAD – koronarna arterijska bolest

(A)IM – (akutni) infarkt miokarda

PAD – periferna arterijska bolest

BMI – body mass index (indeks telesne mase)

FA – fizička aktivnost

- Ograničenje e – cigareta zbog nedokazane bezbednosti i efekata.

- Jednostavno pakovanje je efektno u smanjenju upotrebe duvana.

- Ograničenje reklamiranja, promocije i sponzorstva duvanske industrije.

Cilj bi bio da se stvori zajednička evropska odluka, da se dostigne Evropa bez dima do 2030.

SZO preporučuje zakone koji promovišu život bez dima: štiti ljudе od dima duvana i zabrana pušenja na javnom mestu, upozorenjem o opasnosti upotrebe duvana, podizanjem poreza na duvan, kao i pojačanje zabrane reklamiranja cigara, i zabranjuje pušenja na javnom mestu.⁵²³ Deca i ljudi nižeg društvenog sloja su osjetljiva grupa za ovakvo ovakvu populacionoj populacionu intervenciјiintervenciju. Pasivno pušenje povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti,^{495,496} više kod žena nego kod muškaraca.⁵²⁹ Sve vrste pušenja, uključujući i nargilu, štetne su. Duvan koji se ne puši (u Evropi najčešće SNUS, vlažni duvanski prah, koji se stavlja ispod gornje usne), povećava rizik za KVB^{525–527} i upotreba SNUS-a za vreme trudnoće povećava rizik za rođenje mrtvog deteta.⁵³⁰ Ne postoje dokazi da SNUS doprinosi prestanku pušenja više nego zamene za nikotin i lekovi.

Mnogi pušači koriste e-cigarete da bi prestali sa pušenjem. Postoje mnoga nerazjađena pitanja vezana za njihovu sigurnost i efikasnost za redukciju štete i prestanka pušenja, kao i uticaj na javno zdravlje. Trebalo bi

3c.4 Poulacioni pristup pušenju

Ključne poruke

- Adolescencija je najranjiviji period za početak pušenja, sa doživotnim posledicama.

- Visoki porezi na sve proekte duvana su najefektivnija mera za redukciju pušenja kod mladih.

- Ograničenje duvana koji se ne puši, zbog jasnog dokaza o štetnosti.

Preporuke za zaštitu od zloupotrebe alkohola

	Preporuka	klasa	nivo	referenca
Ograničenja i zahtevi vlade	Preporučuje se regulisanje dostupnosti alkohola, uključujući i starost (minimalni broj godina kupca), redukcija broja radnji koje prodaju alkohol, kao i vreme i mesto prodaje, sistem dozvola koje su orijentisane na javno zdravlje i vladine mere na prodaju.	I	B	532–536
	Preporučuju se mere protiv vožnje i konzumiranja alkohola u smislu smanjenja granice vrednosti koncentracija alkohola u krvi – „nula – tolerancija” – češće nasumične kontrole (test disanja i test otrežnjenja).	I	B	534–737
	Preporučuje se uvođenje ograničenja i zabrana na reklame i promocije alkoholnih pića.	I	C	532
Mediji i edukacija	Trebalo bi razmotriti edukacione i informacione kampanje o štetnosti alkohola.	IIb	B	532, 538
Opis i informacije	Trebalo bi razmotriti obeležavanje alkohola sa informacijom o kaloriskoj vrednosti kao i porukama o štetnom efektu alkohola.	IIb	B	532, 538
Ekonomска stimulacija	Preporučuje se porez na alkoholna pića.	I	B	533
Škole	Trebalo bi razmotriti multikomponentnu, koherentnu edukaciju u svakoj školi, pretškolskoj ustanovi i dnevnim boravcima.	IIb	B	532, 538
Radna mesta	Na svakom radnom mestu se preporučuju koherentna i obimna zdravstvena politika i nutricione edukacije, uključujući i ograničenje ekcesivnog alkoholnog unosa.	I	B	495
Uređenje okruženja	Preporučuju se mere za podršku i osnaživanje primarne zdravstvene zaštite da usvoji efektivan pristup za prevenciju i redukovanje štetne upotrebe alkohola.	I	B	539
	Kako bi se redukovale negativne posledice uzimanja alkohola, trebalo bi razmotriti posebne zakonske mere u vezi sa odgovornošću služenja alkoholnog pića.	IIa	B	534, 538
	Trebalo bi razmotriti planiranje lokacije i smanjenje broja radnji koje prodaju alkohol.	IIa	c	

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference koje podržavaju preporuke.

uskalditi internacionalnu legalizaciju, kako bi se sprečila epidemija duvana.⁴⁹⁵

Najbolje su multikomponentne strategije. Zabranu reklamiranja smanjuje korišćenje duvana, a mas medejske kampanje redukuju pušenje kod tinejdžera i povećava prestanak pušenja kod odraslih.⁴⁹⁵ Medejske i edukacione kampanje u školama redukuju pušenje i podstiču prestanak pušenja. Urednici medija bi trebali povećati broj emisija povezanih sa pušenjem i zdravlјem.⁴⁹⁶

Pakle cigareta sa slikama i tekstrom upozorenja povećavaju svesnost o opasnosti upotrebe duvana.⁴⁹⁵ Jednostavna i standardizovana pakovanja bez brendova pojavačava efikasnost.

Veći porezi smanjuju upotrebu duvana i podstiču prestanak pušenja, naročito u nižim socio-ekonomskim grupama.^{495,496} Zabранa pušenja na radnom mestu smanjuje izloženost ljudi pasivnom pušenju, smanjuje pušenje i povećava prekid pušenja.⁴⁹⁵ Trebalo bi smanjiti radnje koje prodaju duvan u okolini stambenog prostora, škola, bolnica. Trudnice bi trebalo da izbegavaju duvan, a roditelji bi trebalo da izbegavaju upotrebu duvana u prisustvu dece. Zdravstveni radnici, negovatelji, nastavnici bi trebalo da budu za primer u smislu neupotrebe duvana na poslu.

Nedovoljni dokazi:

- Ograničenje pušenja na nivou škola.
- Štentnost e-cigareta po zdravlјe.
- Potrebno je više dokaza o „pušenju okruženja“, s obzirom na to da čestice duvana mogu ostati još dugo godina u prostorijama.

3c.5 Zaštita od zloupotrebe alkohola

Ključne poruke:

- Ekscesivan unos alkohola je povezan sa povećanim rizikom od KV mortaliteta i alkohol je drugi vodeći uzrok „DALYs lost“ u razvijenim državama

- Intervencije za skretanje pažnje o štetnosti alkohola su isplative (npr povećanje poreza za konzumiranje alkoholnog pića, ograničenje pristupa alkoholnom konzumiranju i implementacija ostvarivih ograničenja i zabranu reklamiranja i promocije konzumiranja alkohola).

Na nivou populacije upotreba alkohola je povezana sa multiplim rizivima po zdravlјe, koji nemaju nikakav potencijalni benefit. U 2012. godini oko 3,3 miliona smrtnih slučajeva (5,9 % svih globalnih smrtnih uzroka) i 139 miliona DALY (5,1 % do ukupnih bolesti i povreda) bili su povezani sa konzumiranjem alkohola. Najveći broj smrtnih ishoda je od KVB, sa 33,3 % smrtnih slučajeva povezanih sa alkoholom.⁵³⁴ Smrtnost od ishemische bolesti srca je 65 % veća kod muškaraca koji ekscesivno konzumiraju alkohol, više od 50 % je kod žena koje ekscesivno piju.⁵⁴⁰

Veza između konzumiranja alkohola, koronarne arterijske bolesti i cerebrovaskularne bolesti je kompleksna. Zavisi kako od količine tako i načina uzimanja alkohola. Manje konzumiranje alkohola, što podrazumeva 1–3 alkoholnih jedinica dnevno (jedna jedinica odgovara 80 ml vina, 250 ml običnog piva, ili 30–50 ml žestine) u nekim segmentima populacije je udružena sa manjim mortalitetom i to prvenstveno od IBS.⁵⁴¹

Sistolni i dijastolni krvni pritisak se poveća za 3/jednica dnevno kako se povećava i unos alkohola; takođe se povećava rizik od srčanih aritmija, kardiomiopatija nagle srčane smrтi i hemoragijskog inzulta.⁵⁴² Način uzimanja alkohola ima uticaj na rizik za KVB; uzimanje veće količine alkohola odjednom ima veći rizik za naglu srčanu smrt i šlog.⁵⁴³

Sledeće strategije i prevencije imaju najveći efekat prevencije štetne upotrebe alkohola: ograničenje godina za prodaju i serviranje alkohola,⁵³⁵ strategije vezane za alkohol i vožnju,⁵³⁷ vladino upravljanje prodajom alkohola, smanjenje vremenskog perioda kada se prodaje alkohol⁵³⁶, zabranu reklamiranja alkohola, promocije i sponzorstva događaja,⁵³² i povećanje prodajne cene.^{533,538}

U odsustvu drugih populacionih mera, kao što su porezi i zabranu reklamiranja, obeležavanje alkohola sa informacijama o kalorijskoj vrednosti i poruke štetnosti alkohola po zdravlјe su pokazale ograničen efekat.⁵³⁸

Regulative vezane za alkohol u školama, radnim mestima i edukativnim centrima su efikasne⁵³²

Informativne intervencije u primarnoj praksi usmerene na prevenciju zloupotrebe alkohola takođe su se pokazale efikasne.⁵³⁹

Ekscesivno uzimanje alkohola u društvu može biti smanjeno ograničenjem radnog vremena radnji i povećanjem minimuma godina starosti za prodaju i služenje alkohola.⁴⁹⁵

Nedovoljno dokaza

Potreban je bolji kvalitet dokaza s obzirom na uticaj faktora koji takođe mogu da utiču na nalaze koji se tiču korišćenja alkohola.

3c.6 Zdrava sredina

Zagađen vazduh doprinosi riziku od respiratornih i KVB.⁵⁴⁴

Značajan izvor finih partikula u EU je motorizovani putni saobraćaj, goriva i industrijska i druga ulja koja se koriste, ugalj ili drovo. Trećina Evropljana živeći u urbanoj sredini izlažu se vazduhu koji je izvan standarda EU. Naročito mladi i stari i oni koji imaju visok rizik ili KVB skloniji su štetnom efektu zagađenog vazduha na cirkulaciju i srce.

EU komisija je objavila polisu koju bi trebalo implementirati do 2030. godine sa merama koje bi trebalo da smanje štente emisije saobraćaja, sagorevanja i agrikulture. Dalji napor da se redukuje zagađenje bi trebalo biti sprovedeni od strane nacionalne vlade (kroz adekvatne i efektne legalizacije). Organizacije pacijenata i zdravstvenih profesionalaca imaju važnu ulogu u podržavanju edukacije i inicijaciji akcija na vladinom nivou.⁵⁴⁴

Mediji mogu informisati populaciju o kvalitetu vazduha, takođe mogu objavljivati upozorenje o smogu. Informacije o ponašanju pacijenata za vrmee smoga je važno. Ekonomski inicijative kao što su redukovani porezi za električna i hibridna vozila mogu doprineti poboljšanju kvaliteta vazduha. Nove kuće i škole se mogu graditi u delovima koji su udaljeni od autoputeva i zagađujućih industrija.

4.a Gde intervenisati na individualnom nivou?

Na pitanje „gde“ odgovor je svugde. Prevencija KVB bi trebalo biti evaluirana i implementirana u svim nivoima društva, kao i u svim nivoima zdravstva. To bi trebalo podrazumevati veći utrošak na prevenciju u zdravstvu, kao i akcije koje će društvo učiniti zdravijim. Svi kliničari bi trebalo da razmotre prevenciju i promociju zdravog načina života, pre profesionalnu odgovornost prema pacijentu pojedinačno, i trebalo bi da podrže politiku koja promoviše zdraviji način života. Takođe bi pacijenti trebali biti ospozobljeni i imati znanje i podršku kako bi doneli informisanu odluku, kao i da zahtevaju stroge preventivne napore od strane zdravstvenih grupa i društva.

4a.1 Klinički uslovi i realizatori

4a.1.1 Prevencija kardiovaskularnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Ključne poruke

- Prevencija KVB bi trebalo biti uspostavljena u svim nivoima zdravstvene zaštite, uključujući i primarnu.
- Gde je potrebno, svi zdravstveni profesionalci bi trebali proceniti KV faktore rizika radi određivanja individualnog ukupnog KV rizika.
- Lekari opšte prakse i medicinski tehničari bi trebali raditi zajedno kako bi obezbedili najefikasniju multidisciplinarnu zaštitu.

Preporuke za KVB prevenciju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Preporuka	Klasa	Nivo
Preporučuje se da lekari opšte prakse i medicinski tehničari kao i svi zdravstveni profesionalci u sklopu primarne zdravstvene zaštite vrše prevenciju od KVB kod visoko rizičnih pacijenata.	I	c

^aklasa, ^bnivo dokaza

Lekar opšte prakse je ključna osoba za inicijaciju, koordinaciju, i obezbeđivanje praćenja KVB prevencije. U većini zemalja lekari opšte prakse daju više od 90% konsultacija i najviše obezbeđuju sprovođenje javnog zdravlja, uključujući preventivnu zaštitu i hronične bolesti. U slučaju prevencije KVB imaju jedinstvenu ulogu u identifikaciji osoba pod rizkom za oboljevanje od KVB, kao i u proceni njihove kvalifikovanosti za intervenciju baziranu na njihovom profilu rizika. Kako povećati njihovu prisutnost i privrženost, pogotovo onih koji imaju visok rizik, još uvek ostaje problem.

Kao što je pomenuto u delu 2.2, za procenu rizika se preporučuje sistemski pristup, pri čemu prioritet imaju osobe sa visokim rizikom (kao što je pozitivna porodična anamneza za naprasnu srčanu smrt, prisustvo hipertenzije...) ne preporučuje se oportunistički skrining osoba mlađih od 40 godina bez faktora rizika za KVB.

Intenzivne i strukturisane intervencije u opštoj praksi doprinose prevenciji rekurentnih KV događaja i smanjuju hospitalizaciju kod bolesnika sa IBS.⁵⁴⁵

Uspeh implementacije prevencije od KVB umnogome zavisi od primarne prakse, koja treba da evaluirala postojanje faktora rizika, izvrši intervencije i edukacije pacijenta. Međutim ciljna grupa u opštoj praksi često nije dostižna. EUROASPIRE III anketa (grana primarne prevencije) pokazala je da je način života ljudi koji su pod visokim rizikom od KVB – pacijenti lečeni od povišenog KP, masnoća u krvi i od dijabetesa – pokazao veću persistenciju pušenja i visoku prevalencu gojaznosti i centralne gojaznosti. Kontrola KP, masnoća i šećera u krvi je loša, pri čemu većina pacijenata ne dostiže ciljne vrednosti definisane savremenim vodičima.⁵

Ankete koje su urađene širom opšte prakse u nekoliko evropskih regiona pokazuju da je većina bila svesna postojanja evropskih vodiča prevencije KVB ali da je samo 36–57 % upotrebljavalo vodiče u praksi i da je manje od polovine vršilo detaljnu procenu rizika. Najveća prepreka je bila vreme, ali lekari opšte prakse takođe tvrde i da postoji više vodiča, te da su postavljeni i nerealni ciljevi za kontrolu faktora rizika, tako da su preferirali da koriste sopstveno iskustvo i manje znanja u odnosu na procenu faktora rizika.^{546–549} Online izvori, mobilne aplikacije, džepni vodiči i kartice mogu doprineti u prevazilaženju izazova implementacije.

Postoji dokaz o efikasnosti medicinskih tehničara u prevenciji KVB. Studija koordinisana od strane medicinskih tehničara (med. sestara) koja se bavila programima primarne prevencije KVB u poređenju sa uobičajenom praksom sprovedenom u šest parova bolnica opšte prakse u šest evropskih zemalja, pokazuje da je bilo više pacijenata sa visokim rizikom za KVB koji su dostigli ciljni način života i kontrolu faktora rizika u studiji koordinisanoj od strane med. tehničara, u poređenju sa uobičajenom praksom.⁵⁵⁰

U 2009. godini randomizirane studije u Holandiji u vezi sa upravljanjem KVB i preventivnom negom pokazale su da su utrenirani med. tehničari (sestre) ostvarili jednak dobre rezultate kao i lekari opšte prakse nakon godinu dana praćenj.⁵⁵¹ Klinička studija (n=525) u SAD je takođe pokazala da napredan rad med. tehničara sa radnicima zdravstvene zajednice može postići značajano poboljšanje u faktorima rizika za KVB (kontrola TA, holesterol, DM...) u poređenju sa pojačanim uobičajenim merama, pri čemu je i isplativo.⁵⁵²

Nedostatak podataka

- Potrebno je dalje istraživanje kako bi se razjasnila najbolja strategija za poboljšanje implementacije prevencije KVB vodiča u praksi uzimajući u obzir i heterogenost među zemljama u smislu zdravstvenog sistema i loklanih resursa.

4 a.1.2 Setting za vreme akutne hospitalizacije

Pošto preventivna terapija ima tendenciju da se smanjuje posle hospitalizacije, važnost započinjanja adekvatne prevencije pre otpusta iz bolnice ne treba biti prenaglašena sa delom pacijenata na adekvatnoj terapiji koji vremenom odustaju od iste pa ne dostižu ciljnu kontrolu faktora rizika.^{295, 554}

Preporuke za strategiju prevencije KVB pri akutnom prijemu u bolnicu

Preporuka	klasa	nivo	referenca
Preporučuje se implementacija strategija za prevenciju kod pacijenata sa KVB, uključujući promenu načina života, kontrolu faktora rizika i optimizaciju medikamentnog tretmana nakon akutnog događaja pre otpusta iz bolnice kako bi se smanjio rizik mortaliteta i morbiditet.	I	A	300,553

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference.

Tim akutne nege bi trebalo da naglasiti važnost preventivnih mera direktno pacijentu, jer ukoliko se u tome ne uspe, postoji sugestija da su ove mere neefikasne; to interferira sa drugim zdravstvenim radnicima koji trebaju da uliju sigurnost da su preventivne strategije započete tokom hospitalizacije održive i podržane i u drugim uslovima.

Stoga bi pacijenti trebalo da dobiju još dok su na akutnom lečenju, adekvatnu intervenciju kako bi preventivna strategija bila optimizirana. To podrazumeva potpunu kliničku procenu za optimizaciju medikamentnog tretmana, individualne bihevioralne edukacije za modifikaciju faktora rizika i odnosa prema kardiološkoj rehabilitaciji zasnovanoj na vežbanju.

Edukacija bi trebala biti individualna sa punim učešćem kako pacijenata tako i onih koji pružaju negu, trebalo bi objasniti svaku intervenciju, a rana mobilizacija i programi fizičke kondicije treba da variraju u zavisnosti od individualnog kliničkog statusa.

4.a.1.3 Specijalizovani preventivni programi

Specijalizovani preventivni programi u vidu kardiološke rehabilitacije ili drugih programa pružaju se svim pacijentima sa KB ili onima koji imaju visok rizik za KB. Suštinska komponenta i cilj kardiološke rehabilitacije je već standardizovana,⁵⁶² ali struktura, dužina trajanja i tip programa se razlikuje među državama, što zavisi i od nacionalnih vodiča, standarda, zakonodavstva i finansijskih faktora.⁵⁶³

Kardiološka rehabilitacija je složen program, koji uključuje vežbanje, modifikaciju faktora rizika, edukaciju i

psihološku podršku. Pregled 6 Kohranovih sistematicnih pregleda kardiološke rehabilitacije (148 RCT sa 98093 osobe) zaključuje da je kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i sa niskim do srednjim rizikom, ili koji su imali infarkt miokarda ili revaskularizaciju, a koji su imali kardiološku rehabilitaciju sa vežbanjem, značajno smanjena hospitalizacija i poboljšan kvalitet života (HRQoL) uobičajeno sa uobičajenim tretmanom, a takođe je moguće da se redukuje dugoročni mortalitet.⁵⁵⁵ Ograničenje savremenih pregleda je uključenje u studiju pre ordiniranja savremene terapije, različite grupe pacijenata i heterogeni programi kardiološke rehabilitacije. Stoga je potrebno više istraživanja da bi se odredila optimalna intervencija. Određen broj kohortnih studija ukazuju na bolje preživljavanje pacijenata koji su imali kardiološku rehabilitaciju, u odnosu na one koji nisu. Studija u vidu meta-analize kardiološke rehabilitacije koja je u toku možda će obezbediti više rezultata u odnosu na pacijente koji prođu program, kao i bolje informacije o ishodu. Trenutno se smatra da je benefit kardiološke rehabilitacije u direktnom fiziološkom efektu ostvaren kroz vežbanje, zatim se benefit ostvaruje kroz modifikaciju faktora rizika kao i menjanja raspoloženja, stavova i načina ponašanja.⁵⁵⁵ Kardiološka rehabilitacija takođe obezbeđuje mogućnost socijalne podrške, i skrining pacijenata na postojanje psihosocijalnih riziko-faktora.

Upućivanje i učešće u KR varira među zemljama: mnoge KR ne uključuju nestabilne pacijente sa SI, ugrađenim uređajima ili PAOB, a upućivanje i zadržavanje žena i starije populacije ostaje suboptimalno.^{563,564} Upućivanje na KR može biti povećano kroz elektronsko, automatsko upućivanje, dok saradnja pacijenata može biti poboljšana kroz strukturisano praćenje bolesnika od strane sestara/med. tehničara i terapeuta i kroz rano započinjajne programa nakon otpusta iz bolnice^{557,558,565}

Programi vođeni od strane sestara takođe mogu obezbediti efikasnu prevenciju kod pacijenata sa KB. EUROACTION studija je koristila 16-nedeljni porodični pristup, koji je vodio zdravijem načinu života, zdrajim aktivnostima, ishrani i modifikaciji faktora rizika kod pacijenata i njihovih partnera u poređenju sa uobičajenim tretmanom.⁵⁵⁰ Randomizirana evaluacija sekundarneprevencije od strane studije Outpatient Nurse Specialists (RESPONSE) koja je randomizirala pacijente prema AKS ka uobičajenom tretmanu, ili ka prevenciji koordinisane od strane sestara (med. tehničara), koja je podrazumevala intervenciju

Preporuke za specijalizovane preventivne programe

Preporuka	klasa ^a	nivo ^b	referenca ^c
Kako bi se poboljšao ishod bolesti bolesnika preporučuje se učešće u programima za kardiološku rehabilitaciju za pacijente koji su hospitalizovani zbog akutnog koronarnog događaja, revaskularizacije ili srčane insuficijencije.	I	A	555,556
Kod pacijenata sa stabilnom KB se preporučuju preventivni programi radi optimizacije terapije, upravljanja faktorima rizika, kako bi se redukovale rekurentne epizode bolesti.	I	B	557 - 560
Trebalо bi razmotritи metode za povećanje upućivanja bolesnika na kardiološku rehabilitaciju; metode kao što su automatska elektronska upućivanja, strukturisano praćenje od strane lekara opšte prakse, med. sestre ili terapeuta, kao i rano započinjanje programa nakon otpusta.	IIa	B	557, 558
Trebalо bi razmotritи da medicinski tehničari i drugo pridruženo zdravstveno osoblje pruži prevenciju KVB.	IIa	B	550 – 552, 561

KB – koronarna bolest, KVB - kardiovaskularne bolesti, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference.

ambulantnih poseta bolesnika preko 6 meseci: za godinu dana, pacijenti u interventnoj grupi su imali bolju kontrolu faktora rizika, manji broj hospitalizacija i hitnih stanja i prediktivnu redukciju mortaliteta (upotrebljavan je SCORE) za 17 % u odnosu na kontrolnu grupu.⁵⁶¹

4a.1.4 Modeli alternativne rehabilitacije

Ključne poruke

- Rehabilitacija kod kuće sa telemonitoringom ili bez njega obećavajuća je za povećanje učešća bolesnika i promene ponašanja.

KR je uglavnom implementirana u bolnicama ili u društvenim centrima sa treniranim osobljem. Programi rehabilitacije kod kuće imaju potencijal da povećaju učešće pacijenata nudeći veću fleksibilnost i različite opcije aktivnosti. Sistemskim pregledom 12 studija (sa 1978 pacijentata) sa poređenjem rehabilitacije kod kuće i u društvenim centrima nije pronađena razlika u ishodu, posvećenosti bolesnika ili troškovima između ova dva pristupa kratko-ročno posmatrano a ni za 24 meseca.⁵⁶⁶ Većine studija obuhvatile su uglavnom muške pacijente, sa niskim rizikom, a aktivnosti su bile samoregulisane sa povremenom podrškom uglavnom telefonski. Rehabilitacije kod kuće stoga nude alternativu nekim bolesnicima, ali samo neki evropski centri nude ovakav program.⁵⁶³

4a.1.4.1 Telerehabilitacija

Telerehabilitacija, kao npr upotreba elektronske komunikacije i informacionih tehnologija kako bi se obezbedila i podržala nega na daljinu nakon akutnog događaja se ispustavilo da je mnogo efikasnija u odnosu na uobičajen tretman, a jednak je efikasna u odnosu na program KR u dostizanju promene ponašanja.^{557,567} Obično telemonitorisanje, uključujući EKG transmisiju preko telefona kod pacijenata sa KB, pokazalo se da je bezbedno i prihvatljivo za pacijente i za rezultate poboljšanja fizičke kondicije.⁵⁶⁸ Skorije studije koriste smartfon aplikacije za monitorisanje i dostavljanje sadržaja i podrške, što povećava saradnju pacijenata i vršenje rehabilitacije kod mlađih pacijenata.⁵⁶⁹

Stoga bi telerehabilitacija mogla dalje širiti učešće pacijenata, kao i da obezbedi monitorisanje i veću individualizaciju bihevioralne podrške, ali je potrebna šira skala randomiziranih studija.

4a.1.5 Održavanje promena način aživota

Održavanje zdravog načina života nakon specijalizovanog programa prevencije je problematično za mnoge pacijente.

Specijalizovani preventivni programi i konsultacije sa pacijentima trebalo bi da koriste pristup usmeren ka pacijentu i koji je fokusiran na prioritete pacijenata, na ciljeve i usađene promene načina života pacijenata. Bihevioralne promene ličnog sistema vrednosti verovatnije će se održavati. (vidi deo 3a.1).

Verovatno će biti potrebna podrška za promenu načina ponašanja na duži vremenski period i društveni održavajući programi bi mogli pomoći u tome. U globalnoj strategiji sekundarne prevencije za ograničenje

ponavljanja kardiološkog događaja nakon IM (GOSPEL) jeste studija koja je obuhvatila 3241 bolesnika, koji su bili randomizirani nakon programa KR na intenzivnu multifaktorijsku intervenciju na 3 godine ili na uobičajen tretman. Pacijentni u interventnoj grupi dobili su mesecne vežbe i sesije saetovanja u trajanju od 6 meseci, a zatim na 6 meseci do trajanja studije od 3 godine. U poređenju sa uobičajenim tretmanom, pacijenti u interventnoj grupi su imali povećanu fizičku aktivnost i održavali su zdravu ishranu, nivo holesterola kroz studiju. Intervencija je značajno smanjila KV mortalitet plus nefatalni IM i šlog za 33 %, srčanu smrt plus ne fatalni IM za 36 % i nefatalni IM za 48 %, u poređenju sa pacijentima sa uobičajenim tretmanom.⁵⁷⁰

Nedostatak dokaza

- Optimalni program KR u eri moderne kardiologije i benefiti različitih programa KR, naročito za manje upućivane grupe pacijenata.
- Potrebene su alternative i kost-efektivni modeli KR kako bi osigurali globalno učešće, uključujući i slabo i srednje razvijene zemlje.

4a.2 Kako monitorisati preventivne aktivnosti

Ključne poruke

Standardi u vršenju prevencije KVB mogu poslužiti kao sredstvo za ubrzavanje adekvatnog uvođenja naučnih dokaza u kliničku praksu.

Preporuke za monitoring preventivnih strategija

Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b
Trebalo bi se razmotriti sistemsko monitorisanje procesa sprovodenja prevencije KVB, kao i ishoda.	IIb	C

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza

Kandidati za meru izvođenja su neki od procesa koji su u klasi preporuke I, koja identificuje preporučene procedure/terapije ili kalasa III koja podrazumeva procedure/terapije, koje nisu preporučljive.

Razvoj standarnda izvođenja podrazumeva identifikaciju različitih mera koje imaju specifičnu populaciju kao ciljnu metu koja se opservira u određenom periodu. Stoga su ove mere ciljne kod svakog kliničara ili zdravstvenog radnika koji razmatra odrasle osobe (>18 god.) za rizik od KVB. U Tabeli 18 su prikazani primeri mera prevencije KVB. Detaljne specifikacije svake mere treba razviti na lokalnom nivou, uključujući i numeratatora, denominatatora, period procene, metod prijavljivanja i izvora podataka. Preporučen je optimalni cilj od 100 % za sve standarde. Ukoliko to nije izvodljivo, trebalo bi postaviti interni lokalni cilj.

4b. Gde intervenisati na populacionom nivou

Ključne poruke

- Vladine i nevladine organizacije (NVO) kao što su fondacije za srce i druge organizacije koje promovišu zdravlje, mogu biti moćan izvor za promociju zdravog načina života i životne sredine u prevenciji KVB.

Tabela 18. Primeri merenja preformansi u prevenciji CVB.

Osobe koje koriste duvan i koje su dobile prekid intervencije.
Osobe kod kojih su sedaterne navike zabeležene i kojima je savetovano povećanje fizičke aktivnosti.
Osobe kod kojih su verifikovane nezdrave navike u ishrani i kojima je savetovano da poboljšaju način ishrane.
Osobe kod kojih je BMI i/ili obim struka iznad granice referentnih vrednosti i kojima je savetovano regulisanje telesne težine.
Osobe starije od 40 godina sa najmanje jednim određenim profilom lipida u poslednjih 5 godina.
Pacijenti mlađi od 60 godina sa hipertenzijom (ne DM) kojima je verifikovana TA u poslednjoj poseti lekaru $<140/90 \text{ mmHg}$
Pacijenti sa DM kojima je verifikovan $\text{HbA1c} < 7,0\% (< 53 \text{ mmol/mol})$ u poslednjoj poseti lekaru.
Pacijenti sa odgovarajućim KV događajem/dijagnozom koji su upućeni na in-pacijent ili out-pacijent program kardiološke rehabilitacije pre otpusta iz bolnice.

4b1 Vlada i javno zdravlje

Preporuke za populacione intervencije za promovisanje KV zdravlja su opisane u delu 3c. Ove preventivne strategije vezane za nezdrav način ishrane, pušenje i fizičku neaktivnost moraju se odvijati na drugim nivoima. Na svakom nivou su različite grupacije aktera koji su zainteresovani i odgovorni za intervencije.

- Internacionalni nivo – WHO, World Trade Organization, EU

Nacionalni nivo – odeljenja vlade, vlasti i promotivni agenti zdravstva, organizacije potrošača, zdravstvene nevladine organizacije, industrije

- Regionalni i lokalni nivo – lokalna odeljenja vlade, zajednice, škole, radna mesta, zdravstveni profesionalci, ugostiteljski sektor, trgovci, nevladine organizacije.

Na nivou EU kao i na nivou nacionalne vlade trebalo bi uvesti zakone koji se odnose na npr nutritivne komponente hrane, obeležavanje (etiketiranje) hrane, politiku „bez dima“ i životnu sredinu; restrikcije marketinga nezdrave hrane, alkohola, produkata duvana, i promocija sredine koja ohrabruje fizičku aktivnost u svakodnevnom životu.³¹¹ Takođe, trebalo bi razviti političke mere koje bi redukovale zagađenje vazduha. Oba nivoa mogu koristiti ekonomske aspekte kao što su porezi i subvencije kako bi se podržale strategije za hranu, duvan i alkohol. To nije nužno isključivo odgovornost vlade da obezbedi dostupnost i pristupačnost zdrave hrane i mogućnost fizičke aktivnosti, već bi trebalo biti zajdnički napor vlade, industrije i biznisa. Zdravstvene vlasti bi

trebale monitorisati poboljšanja i ako se industrijski napori pokažu kao neadekvatni, vlada mora intervenisati.

4b2 Nevladine organizacije (NO)

NO su bitni akteri u održavanju razvoja i održavanju javnog zdravlja i važni su partneri sa zdravstvenim radnicima u promociji prevencije KVB.

Nekoliko briselovih nevladinih organizacija teže poboljšanju KV zdravlja zajednice (javnosti) i bolesnika, uključujući zdravstvene i medicinske profesionalce [ESC, European Chronic Disease Alliance (ECDA)] i potrošačke organizacije [Bureau Europeén des Unions de Consommateurs (BEUC)].

Organizacije kardiovaskularnih pacijenata obezbeđuju svojim članovima mogućnost vršnjačke podrške. Oni nude pacijentu informacije u vidu brošura i web materijala i promovišu kardiološku rehabilitaciju.

Akteri kao što su nevladine organizacije i zdravstveni radnici (npr. kardiolozi, internisti i lekari opšte prakse) imaju odgovornost postavljanja i monitorisanja intervencija i mogu inicirati kampanje masmedija za poboljšanje zdravlja.

U stvaranju zdravog i aktivnog udruženja, naročito u školama, na radnim mestima i u zajednicama učesnici, kao što su nastavnici i organizacije pacijenata, ugostiteljstvo, organizacije poslodavaca, sindikati, sportski klubovi, fitnes centri i organizacije koje promovišu bicikлизам, pešačenje, javni prevoz; ili koji su uključeni u urbano planiranje i mobilnost, mogu igrati važnu ulogu. Primer je francuski EPODE projekat, čiji je cilj smanjenje viška kilograma kod dece.⁵⁰²

5. „Šta je korisno i šta je štetno“ poruke iz Preporuka

Preporuke za procenu rizika od kardiovakularnih bolesti		Klasa	Nivo
Preporučuje se procena KV rizika kod osoba sa povećanim KV rizikom, npr. pozitivnom porodičnom anamnezom za ranu KV smrt, porodična hiperlipidemija, major KV riziko-faktori (pušenje, povišen KP, DM ili povišeni lipidi), ili sa komorbiditetima koji povećavaju KV rizik.	I	C	
Preporučuje se da se ponovi procena KV rizika na svakih 5 godina a i češće kod osoba koje su granično rizične i zahtevaju lečenje.	I	C	
Ne preporučuje se sistemska procena KV rizika kod muškaraca mlađih od 40 godina i žena mlađih od 50 godina, bez prisutnog faktora rizika za KVB.	III	C	
Preporuke za način procene rizika		Klasa	Nivo
Preporučuje se procena ukupnog rizika korišćenjem sistema za procenu rizika kao što je SCORE, za odrasle >40 godina, osim ako nisu automatski svrstani u visok ili vrlo visok rizik, bazirano na KVB, DM (>40 godina), bubrežne bolesti ili znatno povišen jedan faktor rizika.	I	C	
Rutinska procena markera iz krvi ili urina ne preporučuje se za refinement stratifikacije KV rizika.	III	B	
Za procenu KV rizika se ne preporučuje IMT screening UZ karotidnih arterija.	III	A	
Preporuke za intervencije		Klasa	Nivo
Za zdrave odrasle se preporučuje bar 150 minuta nedeljno vežbanje srednjeg intenziteta ili 75 minuta nedeljno intenzivne aerobne fizičke aktivnosti ili njenog ekvivalenta.	I	A	
Fizička aktivnost se preporučuje kod osoba sa malim rizikom bez dalje procene.	I	C	
Preporučuje se identifikacija pušača, ponavaljno savetovanje o prestanku pušenja sa ponudom za pomoć u smislu podrške, terapije zamenom nikotina, varenklin i/ili bupropion.	I	A	
Kod svih osoba se preporučuje zdrava ishrana kao kamen temeljac prevencije KVB.	I	B	
Preporučuje se da osobe sa odgovarajućom telesnom težinom zadrže istu, a preporučuje se da gojazne osobe odnosno osobe sa povećanom telesnom težinom postignu svoju idealnu telesnu težinu (ili cilj za redukciju t.t.)	I	A	
Kod pacijenata sa VEOMA VISOKIM RIZIKOM ZA KVB preporučuje se LDL ciljna vrednost <1,8 mmol/l (70 mg/dL), ili redukcija za bar 50% ako je početna vrednost između 1,8 i 3,5 mmol/l (70 i 135 mg/dL)	I	B	
Kod pacijenata sa VISOKIM KV RIZIKOM se preporučuje da vrednosti LDL-a budu <2,6mmol/l (100 mg/dL), ili redukcija za bar 50% ako je početna vrednosti između 2,6 i 5,1 mmol/l (100 i 200 mg/dL).	I	B	
U lečenju hipertenzivnih pacijenata <60 godina se preporučuje STA<140 i DTA <90 mmHg.			
Kod pacijenata starijih od 60 godina se preporučuje ako je STA >160, redukcija TA između 150 i 140 mmHg.	I	B	
Kod osoba >80 godina i inicijalnom STA > od 160 preporučuje se redukcija sistolnog krvnog pritiska između 140 i 150 mmHg, uz dobru fizičku i mentalnu kondiciju.			
Ciljne vrednosti kod DM tip 2 trebalo bi da bude <140/85 mmHg, ali kod određenih pacijenata se preporučuje <130/80 mmHg (mladi pacijenti sa povećanim rizikom za specifične komplikacije), radi smanjenja rizika od šloga, retinopatije i albuminskog rizika	I	B	
Ciljne vrednosti KP kod DM tip I je <130/80 mmHg.	I	B	
Medikamentna terapija se preporučuje kod gradus 3 hipertenzije bez obzira na KV rizik kao i kod pacijenata sa gradus 1 i 2 hipertenzije, sa povećanim rizikom za KVB.	I	B	
Sve velike klase lekova za snižavanje KP se u efikasnosti snižavanja KP međusobno ne razlikuju (diuretici, ACE inhibitori, kalcijumski antagonisti, blokatori angiotenzinskih receptora, beta blokatori) te se preporučuju za snižavanje KP.	I	A	
Blokatori renin – angiotenzin – aldosteron sistema se preporučuju u lečenju hipertenzije kod DM, naročito u prisustvu proteinurije ili mikralbuminurije.	I	B	
B blokatori i diuretici se ne preporučuju kod bolesnika sa više metaboličkih faktora rizika zbog povišenog rizika za DM	III	B	
Kod većine odraslih (ne i kod trudnica) preporučuje se da ciljne vrednosti HBA1c za redukciju KV rizika i mikrovaskularnih komplikacija kod DM budu <7,0 % (53 mmol/mol).	I	A	
Kod DM metformin se preporučuje kao prva linija terapije ukoliko se dobro toleriše i nije kontraindikovan uz procenu bubrežne funkcije.	I	B	
Lekovi koji smanjuju lipide u krvi (prvenstveno statini) preporučuju se za redukciju KV rizika kod pacijenata sa DM tip 2 i 1 nakon 40 godina starosti.	I	A	
Antitrombocitna terapija se ne preporučuje kod onih koji nemaju povećan KV rizik, zbog povišenog rizika za krvarenje.	III	B	
Preporuke za postizanje medikamentnog lečenja i zdravog načina života.		Klasa	Nivo
Preporučuje se da se pojednostavi režim tretmana na najniže prihvatljiv nivo sa čestim obraćenjem i feedback-om. U slučaju nepridržavanja lečenja, preporučuju se bihevioralne intervencije.	I	A	
Preporučuje se da zdravstveni radnici budu za primer pacijentima održavanjem zdravog načina života, kao i npr. nepušenjem na radnom mestu.	I	A	
Preporuke za implementaciju KV prevencije.		Klasa	Nivo
U primarnoj zdravstvenoj zaštiti se preporučuje da lekar opšte prakse, sestre i ostali zdravstveni profesionalci primarne prakse vrše KV prevenciju za pacijente sa povišenim rizikom.	I	C	
U toku akutne hospitalizacije se preporučuje da se implementiraju strategije KV prevencije uključujući promenu načina života, regulisanje faktora rizika i farmakološka optimizacija nakon akutnog događaja a pre otpusta iz bolnice kako bi se smanjio rizik mortaliteta i morbiditeta.	I	A	
Učešće u kardiološkoj rehabilitaciji se preporučuje za pacijente koji su hospitalizovani zbog akutnog koronarnog incidenta ili revaskularizacije, ali i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.	I	A	

Literatura

1. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press.
2. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014; 129:1483–1492.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557–567.
4. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31–40.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:530–540.
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erlis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–648.
7. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Reevaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and highrisk preventive strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:541–549.
8. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125: 996–1004.
9. NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease. <http://www.nice.org.uk/guidance/PH25>.
10. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng.pdf.
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
12. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One* 2012;7:e41842.
13. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health* 2014;17:517–524.
14. Nichols M TN, Scarborough P, Rayner P. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/pressreleases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.
15. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J* 2014;35:290–298.
16. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. *BMJ Open* 2012;2:e001029.
17. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10: 369–382.
18. World Health Organization. Scaling up action against noncommunicable diseases: how much will it cost? Geneva: World Health Organization, 2011.
19. Mason H, Shoaibi A, Ghadour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabi S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Husseini A, MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. *PLoS One* 2014;9:e84445.
20. O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open* 2013; 3:e002837.
21. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333–1341.
22. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:634–642.
23. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011; 32:2143–2152.
24. De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, Seppo L, Pajak A, Reiner Z, Vanuzzo D, Georgiev B, Gotcheva N, Annemans L. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J* 2012;33: 2865–2872.
25. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, Baigent C, Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, Neal B. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591–598.
26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2305–2314.
27. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32:2296–2304.
28. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 2):293–298.
29. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellermann I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF,

- Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):S1–S113.
30. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J* 2003;24:987–1003.
 31. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practicebased health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014;64: e47–e53.
 32. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014;348:g3617.
 33. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1:CD001561.
 34. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD009009.
 35. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
 36. American Heart Association. Heart-Health Screenings. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Heart-HealthScreenings_UCM_428687_Article.jsp#.VtxbjseZaPU.
 37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.
 38. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769–1818.
 39. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010;340:c1693.
 40. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. *J Thorac Imaging* 2012; 27: 202–206.
 41. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11:239–243.
 42. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. *Scand J Public Health* 2015;43:102–110.
 43. Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. *Prev Med* 2009;48: 242–246.
 44. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–753.
 45. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172–176.
 46. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136.
 47. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475–1482.
 48. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
 49. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14:161–162.
 50. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Sheri ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2935–2959.
 51. Krones T, Keller H, Sonnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, Rochon J, Donner-Banzhoff N. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008;6:218–227.
 52. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksson L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V, Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339–355.
 53. Aktas MK, Ozdurhan V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292:1462–1468.
 54. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnighake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e149–e161.
 55. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpenter A, Couture P, Dufour R, Fodor G, Francis GA, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter L, Lewis GF, Lonn E, Mancini GB, Ng D, Pearson GJ, Sniderman A, Stone JA, Ur E. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25: 567–579.
 56. Williams M. Risk assessment and management of cardiovascular disease in New Zealand. *N Z Med J* 2003;116:U661.
 57. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development G. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349:g4356.
 58. Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1–ii67.
 59. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
 60. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1209–1227.
 61. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, van der Schouw YT, Verschuren WM. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21:377–383.

62. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–1331.
63. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 304–314.
64. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009;206:611–616.
65. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015;36:2446–2453.
66. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
67. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92–97.
68. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012;98: 941–946.
69. Cuende JL, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010;31:2351–2358.
70. World Health Organisation. WHO Global Health Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000. Data by country. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>.
71. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract* 2012;66:536–543.
72. Di Angelantonio E, Butterworth AS. Clinical utility of genetic variants for cardiovascular risk prediction: a futile exercise or insufficient data? *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:387–390.
73. Ioannidis JP. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:7–15.
74. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012;125:3092–3098.
75. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:2261–2266.
76. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376: 1393–1400.
77. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010;96:1985–1989.
78. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambliss LE, Mancia G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med* 2014;64:75–80.
79. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308:788–795.
80. Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, Kee F, Silander K, Klopp N, Kontto J, Karvanen J, Willenborg C, Salomaa V, Virtamo J, Amouyel P, Arveiler D, Ferrieres J, Wiklund PG, Baumert J, Thorand B, Diemert P, Tregouet DA, Hengstenberg C, Peters A, Evans A, Koenig W, Erdmann J, Samani NJ, Kuulasmaa K, Schunkert H. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One* 2012;7:e40922.
81. Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, de Faire U, Reilly M, Arnlov J, Sundstrom J, Hamsten A, Ingelsson E. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2013;33:2267–2272.
82. Brautbar A, Pompeii LA, Dehghan A, Ngwa JS, Nambi V, Virani SS, Rivadeneira F, Utterlinden AG, Hofman A, Witteman JC, Pencina MJ, Folsom AR, Cupples LA, Ballantyne CM, Boerwinkle E. A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring Studies. *Atherosclerosis* 2012; 223:421–426.
83. Bressler J, Folsom AR, Couper DJ, Volcik KA, Boerwinkle E. Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2010;171:14–23.
84. Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, Nordio F, Hyde CL, Cannon CP, Sacks FM, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385:2264–2271.
85. Floyd CN, Mustafa A, Ferro A. The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e101518.
86. Singleton A, Erby LH, Foisie KV, Kaphingst KA. Informed choice in direct-to-consumer genetic testing (DTCGT) websites: a content analysis of benefits, risks, and limitations. *J Genet Couns* 2012; 21:433–439.
87. Guay SP, Brisson D, Lamarche B, Marceau P, Vohl MC, Gaudet D, Bouchard L. DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability. *Atherosclerosis* 2013;228: 413–420.
88. Wang X, Falkner B, Zhu H, Shi H, Su S, Xu X, Sharma AK, Dong Y, Treiber F, Gutin B, Harshfield G, Snieder H. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males. *PLoS One* 2013;8:e53938.
89. Baccarelli A, Wright R, Bollati V, Litonjua A, Zanobetti A, Tarantini L, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology* 2010;21:819–828.
90. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:75–79.
91. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129: 1350–1369.
92. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Hofer S, Doyle F, Schmid JP, von Kanel R. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1290–1306.
93. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114:2619–2626.
94. Alter DA, Franklin B, Ko DT, Austin PC, Lee DS, Oh PI, Stukel TA, Tu JV. Socioeconomic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. *PLoS One* 2014;8:e65130.
95. Barth J, Schneider S, von Kanel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2010; 72:229–238.

96. Nawrot TS, Perez L, Kunzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;377: 732–740.
97. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35: 1404–1410.
98. Kivimaki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkila K, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Geuskens GA, Goldberg M, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvousen A, Kumari M, Madsen IE, Marmot MG, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen SB, Vaananen A, Vähtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Theorell T. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;380:1491–1497.
99. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. *Psychosom Med* 2007;69:509–513.
100. Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, Björner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Erbel R, Geuskens GA, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Jockel KH, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Lunau T, Madsen IE, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pejtersen JH, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Shipley MJ, Siegrist J, Steptoe A, Suominen SB, Theorell T, Vähtera J, Westerholm PJ, Westerlund H, O'Reilly D, Kumari M, Batty GD, Ferrie JE, Virtanen M. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. *Lancet* 2015; 386:1739–1746.
101. Spindler H, Pedersen SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. *Psychosom Med* 2005; 67:715–723.
102. Orth-Gomér K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000;284:3008–3014.
103. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, 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.
104. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1153–1160.
105. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38–46.
106. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563–569.
107. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res* 2013;47: 1549–1556.
108. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, Falzon L, Burg MM. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am Heart J* 2013;166:806–814.
109. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:936–946.
110. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 2012;43:299–310.
111. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J* 2008; 29:640–648.
112. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
113. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010; 303:1159–1166.
114. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem* 2012; 58:72–82.
115. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:658–662.
116. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorklund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gaillacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Niissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310–1320.
117. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Intern Med* 2013;173:664–671.
118. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. *Circulation* 2011;124:741–745.
119. Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, Ghorbani A, Artati A, Wang Q, Tiainen M, Kangas AJ, Kettunen J, Kaikkonen J, Mikkila V, Jula A, Kahonen M, Lehtimaki T, Lawlor DA, Gaunt TR, Hughes AD, Sattar N, Illig T, Adamski J, Wang TJ, Perola M, Ripatti S, Vasan RS, Raitakari OT, Gersztzen RE, Casas JP, Chaturvedi N, Ala-Korpela M, Salomaa V. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation* 2015;131:774–85.
120. Haberl R, Becker A, Leber A, Knezevic A, Becker C, Lang C, Brunning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451–457.
121. Marwan M, Ropers D, Pfleiderer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009;95:1056–1060.
122. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1506–1511.
123. Hadamitzky M, Freihsomth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schornig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:404–411.
124. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. *Heart* 2009;95: 1607–1611.
125. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease

- by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177–184.
126. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
 127. Chambliss LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494.
 128. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:796–803.
 129. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–21.
 130. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celis L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873–883.
 131. Fowkes FG, Murray GD, Newman AB, Lee RJ. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197–208.
 132. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848.
 133. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plachart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379: 2053–2062.
 134. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol* 2002;89:757–760.
 135. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297–303.
 136. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001;155:499–508.
 137. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol* 2002;82:297–298; author reply 299.
 138. Gibson AO, Blaha MJ, Arnett MK, Sacco RL, Szklo M, Herrington DM, Yeboah J. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort. The MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1108–1115.
 139. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoroa A, Mendiguren J, Martinez de Vega V, Garcia L, Molina J, Sanchez-Gonzalez J, Guzman G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Cock S, Ordoval JM, Sanz G, Jimenez-Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104–2113.
 140. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, Miemdemia MD, Sibley CT, Shaw LJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Krumholz HM. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657–1668.
 141. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111; quiz 189–190.
 142. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–1327.
 143. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:474–482.
 144. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2007; 99:1413–1420.
 145. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731–738.
 146. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116:85–97.
 147. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate albuminuria with all-cause cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081.
 148. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schottker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Arnlov J, Consortium CKDP. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514–525.
 149. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013; 369:932–943.
 150. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941–51.
 151. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611–2618.
 152. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ* 2010; 182:1617–1623.
 153. Gwini SM, Coupland CA, Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. *Vaccine* 2011; 29:1145–1149.
 154. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA* 2013;310:1711–1720.
 155. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, Whitaker H, Smeeth L. Influenza infection and

- risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. *J Infect Dis* 2012; 206:1652–1659.
156. Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol* 2009;66:505–512.
 157. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2008; 117:1668–1674.
 158. Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 2005;183: 342–348.
 159. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papapanou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2:e000254.
 160. Bosch X, Rovira M, 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.
 161. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:2900–2909.
 162. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2504–2512.
 163. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256–257.
 164. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26: 5119–5125.
 165. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999; 1:108–110.
 166. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, Sieswerda E, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Caron HN, Kremer LC. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:1429–1437.
 167. Hoornig MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–375.
 168. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Ann Intern Med* 2014;160:661–671.
 169. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncology* 2002;13:699–709.
 170. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutler D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:987–998.
 171. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008465.
 172. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
 173. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Bansch J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.
 174. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166.
 175. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:213–220.
 176. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077–1084.
 177. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–331.
 178. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–63.
 179. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta 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.
 180. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa JC, Betteridge J, Pedersen TR, Holme I. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum* 2012;64:2836–2846.
 181. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2015;29: 705–712.
 182. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–545.
 183. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080–1111.
 184. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanidis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34:2034–2046.
 185. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Brigandt A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 2006;50:721–731.

186. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:99–109.
187. World Health Organization. *Familial hypercholesterolemia—report of a second WHO consultation*. Geneva: World Health Organization, 1999.
188. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* 1991; 303:893–896.
189. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171–176.
190. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Sheron ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B): 2889–2934.
191. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension* 2014;63:433–441.
192. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med* 2015;162:533–541.
193. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, Hanson LC, LeBlanc TW, Samsa GP, Wolf S, Aziz NM, Currow DC, Ferrell B, Wagner-Johnston N, Zafar SY, Cleary JF, Dev S, Goode PS, Kamal AH, Kassner C, Kvale EA, McCallum JG, Ogunseitan AB, Pantilat SZ, Portenoy RK, Prince-Paul M, Sloan JA, Swetz KM, Von Gunten CF, Abernethy AP. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691–700.
194. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944–51.
195. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsøy K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e7677.
196. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845.
197. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011;26:157–163.
198. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 3251–3260.
199. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347–363.
200. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373: 1773–1779.
201. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:754–756.
202. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. *BJOG* 2010;117:274–281.
203. Bonamy AK, Parikh NI, 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.
204. Marin R, Gorostidi M, Portal CG, Sanchez M, Sanchez E, Alvarez J. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2000;19:199–209.
205. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1276–1284.
206. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas* 2007; 56:411–419.
207. Tillin T, Hughes AD, Whincup P, Mayet J, Sattar N, McKeigue PM, Chaturvedi N. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE–Southall And Brent REvisited). *Heart* 2014; 100:60–67.
208. Cappuccio FP, Oakeshott P, Strazzullo P, Kerry SM. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. *BMJ* 2002;325:1271.
209. Gadd M, Johansson SE, Sundquist J, Wandell P. Are there differences in all-cause and coronary heart disease mortality between immigrants in Sweden and in their country of birth? A follow-up study of total populations. *BMC Public Health* 2006;6: 102.
210. Patel JV, Vyas A, Cruickshank JK, Prabhakaran D, Hughes E, Reddy KS, Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN. Impact of migration on coronary heart disease risk factors: comparison of Gujaratis in Britain and their contemporaries in villages of origin in India. *Atherosclerosis* 2006;185:297–306.
211. Rafnsson SB, Bhopal RS, Agyemang C, Fagot-Campagna A, Harding S, Hammar N, Hedlund E, Juel K, Primatesta P, Rosato M, Rey G, Wild SH, Mackenbach JP, Stirbu I, Kunst AE. Sizable variations in circulatory disease mortality by region and country of birth in six European countries. *Eur J Public Health* 2013; 23:594–605.
212. van Oeffelen AA, Vaartjes I, Stronks K, Bots ML, Agyemang C. Incidence of acute myocardial infarction in first and second generation minority groups: does the second generation converge towards the majority population? *Int J Cardiol* 2013;168: 5422–5429.
213. Harding S, Rosato M, Teyhan A. Trends for coronary heart disease and stroke mortality among migrants in England and Wales, 1979–2003: slow declines notable for some groups. *Heart* 2008;94:463–470.
214. Bhopal RS, Bansal N, Fischbacher CM, Brown H, Capewell S, Scottish H. Ethnic variations in the incidence and mortality of stroke in the Scottish Health and Ethnicity Linkage Study of 4.65 million people. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1503–1508.
215. Tran AT, Straand J, Diep LM, Meyer HE, Birkeland KI, Jenum AK. Cardiovascular disease by diabetes status in five ethnic minority groups compared to ethnic Norwegians. *BMC Public Health* 2011;11:554.
216. Bansal N, Fischbacher CM, Bhopal RS, Brown H, Steiner MF, Capewell S. Myocardial infarction incidence and survival by ethnic group: Scottish Health and Ethnicity Linkage retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e003415.
217. Bhopal RS, Humphry RW, Fischbacher CM. Changes in cardiovascular risk factors in relation to increasing ethnic inequalities in cardiovascular mortality: comparison of cross-sectional data in the Health Surveys for England 1999 and 2004. *BMJ Open* 2013;3:e003485.

218. Agyemang C, Kunst AE, Bhopal R, Anjujo K, Zaninotto P, Nazroo J, Nicolaou M, Unwin N, van Valkengoed I, Redekop WK, Stronks K. Diabetes prevalence in populations of South Asian Indian and African origins: a comparison of England and the Netherlands. *Epidemiology* 2011; 22:563–567.
219. Agyemang C, Stronks K, Tromp N, Bhopal R, Zaninotto P, Unwin N, Nazroo J, Kunst AE. A cross-national comparative study of smoking prevalence and cessation between English and Dutch South Asian and African origin populations: the role of national context. *Nicotine Tob Res* 2010;12:557–566.
220. Mathur R, Hull SA, Badrick E, Robson J. Cardiovascular multimorbidity: the effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. *Br J Gen Pract* 2011;61: e262–e270.
221. Bhopal R, Fischbacher C, Vartiainen E, Unwin N, White M, Alberti G. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. *J Public Health* 2005; 27:93–100.
222. Glenday K, Kumar BN, Tverdal A, Meyer HE. Cardiovascular disease risk factors among five major ethnic groups in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:348–355.
223. Agyemang C, Ujcic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Drommers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: the Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006; 24:2169–2176.
224. El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Foets MM, Hoes AW. Different distribution of cardiovascular risk factors according to ethnicity: a study in a high risk population. *J Immigrant Minority Health* 2008;10:559–65.
225. Hempler NF, Diderichsen F, Larsen FB, Ladelund S, Jorgensen T. Do immigrants from Turkey, Pakistan and Yugoslavia receive adequate medical treatment with beta-blockers and statins after acute myocardial infarction compared with Danishborn residents? A register-based follow-up study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66: 735–742.
226. Regidor E, de La Fuente L, Martinez D, Calle ME, Dominguez V. Heterogeneity in cause-specific mortality according to birthplace in immigrant men residing in Madrid, Spain. *Ann Epidemiol* 2008;18:605–13.
227. Schofield P, Saka O, Ashworth M. Ethnic differences in blood pressure monitoring and control in south east London. *Br J Gen Pract* 2011;61:190–196.
228. Regidor E, Ronda E, Pascual C, Martinez D, Elisa Calle M, Dominguez V. [Mortality from cardiovascular diseases in immigrants residing in Madrid]. *Med Clin* 2009;132: 621–624.
229. Bo A, Zinckernagel L, Krasnik A, Petersen JH, Norredam M. Coronary heart disease incidence among non-Western immigrants compared to Danish-born people: effect of country of birth, migrant status, and income. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:1281–1289.
230. Lozano Sanchez ML, Leal Hernandez M, Abellan Huerta J, Gomez Jara P, Ortin Ortin EJ, Abellan Aleman J. [Cardiovascular risk of immigrants living in Spain according to origin years of stay]. *Aten Primaria* 2013;45:92–100.
231. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
232. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meiningher JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406–441.
233. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D, American Heart Association Exercise CR. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007; 115:2675–2682.
234. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17: 1–17.
235. General Medical Council. Consent: patients and doctors making decisions together. Manchester, UK: General Medical Council, 2008.
236. Martin LR, DiMatteo MR, eds. *The Oxford Handbook of Health Communication, Behaviour Change, and Treatment Adherence*. New York: Oxford University Press, 2014.
237. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
238. Auer R, Gaume J, Rodondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008;117:3109–3117.
239. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:620–640.
240. Hazelton G, Williams JW, Wakefield J, Perlman A, Kraus WE, Wolever RQ. Psychosocial benefits of cardiac rehabilitation among women compared with men. *J Cardiopulm Rehab Prev* 2014;34:21–28.
241. Burell G, Granlund B. Women's hearts need special treatment. *Int J Behav Med* 2002; 9:228–242.
242. Whalley B, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Med* 2014;21:109–121.
243. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013;75:335–349.
244. Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, Celano CM, DuBois CM, Healy BC, Suarez L, Rollman BL, Januzzi JL. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:927–935.
245. Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2014;76:29–37.
246. Glozier N, Christensen H, Naismith S, Cockayne N, Donkin L, Neal B, Mackinnon A, Hickie I. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomised attention-controlled trial. *PLoS One* 2013; 8:e59139.
247. Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. [Psychocardiology: clinically relevant recommendations regarding selected cardiovascular diseases]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139:596–601.
248. Ladwig KH, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D, Fritzsche K, Haass M, Jordan J, Junger J, Kindermann I, Kollner V, Kuhn B, Scherer M, Seyfarth M, Voller H, Waller C, Herrmann-Lingen C. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: update 2013. *Ger Med Sci* 2014; 12:Doc09.
249. Huffman JC, Niazi SK, Rundell JR, Sharpe M, Katon WJ. Essential articles on collaborative care models for the treatment of psychiatric disorders in medical settings: a publication by the academy of psychosomatic medicine research and evidence-based practice committee. *Psychosomatics* 2014; 55:109–122.
250. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363:2611–2620.

251. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Smith PJ, Hoffman BM, O'Hayer CV, Mabe S, Johnson J, Doraiswamy PM, Jiang W, Schocken DD, Hinderliter AL. Exercise and pharmacological treatment of depressive symptoms in patients with coronary heart disease: results from the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1053–1063.
252. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:25–32.
253. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134–140.
254. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Effects of a home-based intervention program on anxiety and depression 6 months after coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2007;62:411–418.
255. Page T, Lockwood C, Conroy-Hiller T. Effectiveness of nurse-led cardiac clinics in adult patients with a diagnosis of coronary heart disease. *Int J Evid Based Healthcare* 2005;3:2–26.
256. Bishop GD, Kaur D, Tan VL, Chua YL, Liew SM, Mak KH. Effects of a psychosocial skills training workshop on psychophysiological and psychosocial risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2005;150:602–609.
257. Theorell T, Emdad R, Arnett B, Weingarten AM. Employee effects of an educational program for managers at an insurance company. *Psychosom Med* 2001;63: 724–733.
258. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med* 2009;30: 213–224.
259. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789–795.
260. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012; 9:e1001335.
261. Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40:1382–1400.
262. Campbell F BL, Messina J, Day M, Buckley Wood H, Payne N, Goyder E, Armitage C. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) public health intervention guidance physical activity: BA for adults in primary care. Review of effectiveness evidence. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.
263. Elley CR, Kerse N, Arroll B, Robinson E. Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326:793.
264. Garrett S, Elley CR, Rose SB, O'Dea D, Lawton BA, Dowell AC. Are physical activity interventions in primary care and the community cost-effective? A systematic review of the evidence. *Br J Gen Pract* 2011;61:e125–e133.
265. Borjesson M, Urhausen A, Koudi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, Heidbuchel H, Björnstad HH, Gielen S, Mezzani A, Corrado D, Pelliccia A, Vanhees L. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:446–458.
266. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:873–934.
267. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
268. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 472–481.
269. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45:169–176.
270. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTra MC. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
271. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219–229.
272. Department of Health, Physical Activity, Health Improvement and Protection. Stay Active: A report on physical activity for health from the four home countries' Chief Medical Officers. https://www.sportengland.org/media/388152/dh_128210.pdf.
273. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Bjornstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen O, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbuchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksass A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005–1033.
274. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1575–1581.
275. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(6 Suppl):S364–S369; discussion S419–S420.
276. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuro-motor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1334–1359.
277. Glazer NL, Lyass A, Esliger DW, Bleas SJ, Freedson PS, Massaro JM, Murabito JM, Vasan RS. Sustained and shorter bouts of physical activity are related to cardiovascular health. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:109–15.
278. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:459–471.
279. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S, Konig J, Hoffmann G. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2014;57: 1789–1797.
280. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.
281. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustaphic H, Toussaint JF, Desnos M, Rieu M, Benameur N, Le Heuzey JY, Empana JP, Jouven X. Sportsrelated sudden death in the general population. *Circulation* 2011;124:672–681.
282. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and

- Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
283. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329.
 284. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000031.
 285. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006103.
 286. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD000031.
 287. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
 288. Kiskinen U, Vartiainen E, Puska P, Aromaa A. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1103–1112.
 289. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316: 1043–1047.
 290. Taylor T LD, Bryant A, Keyse L, Joloza MT. Smoking-related behaviour and attitudes, 2005. London: Office for National Statistics, 2006.
 291. West R. Key performance indicators: findings from the Smoking Toolkit Study. <http://www.smokinginengland.info>.
 292. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920–926.
 293. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973–980.
 294. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in the Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:702–706.
 295. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, Group ES. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.
 296. Centers for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease 2010. A Report of the Surgeon General. <http://www.surgeongeneral.gov/library/tobaccosmoke/index.html>.
 297. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792–1798.
 298. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003041.
 299. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 110:968–970.
 300. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;121:750–758.
 301. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD000165.
 302. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119–1127.
 303. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000146.
 304. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin F, Bata I, Iskander A, Lauzon C, Srivastava N, Clarke A, Cassavar D, Dion D, Haught H, Mehta SR, Baril JF, Lambert CR, Madan M, Abramson B, Dehghani P. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2016;133: 21–30.
 305. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med* 2014;69:248–260.
 306. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216.
 307. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1629–1637.
 308. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333:1196–1203.
 309. Etter JF, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav* 2014;39:491–494.
 310. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4: 116–128.
 311. European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. Brussels, Belgium: European Heart Network, 2011.
 312. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Risérus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011;93:684–688.
 313. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911–919.
 314. Wen YT, Dai JH, Gao Q. Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:470–475.
 315. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024–1033.
 316. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1601–1613.
 317. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761–770.
 318. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
 319. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346:f1378.
 320. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, Ward H, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6698.
 321. Schottker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot L, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena JM, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njolstad I, Mathiesen EB, Kubinova R, Pajak A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014;348:g3656.
 322. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6879.

323. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol* 2013;28:119–130.
324. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2014; 29:79–88.
325. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
326. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320–326.
327. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588–2593.
328. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:256–269.
329. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;15: 725–737.
330. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, 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.
331. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d671.
332. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadino A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DI, 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, Vikhireva 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, Doevedans 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, Malyutina S, Voevodina MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmen J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjonneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hoffer 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, Hakanson H, Rotter JL, 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. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;349:g4164.
333. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012; 367:1397–1406.
334. World Health Organization. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization, 2015.
335. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014;112:214–219.
336. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. 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.
337. 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, Martinez-Gonzalez MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–1290.
338. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity* 2008;16:442–450.
339. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211–2219.
340. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009;361:2252–2260.
341. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:86–95.
342. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whittlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011;377:1085–1095.
343. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:758–769.
344. van der AD, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM, Boer JM. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPICMORGEN study. *Obesity* 2014;22:557–564.
345. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:101–102.
346. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666–678.
347. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:382–390.
348. Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E, Sharp SJ, Overvad K, Ostergaard JN, Tjonneland A, Johnsen NF, Mesrine S, Fournier A, Fagherazzi G, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Li K, Kaaks R, Ferrari P, Licaj I, Jenab M, Bergmann M, Boeing H, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Veneis P, Peeters PH, Monnikhof E, Bueno-de-Mesquita HB, Quiros JR, Agudo A, Sanchez MJ, Huerta JM, Ardanaz E, Arriola L, Hedblad B, Wirfalt E, Sund M, Johansson M, Key TJ, Travis RC, Khaw KT, Brage S, Wareham NJ, Riboli E. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015; 101:613–621.
349. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Bariatric surgery and its impact

- on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;173:20–28.
350. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590.
351. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–322.
352. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, bDescamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, De fesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490a.
353. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
354. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490–1500.
355. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481–492.
356. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224–233.
357. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
358. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
359. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio 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. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345–1361.
360. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K–34K.
361. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, 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, Burtt NP, Surti 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, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir 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, Ardissono D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–580.
362. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencio P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–2853.
363. Friedewald WT, Levy RL, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
364. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KMA, De Micco DA, Zwinderian AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Ridker PM, Kastelein JJP. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA* 2012;307:1302–1309.
365. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
366. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728–1735.
367. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246–1261.
368. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:p785 – 794.e10.
369. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360:1395–1407.
370. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.
371. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
372. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in

- 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
373. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295: 1556–1565.
374. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, LaRosa JC, DeMicco DA, Colhoun HM, Goldenberg I, Murphy MJ, MacDonald TM, Pedersen TR, Keech AC, Ridker PM, Kjekshus J, Sattar N, McMurray JJ. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308: 804–811.
375. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1855–1862.
376. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36:1012–1022.
377. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. [Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors in Croatia]. *Lijecnicki vjesnik* 2005;127:65–68.
378. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
379. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1535–1545.
380. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144–152.
381. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
382. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der AD, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubanova R, Bacevičiene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepaniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevedans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D, DIAGRAM Consortium, MAGIC Consortium, InterAct Consortium, Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amareno P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* 2015;385:351–361.
383. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
384. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–1509.
385. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, Sweeney K, Kaila N, Vincent J, Bays H. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2015;115:1212–1221.
386. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255–2267.
387. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34:3035–3087.
388. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837–853.
389. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompiani S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
390. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. *Diabetologia* 2012;55:1564–1567.
391. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
392. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933–944.

393. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, Investigators V. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
394. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128.
395. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220–1226.
396. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
397. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.
398. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339: b4531.
399. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
400. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:725–731.
401. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–149.
402. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, Twigg SM, Yue DK, Wong J. Long-term complications and mortality in youngonset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3863–3869.
403. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:958–967.
404. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:474–480.
405. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939–942.
406. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404–410.
407. Preiss D, Sattar N, McMurray JJ. A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: the importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *Am Heart J* 2011; 161:p210–219.e1.
408. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807–814.
409. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O’Keeffe 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, Björkelund 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, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015; 314:52–60.
410. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
411. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765–1772.
412. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
413. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394–403.
414. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 232–242.
415. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.
416. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369: 1317–1326.
417. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
418. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313: 603–615.
419. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and

- safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
420. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias—time for a reassessment. *N Engl J Med* 2011; 365: 481–484.
 421. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308: 81–106.
 422. Schernthaner G, Sattar N. Lessons from SAVOR and EXAMINE: some important answers, but many open questions. *J Diabetes Complic* 2014;28:430–433.
 423. Livingstone SJ, Looker 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.
 424. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, Leese G, Leslie P, McCrimmon RJ, Metcalfe W, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S, Sattar NA, Traynor JP, Colhoun HM. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015;313:37–44.
 425. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjorndottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1972–1982.
 426. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45–53.
 427. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–125.
 428. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885–888.
 429. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:404–411.
 430. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901–911.
 431. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338: b1665.
 432. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management—is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30:660–668.
 433. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure* 2014;23:3–16.
 434. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923–934.
 435. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard bloodpressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
 436. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
 437. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55:399–407.
 438. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201–207.
 439. 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, Blere 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, Laloo 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, Marques W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha 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, Rehfuss 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.
 440. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
 441. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531–536.
 442. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010; 55:195–200.
 443. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26: 1505–1526.
 444. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Segal R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
 445. 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.

446. Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Garcia-Escrich M, Gonzalez C, Redon J. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2014;64:1228–1234.
447. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31: 1925–1938.
448. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31: 649–654.
449. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336: 1121–1123.
450. 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.
451. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
452. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Co- pland 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.
453. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125:1635–1642.
454. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Thygesen K. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation* 2007;116:700–705.
455. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
456. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
457. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horwitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
458. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1340–1348.
459. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB 3rd, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castelloe HJ Jr, Nicolela EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Staico R, Costa JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–2522.
460. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–513.
461. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobshagen C, Mudra H, von Hodenberg E, Wohrle J, Angiolillo DJ, von Merlak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252–1263.
462. 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. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371: 2155–2166.
463. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.
464. Antithrombotic Trialists' 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.
465. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD001820.
466. 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, Hilibrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–1251.
467. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1044–1054.
468. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444–1451.
469. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000248.
470. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312: 2510–2520.
471. 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, Steinbruhl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
472. ASCEND. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend>.
473. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.

474. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, Johnston CI, Krum H, Storey E, Tonkin A, Wolfe R, Woods R, McNeil JJ. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008;189:105–109.
475. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE) Trial. <http://www.arrivestudy.com>.
476. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240–1249.
477. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348: 1329–1339.
478. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimmino C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331–337.
479. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2015;132:40–46.
480. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012;366:1404–1413.
481. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167: 540–550.
482. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34: 2940–2948.
483. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028–3035.
484. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353: 487–497.
485. de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, Huffman MD. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD009868.
486. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, Guzman L, Linares JC, Garcia F, D'Aniello F, Arnaiz JA, Varea S, Martinez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sanchez-Gomez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 2071–2082.
487. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
488. Doshi JA, Zhu J, Lee BY, Kimmel SE, Volpp KG. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation* 2009;119:390–397.
489. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:2508–2513.
490. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med* 2006;166: 1855–1862.
491. Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2011;171:1441–1453.
492. Mamudu HM, Paul TK, Veeranki SP, Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: a systematic review. *Atherosclerosis* 2014; 236: 338–350.
493. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
494. Lonn E, Bosch J, Teo KK, Pais P, Xavier D, Yusuf S. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation* 2010; 122:2078–2088.
495. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D. Populationlevel changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20: 409–421.
496. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs DR Jr, Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:1514–1563.
497. National Institute for Health and Care Excellence. Prevention of cardiovascular disease at the population level. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
498. EU platform on diet, physical activity and health. European Union, 2005. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/platform/docs/platform_charter.pdf
499. Bureau Europeen des Unions de Consommateurs. The consumer case for EU legal restrictions on the use of artificial trans-fats in food. Position paper. Brussels: European Union, 2014. http://www.beuc.eu/publications/beuc-x-2014-010-the_consumer_case_for_eu_legal_restrictions_on_the_use_of_artificial_trans.pdf.
500. Webster J, Trieu K, Dunford E, Hawkes C. Target salt 2025: a global overview of national programs to encourage the food industry to reduce salt in foods. *Nutrients* 2014;6:3274–87.
501. He FJ, Pombo-Rodrigues S, Macgregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open* 2014;4:e004549.
502. Romon M, Lommez A, Tafflet M, Basdevant A, Oppert JM, Bresson JL, Ducimetiere P, Charles MA, Borys JM. Downward trends in the prevalence of childhood overweight in the setting of 12-year school- and community-based programmes. *Public Health Nutr* 2009;12:1735–1742.
503. Veerman JL, Van Beeck EF, Barendregt JJ, Mackenbach JP. By how much would limiting TV food advertising reduce childhood obesity? *Eur J Public Health* 2009;19: 365–39.
504. Hawkes C, Smith TG, Jewell J, Wardle J, Hammond RA, Friel S, Thow AM, Kain J. Smart food policies for obesity prevention. *Lancet* 2015;385:2410–2421.
505. Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet* 2010; 376: 1261–1271.
506. Grunert KG, Wills JM. A review of European research on consumer response to nutrition information on food labels. *J Public Health* 2007;15:385–399.
507. Eyles H, Ni Mhurchu C, Nghiem N, Blakely T. Food pricing strategies, population diets, and non-communicable disease: a systematic review of simulation studies. *PLoS Med* 2012; 9:e1001353.
508. Powell LM, Chriqui JF, Khan T, Wada R, Chaloupka FJ. Assessing the potential effectiveness of food and beverage taxes and subsidies for improving public health: a systematic review of prices, demand and body weight outcomes. *Obesity Rev* 2013; 14:110–128.
509. Geaney F, Kelly C, Greiner BA, Harrington JM, Perry IJ, Beirne P. The effectiveness of workplace dietary modification interventions: a systematic review. *Prev Med* 2013;57:438–447.
510. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752–753.
511. Kriemler S, Zahner L, Schindler C, Meyer U, Hartmann T, Hebestreit H, BrunnerLa Rocca HP, van Mechelen W, Puder JJ. Effect

- of school based physical activity programme (KISS) on fitness and adiposity in primary schoolchildren: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c785.
512. Global Advocacy Council for Physical Activity, International Society for Physical Activity and Health. The Toronto Charter for Physical Activity: a global call for action. *J Physical Activity Health* 2010;7(Suppl 3):S370–S385.
513. Hillman CH, Pontifex MB, Castelli DM, Khan NA, Raine LB, Scudder MR, Drollette ES, Moore RD, Wu CT, Kamijo K. Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. *Pediatrics* 2014;134:e1063–e1071.
514. Mendoza JA, Levinger DD, Johnston BD. Pilot evaluation of a walking school bus program in a low-income, urban community. *BMC Public Health* 2009;9:122.
515. Patel MS, Asch DA, Volpp KG. Wearable devices as facilitators, not drivers, of health behavior change. *JAMA* 2015; 313: 459–460.
516. Kerr J, Eves F, Carroll D. Six-month observational study of prompted stair climbing. *Prev Med* 2001;33:422–427.
517. Exercise prescription for health—the green prescription. Dublin: RCSI House, 2013.
518. Mitchell MS, Goodman JM, Alter DA, John LK, Oh PI, Pakosh MT, Faulkner GE. Financial incentives for exercise adherence in adults: systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2013;45:658–667.
519. Huhman ME, Potter LD, Duke JC, Judkins DR, Heitzler CD, Wong FL. Evaluation of a national physical activity intervention for children: VERB campaign, 2002–2004. *Am J Prev Med* 2007; 32:38–43.
520. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott, 2014.
521. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3316–3321.
522. Leyk D, Rohde U, Hartmann ND, Preuss PA, Sievert A, Witzki A. Results of a workplace health campaign: what can be achieved? *Dtsch Arztebl Int* 2014;111: 320–327.
523. World Health Organization. Guidelines for implementation. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Articles 5.3, 8–14. Geneva: World Health Organization, 2011.
524. Lochen ML, Henrichsen SH, Grimsrud TK, Holmen TL, Gallefoss F. Use of snus during pregnancy is not without risk. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 2012;132:932–933.
525. Areffalk G, Hambraeus K, Lind L, Michaelsson K, Lindahl B, Sundstrom J. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. *Circulation* 2014; 130: 325–332.
526. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocchio R, Eriksson M, Hallqvist J, Hedblad B, Jansson JH, Nilsson P, Pedersen N, Trolle Lagerros Y, Ostergren PO, Magnusson C. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012;27:771–779.
527. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. Personal Habits and Indoor Combustions. Smokeless Tobacco. 2012 [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-8.pdf>].
528. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014; 129:1972–1986.
529. Iversen B, Jacobsen BK, Lochen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol* 2013;28:659–667.
530. Gallefoss F, Holmen T, Grimsrud T, Henrichsen S, Løchen M-L. Snus under svangerskap er ikke ufarlig. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2012;132:932–933.
531. Lochen ML, Gram IT, Skattebo S, Kolstrup N. Tobacco images and texts in Norwegian magazines and newspapers. *Scand J Public Health* 2007;35:31–38.
532. Anderson P. Global alcohol policy and the alcohol industry. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:253–257.
533. Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. *Addiction* 2009;104:179–190.
534. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf.
535. National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: preventing the development of hazardous and harmful drinking. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph24>.
536. Her M, Giesbrecht N, Room R, Rehm J. Privatizing alcohol sales and alcohol consumption: evidence and implications. *Addiction* 1999;94:1125–1139.
537. Mann RE, Macdonald S, Stoduto LG, Bondy S, Jonah B, Shaikh A. The effects of introducing or lowering legal per se blood alcohol limits for driving: an international review. *Accid Anal Prev* 2001;33:569–583.
538. Stockwell T. A review of research into the impacts of alcohol warning labels on attitudes and behaviour. British Columbia, Canada: Center for Addiction Research of BC, University of Victoria, 2006.
539. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J, Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004148.
540. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
541. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010;55): 1328–1335.
542. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular mortality: common sense and scientific truth. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1336–1338.
543. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health* 2000;54: 328–332.
544. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoylaerts MF, Kunzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36:83–93b.
545. Murphy AW, Cupples ME, Smith SM, Byrne M, Byrne MC, Newell J. Effect of tailored practice and patient care plans on secondary prevention of heart disease in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b4220.
546. Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Maiques A, de Santiago A, Castellanos A, Diaz S, Obaya JC, Pedro-Botet J, Moral I, Lizarbe V, Moreno R, Perez A, Cordero A, Fornes-Ubeda F, Serrano-Saiz B, Camafont-Babkowski M, Elosua R, Sans S, de Pablo C, Gil-Nunez A, de Alvaro-Moreno F, Armario P, Rico OC, Villar F, Lizcano A. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Fam Pract* 2013;14:36.
547. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010;213:598–603.
548. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, De Backer G, Halcox JP, Masso-Gonzalez EL, Perk J, Sazova O, Steg PG, Artalejo FR. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURika study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:541–550.
549. Byrne D, O'Connor L, Jennings S, Bennett K, Murphy AW. A survey of GPs awareness and use of risk assessment tools and cardiovascular disease prevention guidelines. *Irish Med J* 2015;108:204–207.
550. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.

551. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40–46.
552. Allen JK, Dennison-Himmelfarb CR, Szanton SL, Bone L, Hill MN, Levine DM, West M, Barlow A, Lewis-Boyer L, Donnelly-Strozzo M, Curtis C, Anderson K. Community Outreach and Cardiovascular Health (COACH) Trial: a randomized, controlled trial of nurse practitioner/community health worker cardiovascular disease risk reduction in urban community health centers. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:595–602.
553. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, Tebbenjohanns J, Gohlke H, Senges J, Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:604–609.
554. Andrikopoulos G, Tzeis S, Nikas N, Richter D, Pipilis A, Gotsis A, Tsaknakis T, Kartalis A, Kitsiou A, Toli K, Mantas I, Olympios C, Pras A, Lampropoulos S, Oikonomou K, Pappas C, Kranidis A, Anastasiou-Nana M, Triposkiadis F, Goudevenos I, Theodorakis G, Vardas P. Short-term outcome and attainment of secondary prevention goals in patients with acute coronary syndrome—results from the nationwide TARGET study. *Int J Cardiol* 2013;168:922–927.
555. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12: CD0011273.
556. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1–12.
557. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22: 35–74.
558. Karmali KN, Davies P, Taylor F, Beswick A, Martin N, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD007131.
559. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;323:957–962.
560. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2003;326:84.
561. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on
514. Mendoza JA, Levinger DD, Johnston BD. Pilot evaluation of a walking school bus program in a low-income, urban community. *BMC Public Health* 2009;9:122.
515. Patel MS, Asch DA, Volpp KG. Wearable devices as facilitators, not drivers, of health behavior change. *JAMA* 2015; 313: 459–460.
516. Kerr J, Eves F, Carroll D. Six-month observational study of prompted stair climbing. *Prev Med* 2001;33:422–427.
517. Exercise prescription for health—the green prescription. Dublin: RCSI House, 2013.
518. Mitchell MS, Goodman JM, Alter DA, John LK, Oh PI, Pakosh MT, Faulkner GE. Financial incentives for exercise adherence in adults: systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2013;45:658–667.
519. Huhman ME, Potter LD, Duke JC, Judkins DR, Heitzler CD, Wong FL. Evaluation of a national physical activity intervention for children: VERB campaign, 2002–2004. *Am J Prev Med* 2007; 32:38–43.
520. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Baltimore: Wolters Kluwer/Lippincott, 2014.
521. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3316–3321.
522. Leyk D, Rohde U, Hartmann ND, Preuss PA, Sievert A, Witzki A. Results of a workplace health campaign: what can be achieved? *Dtsch Arztebl Int* 2014;111: 320–327.
523. World Health Organization. Guidelines for implementation. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Articles 5.3, 8–14. Geneva: World Health Organization, 2011.
524. Lochen ML, Henrichsen SH, Grimsrud TK, Holmen TL, Gallefoss F. Use of snus during pregnancy is not without risk. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række* 2012;132:932–933.
525. Are Falk G, Hamraeus K, Lind L, Michaelsson K, Lindahl B, Sundstrom J. Discontinuation of smokeless tobacco and mortality risk after myocardial infarction. *Circulation* 2014; 130: 325–332.
526. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, Fredlund P, Ahlbom A, Alfredsson L, Bellocchio R, Eriksson M, Hallqvist J, Hedblad B, Jansson JH, Nilsson P, Pedersen N, Trolle Lagerros Y, Ostergren PO, Magnusson C. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol* 2012;27:771–779.
527. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. Personal Habits and Indoor Combustions. Smokeless Tabacco. 2012 [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-8.pdf>].
528. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014; 129:1972–1986.
529. Iversen B, Jacobsen BK, Lochen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromso Study. *Eur J Epidemiol* 2013;28:659–667.
530. Gallefoss F, Holmen T, Grimsrud T, Henrichsen S, Løchen M-L. Snus under svangerskap er ikke ufarlig. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2012;132:932–933.
531. Lochen ML, Gram IT, Skattebo S, Kolstrup N. Tobacco images and texts in Norwegian magazines and newspapers. *Scand J Public Health* 2007;35:31–38.
532. Anderson P. Global alcohol policy and the alcohol industry. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:253–257.
533. Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. *Addiction* 2009;104:179–190.
534. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf.
535. National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: preventing the development of hazardous and harmful drinking. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph24>.
536. Her M, Giesbrecht N, Room R, Rehm J. Privatizing alcohol sales and alcohol consumption: evidence and implications. *Addiction* 1999;94:1125–1139.
537. Mann RE, Macdonald S, Stoduto LG, Bondy S, Jonah B, Shaikh A. The effects of introducing or lowering legal per se blood alcohol limits for driving: an international review. *Accid Anal Prev* 2001;33:569–583.
538. Stockwell T. A review of research into the impacts of alcohol warning labels on attitudes and behaviour. British Columbia, Canada: Center for Addiction Research of BC, University of Victoria, 2006.
539. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, Heather N, Saunders J, Burnand B. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004148.
540. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
541. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 1328–1335.
542. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular mortality: common sense and scientific truth. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1336–1338.
543. Britton A, McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. *J Epidemiol Community Health* 2000;54: 328–332.
544. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek

- G, Hoffmann B, Hoylaerts MF, Kunzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36:83–93b.
545. Murphy AW, Cupples ME, Smith SM, Byrne M, Byrne MC, Newell J. Effect of tailored practice and patient care plans on secondary prevention of heart disease in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b4220.
546. Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Maiques A, de Santiago A, Castellanos A, Diaz S, Obaya JC, Pedro-Botet J, Moral I, Lizarbe V, Moreno R, Perez A, Cordero A, Fornes-Ubeda F, Serrano-Saiz B, Camafort-Babkowski M, Elosua R, Sans S, de Pablo C, Gil-Nunez A, de Alvaro-Moreno F, Armario P, Rico OC, Villar F, Lizcano A. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Fam Pract* 2013;14:36.
547. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010;213:598–603.
548. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, De Backer G, Halcox JP, Masso-Gonzalez EL, Perk J, Sazova O, Steg PG, Artalejo FR. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:541–550.
549. Byrne D, O'Connor L, Jennings S, Bennett K, Murphy AW. A survey of GPs awareness and use of risk assessment tools and cardiovascular disease prevention guidelines. *Irish Med J* 2015;108:204–207.
550. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
551. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract* 2010;60:40–46.
552. Allen JK, Dennison-Himmelfarb CR, Szanton SL, Bone L, Hill MN, Levine DM, West M, Barlow A, Lewis-Boyer L, Donnelly-Strozzo M, Curtis C, Anderson K. Community Outreach and Cardiovascular Health (COACH) Trial: a randomized, controlled trial of nurse practitioner/community health worker cardiovascular disease risk reduction in urban community health centers. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:595–602. 553. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, Tebbenjohanns J, Gohlke H, Senges J, Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:604–609.
554. Andrikopoulos G, Tzeis S, Nikas N, Richter D, Pipilis A, Gotsis A, Tsaknakis T, Kartalis A, Kitsiou A, Toli K, Mantas I, Olympios C, Pras A, Lampropoulos S, Oikonomou K, Pappas C, Kranidis A, Anastasiou-Nana M, Triposkiadis F, Goudevenos I, Theodorakis G, Vardas P. Short-term outcome and attainment of secondary prevention goals in patients with acute coronary syndrome—results from the countrywide TARGET study. *Int J Cardiol* 2013;168:922–927.
555. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12: CD011273.
556. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1–12.
557. Clark RA, Conway A, Poulsen V, Keech W, Tirimacco R, Tideman P. Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22: 35–74.
558. Karmali KN, Davies P, Taylor F, Beswick A, Martin N, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD007131.
559. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001;323:957–962.
560. Murchie P, Campbell NC, Ritchie LD, Simpson JA, Thain J. Secondary prevention clinics for coronary heart disease: four year follow up of a randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2003;326:84.
561. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart* 2013;99:1421–1430.
562. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, Dendale P, Doherty P, Gaita D, Hofer S, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Pogosova N, Garcia-Porrero E, Rauch B, Schmid JP, Giannuzzi P. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:664–681.
563. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwislter AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogosova NG, Zdrenghaea D, Niebauer J, Mendes M. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:410–418.
564. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D. Use and effects of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:817–826.
565. Gravely-Witte S, Leung YW, Nariani R, Tamim H, Oh P, Chan VM, Grace SL. Effects of cardiac rehabilitation referral strategies on referral and enrollment rates. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:87–96.
566. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Moxham T, Zawada A. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1: CD007130.
567. Neubeck L, Redfern J, Fernandez R, Briffa T, Bauman A, Freedman SB. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:281–289.
568. Piotrowicz E, Korzeniowska-Kubacka I, Chrapowicka A, Wolszakiewicz J, Dobraszkiewicz-Wasilewska B, Batogowski M, Piotrowski W, Piotrowicz R. Feasibility of home-based cardiac telerehabilitation: results of TeleInterMed study. *Cardiol J* 2014;21:539–546.
569. Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, Honeyman E, Arnold D, Ding H, Smith C, Walters DL. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart* 2014;100:1770–1779.
570. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffi R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194–2204.